

УДК: 616.36-004:[616.12-018.74:616.2-008.331.1]:615.22

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ БЕТА-БЛОКАТОРАМИ И ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

С. А. ПРИБЫЛОВ*

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопротеративных факторов (простациклин, тканевой активатор плазминогена, С тип натрийуретического пептида, эндотелиальный гипертоляризирующий фактор – NO) и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан А и др.). Эндотелий – это не барьер между кровью и тканями, а активный паракринный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [1, 2]. Методы оценки функции эндотелия – это определение циркулирующих в плазме маркеров ЭД и оценка эндотелийзависимой вазодилатации сосудов при функциональных пробах [5].

Открытый 17 лет назад эндотелиальный фактор с высокой вазомоторной активностью [17] эндотелин-1 стал объектом исследований. Множество эндотелин-ассоциированных патологических состояний объясняется лишь одним обстоятельством – эндотелин-1 является одним из важных регуляторов функционального состояния эндотелия, морфологически сопряженного с кровью и мышечной стенкой сосудов. Нейрогуморальный дисбаланс в пользу вазоконстрикторов, развивающийся на плацдарме печеночного эндотелия синусоидов, способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, развитию склеродегенеративных процессов и фиброгенезу. Эндотелин-1 действует как мощный сосудосуживающий агент, регулируя внутripеченочный кровоток [8].

Наличие гипердинамического кровообращения при циррозе печени (ЦП) с увеличенным сердечным выбросом и сниженным системным сопротивлением сосудов, было доказано в течение прошлых 50 лет [11], но возможность ассоциированных нарушений функций миокарда при ЦП была признана недавно [12]. Это патологическое состояние было охарактеризовано электрофизиологическими и механическими нарушениями в миокарде, особенно в ответ на стрессовые нагрузки. Недавно дисфункция миокарда подтверждена у пациентов с асцитом [16]. Появление диастолической дисфункции вместе с расширенными сердечными камерами предполагает, что такие пациенты действительно имеют ХСН, но признаки ее неспецифичны. Поэтому значительный интерес представляет обнаруженное высокое легочное артериальное систолическое давление у лиц с асцитом и ЦП [3], которое выделено самостоятельно – портопульмональная гипертензия [4]. Вопрос, почему у части пациентов с ЦП и легочными сосудистыми отклонениями, преобладает вазоконстрикция, а не вазодилатация, остался без ответа. При развитии асцита лишь четвертая часть больных переживает 3 года. Еще более неблагоприятное прогностическое значение имеет энцефалопатия, при которой больные в большинстве случаев умирают в течение ближайшего года. Основные причины смерти пациентов с ЦП – печеночная кома (40–60%) и кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (20–40%), прочие причины – рак печени, интеркуррентные инфекции, гепаторенальный синдром. В соответствии с международными рекомендациями, первичная профилактика кровотечений проводится у больных ЦП класса А-В по Child-Pugh с крупными варикозными венами пищевода или при тяжелой портальной гипертензионной гастропатии. Используются бета-адреноблокаторы, которые позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%. Препарат назначается в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25. При

* Курский государственный медицинский университет

наличии противопоказаний альтернативой является применение изосорбида 5-мононитрата. Профилактическое эндоскопическое лечение не рекомендуется.

Изучается влияние на функцию эндотелия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [1], которые являются базисными средствами в лечении ХСН. В ряде клинических исследований показано, что применение ИАПФ способствует регрессу дисфункции эндотелия [15]. Малоизученной остается проблема дисфункции эндотелия и ее коррекция при хронических диффузных заболеваниях печени, хотя последняя может рассматриваться как одно из ведущих звеньев патогенеза портальной гипертензии и развития гипердинамического типа кровообращения при ЦП. Изучение портальной и легочной гипертензии, дисфункции миокарда с оценкой их прогностической и терапевтической значимости, поиск новых длительно действующих средств патогенетического лечения, нужны не только для контролируемого сдерживания роста портального давления и расстройств сердечной, легочной гемодинамики, но и в эксклюзивных случаях определения показаний для ортотопической трансплантации печени.

