

ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Т. Морозова¹, кандидат медицинских наук,
И. Гришина¹, доктор медицинских наук, профессор,
И. Гурикова²

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

²Екатеринбургский консультативно-диагностический центр
E-mail: t_moroz2012@mail.ru

Для хронических диффузных заболеваний печени вирусной этиологии характерно ремоделирование общих сонных артерий со снижением эластичности и повышением жесткости сосудистой стенки. Более значимые структурно-функциональные изменения выявлены у больных вирусным циррозом печени.

Ключевые слова: гастроэнтерология, хронический гепатит, цирроз печени, ремоделирование сосудистой стенки.

Хронический гепатит (ХГ) и цирроз печени (ЦП) вирусной этиологии занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения, оставаясь серьезной социальной-экономической и клинко-эпидемиологической проблемой здравоохранения [1, 2]. В последние годы в ряде исследований показана прогностическая ценность жесткости артерий при различных патологических состояниях [3–5]. Подтверждено, что увеличение жесткости сосудов связано со структурно-анатомическими изменениями в их стенках (диффузное фиброэластическое утолщение интимы с ремоделированием эндотелия, изменение экстрацеллюлярного матрикса с повышением содержания коллагена и его дезорганизацией, фрагментация эластической мембраны, инфильтрация стенок гладкими миоцитами, фиброз и кальцификация) [6–10]. Дисфункция эндотелия с дефицитом оксида азота, повышением уровня локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда и, таким образом, способствовать развитию и прогрессированию патологических состояний [11–15].

Суть ремоделирования заключается в способности органа изменять структуру и геометрию в ответ на длительное воздействие патологических стимулов. Ремоделирование сосудов начинается обычно как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов [16]. Длительно существующая адаптация сменяется нарушением структуры сосудов в ответ на прямое повреждение, в том числе токсичными веществами и метаболитами. В дальнейшем структурные повреждения сосудов ведут к расстройству кровообращения органов и нарушению их функций [17, 18].

При хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП) вирусной этиологии и особенно при ЦП эндотели-

альная дисфункция вносит существенный вклад в формирование гемодинамических нарушений, в первую очередь связанных с портальной гипертензией [19, 20].

Нами изучены особенности ремоделирования сосудистой стенки общих сонных артерий (ОСА) у пациентов с ХГ и ЦП, ассоциированными с HBV- и HCV-инфекцией.

Под наблюдением были 145 пациентов (мужчин – 72, женщин – 73) в возрасте от 20 до 53 лет. У 74 обследованных в соответствии с существующей классификацией установлен ХГ вирусной этиологии, у 71 – ЦП В и С. У 16,2% больных ХГ степень активности была минимальной, у 52,7% – умеренной и у 31,1% – высокой. Хронический вирусный гепатит С был диагностирован у 40 (54,1%) пациентов, хронический вирусный гепатит В – у 34 (45,9%) обследованных. Согласно классификации Чайлд–Пью, распределение больных ЦП по классам тяжести было следующим: класс А – у 21 (29,6%), класс В – у 34 (47,9%) и класс С – у 16 (22,5%) больных. ЦП, ассоциированный с HCV-инфекцией, диагностирован у 42 (59,2%) пациентов, ЦП В – у 29 (40,8%).

Критериями исключения были: возраст старше 53 лет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет типа 1 и 2, ишемический инсульт в анамнезе. Клинически и анамнестически у больных были исключены злоупотребления алкоголем и гепатотоксическими веществами. Контрольную группу составили 50 практически здоровых обследованных тех же пола и возраста.

Исследование крови на маркеры вирусного гепатита В и С проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Roche diagnostic systems, полимеразной цепной реакции (ПЦР) HCV RNA и HBV DNA – с использованием диагностических наборов фирмы «Литех» (Москва). Для гистоморфологической верификации диагноза всем больным была проведена пункционная биопсия печени по методу Mengini, степень активности оценивали по R. Knodell с использованием полуколичественного метода определения индекса гистологической активности.

