

УДК [616.36-002.12:578.891]-07.36

Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С

И.А. Булатова, В.В. Щёколов, А.П. Щёколова

(Кафедра госпитальной терапии № 2 Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»)

The functional state of endothelium at chronic hepatitis C

I.A. Bulatova, V.V. Schekotov, A.P. Schekotova

Цель исследования. Изучить функциональное состояние эндотелия у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов с ХГС в фазе реактивации. У всех оценивали активность воспалительного процесса, проводили индикацию HCV РНК и определение генотипа HCV в сыворотке крови, исследовали количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ), уровень оксида азота (NO), эндотелина-1 (Et-1) и функциональную активность фактора Виллебранда (vWF) в плазме крови.

Результаты. У больных ХГС было зарегистрировано повышение количества ДЭЦ в сравнении с группой практически здоровых лиц ($5,9 \pm 1,18 \cdot 10^4/\text{л}$ и $3,02 \pm 1,2 \cdot 10^4/\text{л}$ соответственно, $p=0,001$), снижение уровня NO ($18,6 \pm 3,02$ и $29,43 \pm 3,34$ мкмоль/л, $p=0,001$), повышение концентрации Et-1 ($0,7 \pm 0,21$ и $0,3 \pm 0,13$ фмоль/л, $p=0,0001$) и функциональной активности vWF ($102,1 \pm 4,75$ и $80,11 \pm 2,77\%$, $p=0,003$) в плазме крови. При оценке динамики эндотелиальных нарушений в процессе комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) изучавшиеся показатели в основной группе больных ($n=10$) претерпели достоверные изменения: количество ДЭЦ снизилось на 35,5% от исходного значения, уровень NO повысился на 35%, концентрация Et-1 уменьшилась на 63%, функциональная активность vWF снизилась на 16% от исходного уровня, что свидетельствует об уменьшении степени повреждения и дисфункции эндотелия.

Выводы. При ХГС имеются признаки повреждения и дисфункции эндотелия. Комбинированная ПВТ реафероном в сочетании с рибавирином у таких больных сопровождается значительным улучшением параметров функционального состояния эндотелия.

Ключевые слова: гепатит, эндотелий, циркулирующие эндотелиоциты, оксид азота, эндотелин, фактор Виллебранда.

Aim of investigation. To study the functional state of endothelium at patients with *chronic hepatitis C* (CHC).

Materials and methods. Forty patients with CHC in relapse phase were investigated. In all cases activity of inflammatory process was assessed, indication of HCV RNA was carried out and assessment of HCV genotype in blood serum, quantity of *desquamated endothelial cells* (DEC), level of *nitric oxide* (NO), endothelin-1 (Et-1) and functional activity of *von Willebrand factor* (vWF) in blood plasma was investigated.

Results. At patients of CHC elevation of DEC quantity has been registered in comparison to group of generally healthy persons ($5,9 \pm 1,18 \cdot 10^4/\text{l}$ and $3,02 \pm 1,2 \cdot 10^4/\text{l}$ respectively, $p=0,001$), decrease of NO level ($18,6 \pm 3,02$ and $29,43 \pm 3,34$ mcmol/l, $p=0,001$), increase of Et-1 concentration ($0,7 \pm 0,21$ and $0,3 \pm 0,13$ fmol/l, $p=0,0001$) and vWF functional activity ($102,1 \pm 4,75$ and $80,11 \pm 2,77\%$, $p=0,003$) in blood plasma. At evaluation of dynamics of endothelial disorders during combined *antiviral therapy* (AVT) studied parameters in the basic group of patients ($n=10$) underwent significant changes: DEC amount decreased by 35,5% from initial value, NO level increased by 35%, concentration Et-1 decreased by 63%, vWF functional activity decreased by 16% from an initial level that testifies decrease of damage activity and dysfunction of endothelium.

Conclusions. At CHC there are signs of damage and dysfunction of endothelium. Combined AVT by Reaferon in combination to ribavirin at such patients is accompanied by significant improvement of endothelium functional parameters.

Key words: hepatitis, endothelium, circulating endothelial cells, nitric oxide, endothelin, von Willebrand factor.