Цель – изучение функции эндотелия у больных ЦП с портопальмональной гипертензией и оценка влияния селективного бета-блокатора бисопролола (конкор, пусомед) и лизиноприла (диротон, G Richter) на параметры функции эндотелия, на легочную, сердечную и портальную гемодинамику.

Материалы и методы. В открытое исследование включены 45 больных ЦП класса В-С по Child с синдромом портальной гипертензии (возраст 49 ± 2 , 14 женщин). Алкогольную этиологию ЦП имели 12 больных без асцита и 22 с асцитом, но они воздерживались от алкоголя не менее 6 месяцев перед исследованием, что подтверждалось анкетированием, беседой с родственниками и уровнем глутамилтранспептидазы. ЦП был связан с хроническим гепатитом С у 7 и гепатитом В у 2 больных, 2 пациента имели криптогенный ЦП. Длительность ЦП составила в среднем $6,5 \pm 1,2$ года, портальной гипертензии $2,1 \pm 0,3$ года. Критерии исключения: артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет, ожирение, заболевания почек. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные рандомизированы на 3 группы: 1 группа – 15 больных, получавших базисную терапию (гепатопротектор, диуретик, лактулоза), 2А группа – базисная терапия + диротон 5 мг/сут на 14 дней, 2В группа – базисная терапия + конкор 5 мг/сут на 14 дней под контролем артериального давления. Препараты назначали после контрольного периода длительностью 10 дней («плацебо»-период), на фоне стандартной терапии по формуляру.

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациентов

Показатель	1 группа n=15	2А группа n=15	2В группа n=15
Асцит, n (%)	9 (60%)	10 (67%)	10 (67%)
Отеки, n (%)	6 (40%)	12 (80%)	10 (67%)
ФВ ЛЖ < 50%, n (%)	4 (27%)	6 (40%)	3 (20%)
СрДЛА, мм рт ст.	35 ± 6	37 ± 9	36 ± 4
Дисфункция эндотелия, n (%)	9 (60%)	10 (67%)	8 (53%)
Эндотелин-1, фмоль/мл	$2,1 \pm 1,0$	$2,3 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,6$

Согласно дизайну исследования, данный протокол был открытым и плацебо неконтролируемым. Протокол исследования одобрен комитетом по этике, получено информированное согласие пациентов. Уровень эндотелина-1 в ЭДТА-плазме определяли путем иммуноферментного анализа (набор Biomedica). Всем больным проводилась эходоплеркардиография с исследованием внутрисердечной гемодинамики по рекомендациям ASE [13] с расчетом среднего (СрДЛА) давления в легочной артерии, конечносистолического

(КСО) и диастолического (КДО) объемов левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков сердца, с измерением временных характеристик (Е/А) диастолического трансмитрального потока и размеров левого (ЛП) и правого (ПП) предсердий.

Датчиком 10 МГц оценивалась вазомоторная реакция плечевой артерии по Selermajer и соавт. (1992) [6]. УЗИ печени, органов брюшной полости и эходопплеркардиография выполнены на аппаратах «Logic 500» и «Аloка 1700». Определяли диаметры просвета воротной вены в широком ее отрезке, селезеночной вены, печеночных вен на 2–3 см выше места впадения в нижнюю полую вену (НПВ), проводили расчет линейной и объемной скоростей кровотока в селезеночной, воротной, НПВ с использованием импульсно-волнового доплеровского датчика 2,5 мГц. Статистическую обработку результатов производили с использованием Statgraphics Plus for Windows 3.0. Параметры распределения признаков указывались в виде $M \pm SD$, n – объем выборки. Методы множественного сравнения применяли после того, как с помощью дисперсионного анализа отвергнута нулевая гипотеза. Проводили регрессионный анализ с представлением результатов в виде коэффициента корреляции Пирсона (r). Эффективность исходов лечения представлена в виде таблиц сопряженности с расчетом отношения шансов (ОШ), частоты исходов в контроле (ЧИК) и в группе лечения (ЧИЛ). Располагая парами наблюдений пациента, изменения выявлялись с использованием парного критерия Стьюдента при вычислении изменений признака для каждого пациента. При обнаружении статистически значимого эффекта, вычисляли его величину и 95% доверительные интервалы (95% ДИ), по которым судили о клинической значимости эффекта.