Для оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла всем пациентам с ХГ и ЦП вирусной этиологии выполняли дуплексное сканирование ОСА (в положении пациента лежа на спине после 10-минутного отдыха) УЗ-сканером SSD-5500 (Aloka, Япония) линейными датчиками 5–12 МГц. Оценивали внутренний диаметр и относительную толщину стенки ОСА (ОТС, мм), а также состояние комплекса интима–медиа (КИМ) ОСА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. В качестве нормальных значений толщины КИМ использовали рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2007), в соответствии с которыми она составляет <0,9 мм. Критерию утолщения КИМ соответствовали значения в пределах 0,9–1,3 мм, критерию бляшки – КИМ >1,3 мм.

Внутреннее концентрическое ремоделирование диагностировали при утолщении стенки за счет уменьшения внутреннего диаметра артерии, наружное эксцентрическое ремоделирование – при дилатации просвета и уменьшении относительной толщины стенки артерии, наружную концентрическую гипертрофию – при увеличении внутреннего диаметра ОСА вместе со значительным утолщением ее стенки [21].

Из гемодинамических параметров внутрисосудистого кровотока анализировали: пиковую систолическую скорость в ОСА (PSV, см/с); пиковую диастолическую скорость (EDV, см/с); усредненную по времени максимальную

скорость (TAPV, см/с). Определяли пульсационный индекс (PI, усл. ед.), характеризующий циркуляторное сопротивление в бассейне лоцируемой артерии, и индекс резистентности (индекс Пурселло – RI, усл. ед.), который отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения [22].

Для оценки эластичности ОСА использовали коэффициент растяжимости (КР) и индекс жесткости (ИЖ). КР рассчитывали по формуле:

$$КР = 2 \times \Delta Д / \Delta ПД / Д \{10^{-3} \text{ кПа}\},$$

где Д – диаметр артерии; ΔД – изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла; ΔПД – изменение пульсового АД [23].

ИЖ рассчитывали по формуле:

$$ИЖ = \log (САД/ДАД) / (\Delta Д/Д),$$

где САД – систолическое, ДАД – диастолическое АД; Д – диаметр артерии; ΔД – изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла [24].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ MedCalc, Statistica v.6. Отсутствие значимых отличий распределения от нормального, установленное с помощью теста Колмогорова–Смирнова, позволило использовать t-критерий Стьюдента для определения статистической значимости различий. Результаты представлены как $M \pm m$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии отмечалось достоверное увеличение диаметра ОСА по сравнению с контрольной группой, причем показатели были статистически значимо выше у пациентов с ЦП, чем у больных ХГ, ассоциированным с HbV-или HCV-инфекцией.

В группе пациентов с вирусным ЦП толщина КИМ ОСА оказалась значимо выше, чем в контроле и у больных ХГ вирусной этиологии (см. табл. 1). Можно предположить, что увеличение толщины КИМ связано с активацией, пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, а также с перестройкой клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки. Результатом становится увеличение толщины сосудистой стенки, при этом эластические свойства артерий снижаются, развиваются их жесткость и ригидность [3].

Наблюдаемая дилатация ОСА у пациентов с ЦП сопровождалась достоверным снижением скоростных показателей кровотока и ростом индекса RI. Эти изменения в сочетании со статистически значимо большими значениями PI (по сравнению как

с контролем, так и с группой пациентов с ХГ), толщины КИМ и ИЖ указывают на более выраженные структурно-функциональные изменения в артериях при ЦП (более выраженный артериосклероз) по сравнению с таковыми при ХГ (см. табл. 1).

Умеренная дилатация ОСА и снижение скорости кровотока в ней на фоне низких значений индекса гидродинамического сопротивления (RI) и PI у пациентов с ХГ указывали на ригидность сосудистой стенки и в определенной степени на сохранение сосудистого тонуса.