Гепатит С представляет собой серьезную проблему для здравоохранения и служит ведущей причиной развития хронической патологии печени. Сравнительно с другими возбудителями вирусных гепатитов *вирус гепатита С* (HCV) обладает наиболее высоким хроническим потенциалом и занимает первое место в структуре причин смертельных исходов от заболеваний печени. В современном мире насчитывается сегодня более 170 млн инфицированных HCV [15]. В России, по данным эпидемиологов, число инфицированных HCV составляет от 3 до 4 млн человек [9]. Наблюдения за естественным течением инфекции показывают, что у 55–85% больных, перенесших острый гепатит С, вирус не элиминируется, а у 5–20% из них через 20–25 лет развивается цирроз печени [15].

В патогенезе хронических гепатитов и прогрессировании их в цирроз большое значение имеет нарушение внутрипеченочной гемодинамики, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки синусоидов и дисфункцией эндотелия [1, 4, 7, 14]. Под эндотелиальной дисфункцией понимается прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, протромботических, пролиферативных факторов. Высокоспецифичными маркерами эндотелиальной дисфункции служат *десквамированные эндотелиоциты* (ДЭЦ), *оксид азота* (NO), *эндотелин-1* (Et-1) и *фактор Виллебранда* (vWF) [4]. Некоторые факторы постоянно синтезируются в эндотелии и выделяются в кровь в базолатеральном направлении, например NO, синтез которого при дисфункции эндотелия нарушается, что ведет к снижению его концентрации в плазме крови. Другие факторы накапливаются в эндотелии и выделяются из него при стимуляции или повреждении, в частности vWF. Отдельные факторы, к которым относится Et-1, в норме практически не синтезируются, но их содержание резко увеличивается при стимуляции эндотелия.

Природа взаимосвязей между функцией эндотелия и окружающими тканями изучена недостаточно. К настоящему времени сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов. Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции доказана при ряде наиболее распространенных заболеваний и патологических состояний, но мало изучена при хронических заболеваниях печени [2, 4].

Из всех факторов, синтезируемых эндотелием, роль модератора основных функций эндотелия принадлежит эндотелиальному фактору релаксации, или оксиду азота. NO (впервые был описан в 1980 г.) постоянно синтезируется в эндотелии, является нестабильной молекулой, обладает свой-

ствами сильного оксиданта, вызывает повреждение клеток и тканей [4, 11]. В некоторых исследованиях показано, что острые процессы в печени вызывают активацию выработки NO в гепатоцитах, а при хронизации заболевания его биосинтез в органе истощается [6, 11, 12]. Однако место NO в патогенезе хронических заболеваний печени, в частности при *хроническом гепатите С* (ХГС), изучено недостаточно, отмечена противоречивость трактовки результатов исследований [6, 11].

Антагонистом NO по влиянию на тонус сосудов является Et-1 [4]. Это мощный вазоконстрикторный пептид, который, помимо этого, регулирует ангиогенез сосудов. Et-1 образуется под действием многих факторов (адреналина, тромбина, ангиотензина, вазопрессина) и секретируется внутрь сосудистой стенки, где расположены специфические высокоаффинные рецепторы. В ряде работ отмечено повышение концентрации Et-1 при циррозе печени. Таким образом, можно сделать вывод, что Et-1 играет определенную роль в модуляции сосудистой резистентности печени, хотя значение его в патогенезе ее хронических заболеваний пока не совсем ясно [4, 11].

В последнее время одним из маркеров эндотелиальной дисфункции стали считать vWF, который выполняет роль реологического клея, своеобразного моста, соединяя рецепторы тромбоцитарной мембраны с субэндотелиальными структурами поврежденной стенки сосуда. Отдельными исследованиями установлено закономерное нарастание уровня vWF в плазме при значительных сосудистых поражениях [4].

Значение перечисленных факторов в развитии дисфункции эндотелия при хронических заболеваниях печени, в частности при ХГС, нуждается в дальнейшем изучении. Однако степень повреждения эндотелия, несомненно, играет важную роль в патогенезе таких заболеваний. В связи с этим одной из задач лечебного воздействия при ХГС является не только снижение целевых уровней показателей обменов, но и нормализация функций эндотелия.

Сегодня основным направлением лечения ХГС является *противовирусная терапия* (ПВТ) препаратами интерферона [3, 13]. Целью при этом является стойкое подавление репликации вируса и, как следствие, достижение ремиссии заболевания, предотвращение формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Длительность ПВТ определяется генотипом HCV и уровнем вирусемии, эффективность оценивают по раннему и позднему вирусологическому ответу (контроль HCV РНК в крови). Одновременно для лечения больных ХГС применяется комбинированная терапия противовирусными препаратами в сочетании с рибавирином [3, 8, 13]. В условиях длительного наблюдения при применении ПВТ у больных ХГС подтверждается фиброзостатиче-

ское действие, улучшается качество и продолжительность жизни, хотя стабильные положительные результаты удается достичь у 60–72% пациентов, что зависит от генотипа вируса [10, 13]. Влияние ПВТ на состояние эндотелия при ХГС изучено весьма незначительно.