Результаты. Группа больных с ЦП объединяла лиц с прогрессирующими признаками функциональной недостаточности печени и ростом давления в системе воротной вены (табл. 1). У них нарастает перегрузка объемом ПЖ с преобладанием высокой скорости кровотока в ЛА, с ростом СрДЛА и СДЛА до 35–40 мм рт.ст., укорочением времени ускорения систолического потока в ЛА, нарушением структуры диастолы ПЖ. Уровни эндотелина-1 в плазме крови при ЦП положительно коррелировали со степенью легочной ($r=0,85$, $p<0,01$) и портальной гипертензии ($r=0,73$, $p=0,02$), с появлением диастолической дисфункции сердца.

Таблица 2

Внутрисердечная гемодинамика и портальный кровоток у больных ЦП при лечении диротонем и конкором

Параметры	Базисная терапия	Диротон+базисная терапия		Конкор+базисная терапия	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КДО ЛЖ, мл	143,4±8,3	149,7±7,0	123,4±4,1*	150,6±9,0	130,5±7,5*
КСО ЛЖ, мл	65,4±7,0	70,4±4,2	58,4±4,0*	72,0±6,8	60,1±6,4
ФВ ЛЖ, %	50±7	45±9	56±6*	52±7	57±4
Е/А	1,25±0,10	1,35±0,09	0,96±0,10*	1,30±0,10	1,05±0,08*
ЛП, см	5,4±0,5	5,6±0,2	4,4±0,3*	4,5±0,7	4,2±0,4
КДО ПЖ, мл	50,4±4,0	48,6±5,8	41,6±6,1	56,8±8,7	49,0±6,0*
КСО ПЖ, мл	30,1±3,1	29,7±4,8	22,0±4,2*	27,9±5,0	24,5±4,4
СрДЛА, мм рт. ст.	35,2±6,0	37,4±9,0	25,3±5,2*	36,0±4,8	29,7±5,8
ПП, см	6,2±0,7	5,5±0,8	4,6±0,5*	4,7±0,7	4,0±0,2*
НПВ, см	2,3±0,2	2,4±0,2	1,9±0,2*	2,0±0,2	2,1±0,1

Примечание: *— $p<0,05$ при сравнениях по парному коэффициенту Стьюдента

Группа больных с ЦП с портальной гипертензией (табл. 2) объединяет клинически наиболее тяжелых пациентов с прогрессирующим ухудшением портального кровотока и появлением клинических признаков недостаточности кровообращения (одышка, отеки, асцит). Нарушение систолической функции ПЖ протекает в виде увеличения СДЛА в среднем по группе до $52,9 \pm 5,9$ мм рт.ст., СрДЛА $35,4 \pm 4$ мм рт.ст, с относительным снижением скорости систолического потока в ЛА. Имеется дилатация полости ПЖ со снижением ФВ правого желудочка. Анализ фазово-временных показателей диастолы ПЖ указывает на рост скорости пика Е раннего диастолического наполнения ПЖ и спад скорости предсердного наполнения (индекс $E/A=2,12 \pm 0,05$), что в совокупности с увеличением размеров правого предсердия до $5,8 \pm 1,3$ см указывает на развитие тяжелой диастолической дисфункции ПЖ.