В результате изучения частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки ОСА в исследуемых группах установлено, что ремоделирование с развитием гипертрофии сосудистой стенки отмечалось у 69% пациентов с вирусным ЦП, при этом у 56,3% – с формированием концентрического типа гипертрофии. Эксцентрический вариант гипертрофии сосудистой стенки ОСА выявлялся реже (лишь в 12,7% случаев), нормальная геометрия установлена у 4 (5,6%) больных (табл. 2).

Напротив, у 51,4% пациентов с ХГ вирусной этиологии наблюдался внутренний концентрический тип ремоделирования ОСА, тогда как гипертрофические типы структурной перестройки ОСА встречались в 37,8% наблюдений, при этом в 31% случаев – с развитием концентрической гипертрофии, а в 6,8% – ее эксцентрического варианта. Нормальная геометрия ОСА при ХГ вирусной этиологии выявлялась чаще, чем при ЦП – (соответственно в 10,8 и 5,6% случаев) (см. табл. 2).

Таблица 1
Основные параметры структурно-функционального состояния сосудистой стенки ОСА у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии

Показатель	Группа контроля (1)	ХГ (2)	ЦП (3)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Диаметр, мм	5,51±0,42	5,77±0,87	7,20±0,19	<0,05	<0,001	<0,001
КИМ, мм	0,69±0,08	0,72±0,07	0,98±0,11	<0,05	<0,001	<0,001
ОТС ОСА, мм	0,13±0,01	0,15±0,02	0,19±0,03	<0,001	<0,001	<0,001
PSV, см/с	46,45±7,11	42,35±6,24	38,27±6,07	<0,01	<0,001	<0,001
EDV, см/с	20,13±9,44	16,47±4,85	14,12±2,16	<0,05	<0,001	<0,01
TAPV, см/с	30,64±2,52	24,21±2,13	18,62±2,89	<0,001	<0,001	<0,001
PI, усл. ед.	0,57±0,22	0,48±0,20	1,12±0,23	<0,05	<0,001	<0,001
RI, усл. ед.	0,64±0,07	0,52±0,08	0,79±0,06	<0,001	<0,001	<0,001
КР, ед.	43,2±9,80	37,63±9,17	32,41±9,24	<0,01	<0,001	<0,01
ИЖ, ед.	6,60±0,40	6,87±0,42	7,74±0,38	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 2
Типы структурно-геометрической перестройки ОСА у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии; n (%)

Тип геометрии ОСА	ХГ (n=74)	ЦП (n=71)
Нормальная	8 (10,8)	4 (5,6)
Концентрический тип гипертрофии ОСА	23 (31,0)	40 (56,3)*
Эксцентрический вариант гипертрофии ОСА	5 (6,8)	9 (12,7)
Внутреннее концентрическое ремоделирование ОСА	38 (51,4)	18 (25,4)*

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении 2 групп.