Цель исследования: изучить функциональное состояние эндотелия у больных хроническим гепатитом С.

Материал и методы исследования

В исследование включены 40 пациентов с ХГС. Критерии включения: ХГС в фазе реактивации, мужчины и женщины старше 16 лет. Критерии исключения: сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, ИБС, артериальная гипертензия, аритмии, инсульты в анамнезе), сахарный диабет, бронхиальная астма, почечная и онкопатология, беременность. Группу контроля составили 34 практически здоровых лица, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих в анамнезе вирусных гепатитов. Для оценки эффективности предлагаемой схемы терапии в группе больных были выделены две сопоставимые по полу и возрасту подгруппы в составе 10 человек каждая: *основная подгруппа*, в которой проводилась комбинированная ПВТ, и *подгруппа сравнения* (без ПВТ). Критериями включения в основную подгруппу были: фаза реактивации заболевания — выявление HCV РНК в сыворотке крови, синдром цитолиза — повышение активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) в сыворотке крови, приверженность пациента к лечению и информированное согласие на него.

Проводилась оценка клинических данных, уровня АлАТ и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ). Индикация антиHCV классов IgG и IgM в сыворотке крови осуществлялась методом *иммуноферментного анализа* (ИФА) с использованием тест-систем 3-го поколения (Vecter, Россия). Для индикации HCV РНК и определения генотипа вируса применялся метод полимеразной цепной реакции. Количество ДЭЦ в плазме крови определяли по методике J. Hladovec (1978) [5], уровень NO в плазме крови — методом ИФА на анализаторе StatFax набором SYSTEMS (США), концентрацию Et-1 в плазме крови — методом ИФА на анализаторе StatFax набором BIOMEDICA CRUPPE (США). Количественную оценку функциональной активности vWF в плазме крови проводили методом, основанным на способности данного фактора вызывать агрегацию тромбоцитов в присутствии антибиотика ристоцетина. Исследование выполнялось на агрегометре 230 LA НПФ Биола (Москва) набором для количественного определения vWF фирмы НПО «Ренам» (Москва). Статистическую обработку данных осуществляли методом вари-

ционной статистики с применением *t*-критерия Стьюдента. Результаты обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследованы 40 больных ХГС (мужчин — 25, женщин — 15, возраст в среднем 35,2 года). Увеличение активности АлАТ и АсАТ до 3 норм отмечалось у них в 29% случаев, до 10 норм — в 30%, более 10 норм — в 15%, у 26% больных по биохимическим тестам цитолиз отсутствовал. У 10 пациентов (основная подгруппа) проводилась комбинированная ПВТ препаратом «Реаферон» в курсовой дозе 3 млн МЕ/сут 3 раза в неделю в сочетании с препаратом «Рибавирин» в дозе 800–1200 мг/сут. Длительность лечения составила 24–48 нед в зависимости от генотипа вируса. В этой подгруппе 5 человек имели 1b генотип HCV, 3 — генотип 3a и у 2 найдено сочетание генотипов 1a и 1b.

Оценка показателей функционального состояния эндотелия у больных ХГС и лиц контрольной группы проводилась через 1 мес после начала лечения (табл. 1). Количество ДЭЦ в плазме крови было достоверно большим в группе больных по сравнению с практически здоровыми. Эти данные подтверждают наличие выраженного повреждения сосудистого эндотелия при ХГС. У обследованных больных выявлено достоверное снижение уровня NO, что свидетельствует о недостаточной базовой выработке NO в эндотелии при ХГС. Концентрация Et-1 у больных была достоверно увеличена, что указывает на повышение его выработки при ХГС и подтверждает наличие у этих больных эндотелиальной дисфункции. Уровень vWF при ХГС был значимо выше аналогичных показателей у здоровых лиц.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с ХГС установлено наличие достоверной прямой взаимосвязи между количеством ДЭЦ, уровнем Et-1 и концентрацией vWF. Обратная

Таблица 1
Показатели функционального состояния эндотелия в группе больных ХГС и в группе практически здоровых лиц ($\bar{x} \pm m_x$)