Наблюдается снижение систолической функции ЛЖ с уменьшением ударного и минутного объемов ЛЖ, низкая фракция выброса была у 13 (29%) пациентов. Преобладающим типом нарушения диастолической функции ЛЖ у пациентов ЦП с портальной гипертензией является более неблагоприятный II тип, характеризующийся увеличением скорости раннего (признак перегрузки объемом малого круга кровообращения) и снижением скорости позднего предсердного диастолического потоков с ростом индекса E/A до $1,35 \pm 0,12$ и увеличением размеров левого предсердия. ИАПФ способствовали коррекции диастолической функции миокарда, нормализации индекса E/A с увеличением фракции выброса левого желудочка сердца (табл. 2). За 14-дневный курс лечения достигнуто стойкое снижение объемов камер сердца, чего не наблюдается на фоне базисной терапии. Подобная, но менее выраженная тенденция коррекции портальной гипертензии и дисфункции миокарда зарегистрирована и при лечении бета-блокатором с улучшением качества жизни этих больных (коррекция одышки, уменьшение асцита, отеков).

Таблица 3

Параметры портальной гемодинамики на фоне лечения

V. portae, см	до лечения	после лечения	95% ДИ	p
1 группа	$1,3 \pm 0,2$		-	
2А группа	$1,4 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	0,18-0,29	<0,01
2В группа	$1,3 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$	0,03-0,19	<0,01
ЛСК v. portae, см/с				
1 группа	$13,1 \pm 3,3$		-	
2А группа	$12,2 \pm 3,0$	$18,1 \pm 2,8$	7,5-4,2	<0,01
2В группа	$12,8 \pm 2,8$	$14,8 \pm 2,0$	3,3-0,6	<0,01

Установленное уменьшение диаметра воротной вены в сочетании с ростом линейной скорости кровотока свидетельствует о снижении портального давления на фоне терапии вазодилататорами (табл. 3). При этом значимые эффекты наблюдались в группе диротона – рост линейной скорости кровотока составил до $4,2-7,5$ см/с (95% ДИ), редукция воротной вены – до $0,18-0,29$ см. При изучении эндотелиальной функции у 45 больных ЦП с портальной гипертензией нормальные показатели пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии имелись лишь у 7 больных (15%), недостаточная вазодилатация плечевой артерии установлена у 25% пациентов, а постокклюзионная вазоконстрикция – у 60%. Системная ЭД у больных сочеталась с резким ростом в 8–9 раз эндотелина-1 в плазме до $2,2 \pm 0,9$ фмоль/л, при норме $0,26 \pm 0,04$ фмоль/л, особенно выраженная элевация уровня эндотелина-1 зарегистрирована у больных с высокой легочной гипертензией ($r=0,85$, $p<0,01$), с асцитом и варикозным расширением вен пищевода III ст.

В группах лечения шансы корригирующего влияния на эндотелиальную функцию для диротона составили $9,75$ ($p=0,02$), для конкора – $6,0$ ($p=0,06$) в сравнении с группой базис-

ной терапии (табл. 4), где сохранялось до 60% пациентов с патологической реакцией плечевой артерии на реактивную гиперемия. Позитивные результаты при курсовом лечении пациентов с портопупмональной гипертензией показывают, что нужны исследования по использованию ИАПФ в качестве терапии портальной гипертензии и дисфункции миокарда у лиц с хроническими диффузными заболеваниями печени для ремоделирования портальной и сердечной гемодинамики [3]. Наблюдение в течение года за 25 больными, которые получали ИАПФ, доказывает благоприятный эффект этих препаратов для лечения ЦП с портопупмональной гипертензией и улучшает качество жизни больных. Исследование завершили 30 пациентов, приверженность к лечению была высокой. Нежелательных побочных явлений, требующих отмены препаратов, не зарегистрировано. Результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о резком повышении уровня эндотелина-1 в системной циркуляции при декомпенсированном ЦП. До настоящего времени малоизученной является проблема ЭД и ее коррекции при диффузных заболеваниях печени. Наши исследования позволяют рассматривать ЭД и рост уровня эндотелина-1 в плазме как одно из важных звеньев в патогенезе портально-легочной гипертензии и развития гипердинамического типа кровообращения.