Полученные нами у больных ХДЗП вирусной этиологии результаты подтверждают данные других авторов [25, 26] о ремоделировании сосудистой стенки ОСА при ХГ и ЦП вирусной этиологии со снижением эластичности и повышением жесткости сосудистой стенки. При этом у пациентов с вирусным ЦП чаще формируется концентрическая гипертрофия сосудистой стенки, что в сочетании с умеренной дилатацией ОСА свидетельствует о более значимых структурно-функциональных изменениях (более выраженный артериосклероз), чем при ХГ вирусной этиологии, чаще сопровождающемся внутренним концентрическим ремоделированием без дилатации ОСА.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Грязин А.Е. Механизмы устойчивости вируса гепатита С к противовирусным препаратам // Молекулярная медицина. – 2004; 2: 18–23.
2. Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / М.: ГОУ ВУНМЦ МЗРФ, 2003; 384 с.
3. Ziemann S., Melenovsky V., Kass D. Mechanisms, patho-physiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005; 25: 932–43.
4. Safar M., London G., Plante G. Arterial stiffness and kidney function // *Hypertension.* – 2004; 43: 163–70.
5. Roman M., Deyereux R., Schwartz J. et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Arteries // *Hypertension.* – 2005; 46: 194.
6. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 2003; 184 с.
7. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // *Вестник КРСУ.* – 2003; 7: 1–10.
8. Gatta A., Bolognesi M. Vasoactive factors and hemodynamic mechanisms in the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis // *Mol. Aspects Med.* – 2008; 29 (1–2): 119–29.
9. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // *Кардиология.* – 2005; 12: 41–4.
10. Осипова Е.В., Мельникова Л.В., Бартош Л.Ф. Эластические свойства общих сонных артерий при артериальной гипертензии в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика: материалы Российского национального конгресса кардиологов.* – 2008; 7 (6): 273–4.
11. Helmy A., Newby D., Jalan R. Enhanced vasodilatation to endothelin antagonism in patients with compensated cirrhosis and the role of nitric oxide // *Gut.* – 2003; 52: 410–5.
12. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Современные представления о сосудистом эндотелии в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* – 2005; 4: 6–12.
13. Ратникова Л.И., Мельников И.В. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2002; 4: 50–4.
14. Hon W., Lee V., Khoo H. et al. Nitric oxide in liver diseases // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* – 2002; 962: 278–95.
15. Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р., Титаренко Ю.Б. Содержание эндотелина-1 и оксида азота при циррозах печени. *Материалы 17-го Российского конгресса «Гепатология сегодня» // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2012; 22 (39): 58.
16. Furuhashi N., Myiazaki S., Yasud K. Exaggerate vasoconstriction to norepinephrine in prehypertensive state in spontaneously hypertensive rats: role of endothelium and prostaglandins // *J. Hypertens.* – 2003; 21: 4–48.
17. Баталова А.А., Ховаева Я.Б., Берг М.Д. Этапность нарушения эндотелиальной функции при развитии гипертонической болезни и атеросклероза // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика: материалы Российского национального конгресса кардиологов.* – 2008; 7 (6): 44.
18. Newby D., Hayes P. Hyperdynamic circulation in liver cirrhosis: not peripheral vasodilatation but splanchnic steal // *QJM.* – 2002; 95: 827–30.
19. Щекотова А.П., Туев А.В., Щекотов В.В. и др. Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и синдромов, возникающих при хронических диффузных заболеваниях печени // *Казанский мед. журнал.* – 2010; 2: 143–8.
20. Булатова И.А., Щекотов В.В., Щекотова А.П. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2009; 3 (19): 42–6.
21. Мельникова Л.В. Структурно-функциональные изменения сосудов и возможности их коррекции у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пенза, 2011; 46 с.
22. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология / М.: Реальное время, 2003; 322 с.
23. Reckelhoff J. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension // *Int. J. Clin. Pract.* – 2004; 58: 13–9.
24. Koren M. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* – 1991; 114: 345–51.
25. Корсунская Л.Л., Клопотий Е.В. Особенности церебральной гемодинамики у больных с печеночной энцефалопатией, обусловленной циррозом печени // *Межд. неврол. журн.* – 2010; 3: 182–7.
26. Куликов В.Е. Динамика кровообращения в сосудах головного мозга у больных циррозами печени на фоне энцефалопатии. *Материалы V Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине / М., 2007; 90.*

CHANGES IN THE VASCULAR BED IN CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS OF VIRAL ETIOLOGY

T. Morozova¹, Candidate of Medical Sciences; Professor I. Grishina¹, MD; I. Gurikova²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg
²Yekaterinburg Consulting Diagnostic Center

Chronic diffuse viral liver diseases are characterized by common carotid artery remodeling with the decreased elasticity and increased stiffness of the vascular wall. More significant structural and functional changes are found in patients with chronic viral hepatitis.

Key words: gastroenterology, chronic hepatitis, liver cirrhosis, vascular wall remodeling.