Показатель	Контрольная группа (n=34)	Больные ХГС (n=40)	p*
ДЭЦ, $\times 10^4$ /л	3,02 $\pm$ 1,2	5,9 $\pm$ 1,18	0,001
NO, мкмоль/л	29,43 $\pm$ 3,34	18,6 $\pm$ 3,02	0,001
Et-1, фмоль/л	0,3 $\pm$ 0,13	0,7 $\pm$ 0,21	0,0001
vWF, %	80,11 $\pm$ 2,77	102,1 $\pm$ 4,75	0,003

*p — достоверность отличий в группе здоровых и в группе больных ХГС.

Таблица 2
Корреляционный анализ показателей функционального состояния эндотелия у больных ХГС

Показатель	Больные ХГС	
	<i>r</i>	<i>p</i>
ДЭЦ и NO	−0,57	0,003
ДЭЦ и Et-1	0,76	0,00004
ДЭЦ и vWF	0,55	0,014
NO и Et-1	−0,91	0,00001
NO и vWF	−0,57	0,017

Примечания: *r* — взаимосвязь показателей в группе больных ХГС; *p* — достоверность отличий в группе больных ХГС.

взаимосвязь имела между количеством ДЭЦ и уровнем NO (табл. 2). То есть усиление десквамации эндотелиоцитов сопровождается при ХГС снижением уровня NO и повышением концентраций Et-1 и vWF. В группе больных выявлена также достоверная обратная взаимосвязь между уровнем NO и содержанием Et-1 и vWF. Таким образом, наличие данных корреляций подтверждает достоверность этих показателей как маркеров эндотелиальной дисфункции при ХГС.

При оценке динамики показателей эндотелиальных нарушений у больных, которым проводилась комбинированная ПБТ (основная подгруппа), количество ДЭЦ достоверно снизилось на 35,5% от исходного значения, уровень NO повысился на 35%, концентрация Et-1 уменьшилась на 63%, функциональная активность vWF — на 16%, что свидетельствует об уменьшении степени повреждения и дисфункции эндотелия (табл. 3). Показатели функционального состояния эндотелия в основной подгруппе в процессе ПБТ приблизились к значениям этих показателей у практически здоровых лиц. В подгруппе сравнения достоверной динамики упомянутых эндотелиальных маркеров не наблюдалось (см. табл. 3).

При оценке позднего вирусологического ответа у 9 из 10 пациентов отмечалась элиминация HCV РНК.

Список литературы

1. Звягинцева Т.Д., Гриндьева С.В. Современные представления о сосудистом эндотелии в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 4. — С. 6–12.
2. Коломоец Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение // Воен.-мед. журн. — 2001. — Т. 322, № 5. — С. 29–35.
3. Крель П.Е., Лопаткина Т.Н., Никулкина Е.Н. Современная терапия хронического гепатита С с оценкой раннего вирусологического ответа // Врач. — 2003. — № 5. — С. 42–45.
4. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под. ред.

Таблица 3
Динамика показателей функционального состояния эндотелия в сравниваемых подгруппах больных ХГС в процессе лечения ($\bar{x} \pm m_x$)

Показатель	Подгруппа		<i>p</i>
	основная	сравнения	
ДЭЦ:			
до лечения	6,2±1,4	5,09±1,8	0,6
в динамике	4,0±0,7	4,8±0,7	0,002
<i>p</i> ₁	0,002	0,27	
NO:			
до лечения	16,7±4,8	17,5±3,5	0,6
в динамике	25,6±6,8	18,2±3,4	0,01
<i>p</i> ₁	0,01	0,7	
Et-1:			
до лечения	0,81±0,33	0,72±0,3	0,6
в процессе ПБТ	0,3±0,2	0,64±0,2	0,0001
<i>p</i> ₁	0,01	0,16	
vWF:			
до лечения	101,4±13,7	99,7±12,7	0,8
в процессе ПБТ	85,8±9,9	92,5±7,9	0,2
<i>p</i> ₁	0,042	0,32	

Примечания: *p* — достоверность отличий в сравниваемых группах; *p*₁ — достоверность отличий на этапах исследования.

Выводы

1. Комплексная лабораторная диагностика у больных хроническим гепатитом С позволяет выявить признаки нарушения функционального состояния эндотелия в виде его повреждения (повышение количества ДЭЦ и функциональной активности vWF в плазме крови), а также его дисфункции (снижение уровня NO и увеличение концентрации Et-1 в плазме крови).