Таблица 4

Функция эндотелия при лечении диротонм и конкором (таблица сопряженности)

	Норма	ДЭ		p (χ^2)
2А группа	13	2	ЧИЛ 0,86	0,02
1 группа	6	9	ЧИК 0,40	
Отношение шансов диротон/контроль ОШ = 9,75				
2В группа	12	3	ЧИЛ 0,80	0,06
1 группа	6	9	ЧИК 0,40	
Отношение шансов конкор/контроль ОШ = 6,0				

Эндотелин-1 действует как мощный сосудосуживающий агент, регулирующий внутрипеченочный кровоток. Исследовали экспрессию эндотелина-1 у пациентов с ЦП, используя *in situ* гибридизацию и иммуногистохимию [14]. Экспрессия эндотелина-1 была заметно увеличена в ткани цирротической печени, где активизированные печеночные звездчатые клетки были главными сайтами синтеза пептида. Уровни эндотелина-1 положительно коррелировали с уровнем портального давления, функциональным состоянием сердца, и обратно пропорционально – с объемом циркулирующей крови при декомпенсированном ЦП [8]. Эти результаты согласуются с гипотезой, что эндотелин-1 связан с развитием и прогрессированием портальной гипертензии. Механизмы, ведущие к увеличенному синтезу эндотелина-1 при ЦП не известны, что связано с противоречивыми данными о роли эндотоксина, объема циркулирующей крови или регионарной гипоксии в развитии портальной гипертензии и локальной и системной ЭД.

При прогрессировании патологического процесса происходит повреждение эндотелиальных клеток печеночных синусоидов с последующей активацией печеночных мононуклеаров, ведущих к увеличению продукции цитокинов, свободных радикалов и коллагена, вследствие чего идет изменение фенестрированности синусоидов, коллагенизация пространства Диссе и нарастание внутрипеченочного сосудистого сопротивления. Это ведет к возникновению допеченочного сброса крови по естественным портокавальным анастомозам, что вместе с внутрипеченочными и портопеченочными шунтами обуславливает резкое уменьшение объема кровенаполнения печени. Это ведет к ишемии, некрозу печеночной ткани с последующим фиброзированием и нарушением архитектоники печени. Т.к. эндотелин-1 играет важную роль в регуляции легочного кровотока, вазоконстрикторное действие пептида, образующегося в большом объеме в кровеносном русле или в тканях, может быть причиной развития легочной гипертензии. Такая посылка нашла много под-

тверждений клинического и экспериментального характера. В биоптатах легких и в венозной крови, взятых от больных с легочной гипертензией, обнаружено увеличение содержания эндотелина-1, соответственно в 3 и в 2 раза. Рост экспрессии эндотелина коррелирует со средним давлением в легочной артерии и напряжением кислорода в крови [10].