2. Комбинированная противовирусная терапия реафероном в сочетании с рибавирином у больных хроническим гепатитом С сопровождается значительным улучшением параметров функционального состояния эндотелия.

Н.Н. Петрищева. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 184 с.

5. Петрищев Н.Н., Беркович О.А. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиоцитов в крови // Клин. лаб. диагн. — 2001. — № 1. — С. 50–52.
6. Ратникова Л.И., Мельников И.В. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени // Эпидемиол. инфекц. болезни. — 2002. — № 4. — С. 50–54.
7. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. — СПб: ТЕЗА, 1996. — 306 с.
8. Чуланов В.П. Молекулярные методы диагностики и оптимизации лечения хронического гепатита С // Клин. гепатол. — 2007. — № 2. — С. 19–24.

9. Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗРФ, 2003. — 384 с.
10. Hadziyannis S.J., Sette H.Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140. — P. 345–355.
11. Helmy A., Newby D.E., Jalan R. Enhanced vasodilatation to endothelin antagonism in patients with compensated cirrhosis and the role of nitric oxide // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 410–415.
12. Hon W.M., Lee W.H., Khoo H.E. Nitric oxide in liver diseases // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 962. — P. 278–295.
13. McHutchison J.G., Shiffman M.L., Gordon S.C. Sustained virologic response (SVR) to interferon-alfa-2b + / – ribavirin therapy at 6 months reliably predict long-term clearance of HCV at 5-year follow-up // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 44, N 2. — P. 275.
14. Newby D.E., Hayes P.C. Hyperdynamic circulation in liver cirrhosis: not peripheral vasodilatation but splanchnic steal // *QJM.* — 2002. — Vol. 95. — P. 827–830.
15. Strader D.B., Wright T., David L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 39. — P. 1147–1171.

УДК 616.34-002-092

Особенности проведения санационных вмешательств при распространенном перитоните

С.Г. Шаповальянц, А.А. Линденберг, И.П. Марченко, К.Б. Луммер, С.С. Согрешилин

(ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава)

Features of debridement at the diffuse peritonitis

S.G. Shapoval'yants, A.A. Lindenberg, I.P. Marchenko, K.B. Lummer, S.S. Sogreshilin

Цель исследования. Улучшение результатов хирургического лечения больных с распространенным перитонитом методом повторных программированных вмешательств на основе выработки критериев их завершения.

Материал и методы. Статистическому анализу подверглись результаты наблюдения 87 пациентов с распространенным перитонитом. На основе полученных данных создана прогностическая система оценки программированного санационного вмешательства. Система включает наиболее показательные аспекты интраабдоминальной картины, наблюдаемой в процессе очередной санации, и показатели степени тяжести общего состояния и полиорганной дисфункции.

Результаты. Разработанная система была использована при лечении 23 пациентов. В итоге отмечено уменьшение количества вынужденных операций «по требованию» с 18,4 до 8,7%. Диагностическая чувствительность системы составила 91,3%, диагностическая эффективность – 90%, а диагностическая специфичность – 90,7%.

Выводы. Преждевременное завершение программы повторных санационных вмешательств достаточно часто встречается в хирургической практике при лечении распространенного перитонита. Выполнение операций «по требованию» негативно

Aim of investigation. Improvement of results of surgical treatment of patients with the diffuse peritonitis by repeated programmed interventions method on the basis of finalization criteria.

Materials and methods. Results of 87 cases with diffuse peritonitis underwent statistical analysis. On the basis of obtained data prognostic system of evaluation of the programmed debridement was designed. The system included the most indicative intraabdominal features observed at the next debridement, and severity of general state and multiorgan failure.

Results. Original system was utilized at treatment of 23 patients. This resulted in decrease of number of «on-demand» operations from 18,4 to 8,7%. Diagnostic sensitivity of system was 91,3%, diagnostic efficacy – 90%, diagnostic specificity – 90,7%.

Conclusions. Premature finalization of program of repeated debridements occurs quite frequently in surgical practice at treatment of diffuse peritonitis. Performance of «on-demand» operations has negative effect on prognosis and increases mortality in this group. Original integrated prognostic system of evaluation of the programmed debridement allows reliable planning of abdominal debridement cycle duration and to prove its termination with high probability level.

Key words: peritonitis, relaparotomy, programmed sanitation.