Портальная гипертензия, ведущая к варикозному кровотечению и асциту – тяжелое осложнение ЦП, связанная с высокой смертностью. Эндогенные вазоконстрикторы, включая эндотелин-1, могут играть роль в контроле внутрипеченочного сосудистого тонуса. Ряд пациентов проявляют легочную гипертензию при прогрессировании портальной гипертензии, известной как портопульмональная гипертензия. В сообщении [9], авторы описали пациента с портопульмональной гипертензией на фоне криптогенного ЦП. Пациент получал неселективный антагонист рецепторов эндотелина – босентан. После 16 и 31 недели лечения легочное артериальное давление понизилось значительно от начального уровня 88 мм рт.ст. до 63 и 58 мм рт.ст., соответственно. Печеночный венозный портальный градиент значительно уменьшился с 26 мм на 7 и 17 мм через 16 и 31 неделю после лечения босентаном. Это сообщение демонстрирует эффективность антагониста эндотелина в лечении портопульмональной и портальной гипертензии в клинических условиях. Планируется ряд проспективных исследований, чтобы подтвердить эти данные. Совершенствование методов лечения заболеваний печени связывается с проблемами раннего выявления нарушений центральной и портопеченочной гемодинамики и своевременной их коррекции, в том числе за счет восстановления структуры и функции эндотелия системных и печеночных гемокапилляров. В настоящее время в литературе обсуждается влияние на ЭД периферических вазодилататоров. Анализ исследований (TREND, HOPE) показал, что плазменный уровень эндотелина-1 уменьшается на фоне длительной терапии ИАПФ в соответствии со снижением функционального класса и улучшением клинической симптоматики ХСН [1, 15]. Хотя бета-адреноблокаторы вошли в формуляр первичной профилактики варикозных кровотечений при ЦП, часть исследований показывает, что эндотелиальная функция не изменяется при лечении этим классом препаратов. Препараты, подобные небивололу, показали улучшение эндотелиальной функции у субъектов с артериальной гипертензией [7], даже если этот эффект следует из-за увеличения концентрации оксида азота, это указывает, что адреноблокатор может иметь полезный эффект на эндотелиальную функцию. Системная ЭД с повышением циркулирующих уровней эндотелина-1 при ЦП с портальной гипертензией носит универсальный характер. Терапия ИАПФ и бета-адреноблокатором патогенетически является оптимальной при формировании портальной гипертензии у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне базисной терапии. Для фармакологической коррекции ЭД и портальной гемодинамики преимущество перед биспрололом имеет лизиноприл в дозе 5 мг/сут. Наступающая на фоне терапии нормализация ЭД, показателей портальной, внутрисердечной и легочной гемодинамики говорит в пользу улучшения эластических свойств стенки сосудов и отражает положительное влияние препарата на процессы ремоделирования сосудов.

Литература

1. *Беленков Ю.Н. и др.* // Кардиология.– 2001.– №5.– С.100–104.
2. *Мартынов А.И. и др.* // Кардиология.– 2005.– №10.– С.101–104.
3. *Прибылов С.А.* Портальная гипертензия, нарушения кардиогемодинамики и лечение ингибиторами АПФ при хронических гепатитах и циррозах печени; Дис... канд. мед. наук // Воронеж, 2000.
4. *Чучалин А.Г.* // Пульмонология.– М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005.
5. *Ющук Е.Н. и др.* // Клиническая фармакология и терапия.– 2005.– №3.– С.85–88.
6. *Celermajer D.S. et al.* // The Lancet.– 1992.– Vol.340.– P.1111–1115.
7. *Cockcroft J.R. et al.* // Pharmacol.Exp.Ther.– 1995.– Vol.374.– P.1067–1071.
8. *Gerbes A.L.. et al.* // Hepatology.– 1995.– Vol.21.– P.735–739.

9. *Hinterhuber L. et al.* // Clin Gastroenterol Hepatol.– 2004.– Vol.2(11).– P.1039–1042.
10. *Humbert M. et al.* // N Engl J Med.– 2004.– Vol.351.– P.1425–1436.
11. *Kowalski H.J., Abelmann W.H.* // J Clin Invest.– 1953.– Vol.32.– P.1025–1033.
12. *Ma Z., Lee S.S.* // Hepatology.– 1996.– Vol.24.– P.451–459.
13. *Park S.H. et al.* // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 1996.– Vol.9.– P.119–128.
14. *Pinzani M. et al.* // Gastroenterology.– 1996.– Vol.110.– P.534–548.
15. *Rajagopalan S., Harrison D.* // Circulation.– 1996.– Vol.94.– P.240–243.
16. *Valeriano V. et al.* // Am J Gastroenterol.– 2000.– Vol.95.– P.3200–3205.
17. *Yanagisawa M. et al.* // Nature.– 1998.– Vol.332.– P.411–415.

S.A. Pribylov. Disfunctional Correction of Endothelium and Portal Hypertension under Hepato-cirrhosis by Beta-Blocators and Inhibitors APF