



М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, О. П. Фаюра
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Вміст деяких гуморально-метаболических вазоактивних чинників у крові хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому

Вступ. Поширення цирозу печінки (ЦП), зростання захворюваності серед молодого працездатного населення, а також визнання найчастішою причиною летальності серед непухлинних захворювань органів травлення надає особливого значення своєчасній діагностиці та лікуванню ЦП і його синтропічних коморбідних уражень.

Останнім часом значно розширилися знання про етіологію і патогенетичні основи морфологічних змін у паренхімі печінки й асоційовані з ними синдроми, насамперед – синдром портальної гіпертензії з наростанням змін у печінковій циркуляції, що функціонально виявляються підвищенням судинного тону та порушенням вазорелаксації, анатомічно – синусоїдним ремоделюванням та капіляризацією, ангіогенезом, венозним тромбозом, які провокують підвищення печінкового судинного опору. Зміни кровообігу, які супроводжують ЦП, є основою не лише портальної гіпертензії та її характерних ускладнень, але й порушення кровоплину майже в усіх органах, у тому числі й легенях, із виникненням у них важких патологічних змін, які мають у такому випадку причинно-наслідковий зв'язок зі ступенем підвищення тиску у ворітній системі печінки [2, 3].

Ці небезпечні легеневі ускладнення хронічних захворювань печінки намагались діагностувати й описати ще понад 100 років тому. У 1884 р. австрійський лікар М. Fluckiger [8] виявив зв'язок між ураженнями печінки та легень, спостерігаючи за хворою із цирозом, ціанозом і симптомом «барабаних паличок». І лише в 1977 р. шведські дослідники вперше ввели термін «гепатопульмональний синдром» (ГПС) для відображення артеріальної гіпоксемії, що виникає майже у третини хворих на ЦП без супутніх захворювань серцево-судинної та дихальної систем [2, 11].

Під ГПС розуміють дефект артеріальної оксигенації, який виникає в результаті низького вентиляційно-перфузійного співвідношення внаслідок розширення капілярів (вентиляція з надмірною перфузією) і анатомічного шунтування через прямі артеріовенозні шунти (перфузія без вентиляції). Згідно з опублікованими результатами різних авторів, частота ГПС коливається від 4,0 до 80,0 %. Таку розбіжність можна пояснити недостатністю стандартизації діагностичних критеріїв [1, 2, 6, 9].

Патогенез ГПС ще достеменно не вивчений. Експериментальні та клінічні дослідження доводять, що основну роль відіграє легенева гіперпродукція оксиду азоту (NO) і монооксиду вуглецю, під впливом яких відбувається різка вазодилатація, посилюється судинна проникність, виникає набряк із наступною запальною реакцією [2, 3, 5]. Описані й інші молекулярні механізми розширення судин, незалежні від NO, а саме: ферментативне утворення оксиду вуглецю через збільшення експресії гем-оксигенази-1 та стимулювання кальційактивованих калієвих каналів через ендотеліальне похідне – гіперполяризувальний чинник, вплив цитокінів, зниження чутливості рецепторів судин до впливу вазоконстрикторів, до чого призводить порушення стану кислотно-основної рівноваги (КОР), потрапляння у кров ендотоксинів, у тому числі й туморнекротизувального фактора α (TNF- α) [10].

З'ясування патогенетичних механізмів виникнення ГПС, із огляду на малосимптомність проявів, несприятливий перебіг, високу частоту як причини смерті хворих на ЦП, є важливим завданням сучасної гепатології і допомогло б діагностувати його ще на ранніх стадіях, запобігти наростанню важкості, застосувавши адекватні патогенетично обґрунтовані лікарські засоби.

Мета дослідження. Визначити вміст деяких вазоактивних гуморально-метаболических чинників, а саме: ендотеліязалежних (циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1, туморнекротизувальний фактор α), показників ренін-альдостеронової системи (ренін, альдостерон), натрійуретичного гормону в крові хворих на цироз печінки та з'ясувати їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ГПС у дослідження залучено 80 хворих [23 жінки (28,75 %) і 57 чоловіків (71,25 %) віком від 27 до 67 років], які лікувалися у Львівському обласному гепатологічному центрі в 2012–2015 рр. Патологічний процес у печінці був різного генезу. У більшості обстежених із ЦП дослідної групи (ДГ) (54 пацієнти – 67,5 %) виявлено ЦП моноетіологічного генезу, зокрема алкогольного, у 26 пацієнтів (32,5 %) – змішаного, в тому числі комбінованого «В»- і «С»-вірусного – у 8 (10,0 %), поєданого – у 18 пацієнтів (22,5 %). До контрольної групи увійшли 15 практично здорових осіб, порівнянних за віком і статтю.

Пацієнтам проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю», наказу № 433 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія», наказу № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Додатково визначали: наявність і ступінь інспіраторної задишки, платипное – посилення задишки під час зміни положення тіла з горизонтального у вертикальне, виникнення якого зумовлене тим, що судини у хворих із ГПС розширюються переважно в нижніх відділах легень і тиск кисню в артеріальній крові в положенні стоячи знижується (в нормі не спостерігається); наявність ціанозу; зміни дистальних фаланг пальців за типом «барабаних паличок» та «годинникових скелець»; появу «судинних зірочок» як прояв системної вазодилатації; ступінь насичення капілярної крові киснем у положеннях стоячи та лежачи, вважаючи значимим його зниження на 2,0 % і більше під час зміни положення тіла; хвилиний об'єм крові – показник часу насичення крові киснем.

Лабораторні показники, які взято до уваги, відображають функціональний стан легень, утворення спонтанних легеневих артеріовенозних шунтів із поглибленням циркуляційно-гіпоксичних розладів, а також порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення у хворих із ГПС, які наростають у відповідь

на декомпенсацію захворювання. Характеризуючи анатомічний субстрат ураження легень у хворих на ЦП – розкриття артеріовенозних шунтів, застосовували показник альвеолярно-артеріального градієнта за киснем, у нормі $<50,0$ мм рт. ст., величина якого залежить від об'єму венозної крові під час шунтування «справа наліво», ступеня нерівномірності вентиляційно-перфузійних відношень і парціального тиску кисню (PO_2) у змішаній венозній крові. Величина PO_2 , своєю чергою, залежить від серцевого викиду, використання організмом кисню і концентрації гемоглобіну. Показники газового складу крові: парціальний тиск вуглекислого газу (PCO_2) – у нормі 46,0–58,0 мм рт. ст., PO_2 – у нормі 37,0–42,0 мм рт. ст., загальний вміст кисню, що дорівнює сумі не лише зв'язаного з гемоглобіном, а й розчиненого в плазмі O_2 , – у нормі 15,0–23,0 об.%, загальний вміст CO_2 ммоль/л – у нормі 21,0–27,0 ммоль/л.

Проте інтегральним показником газообміну і транспорту кисню вважалось значення насичення крові киснем, який точно відображає співвідношення між оксигемоглобіном і кислотною ємкістю крові, та дає змогу визначити ступінь дихальної недостатності різного генезу (в нормі 70,0–76,0 %). Брали до уваги і залежність рівня оксигенації крові від її здатності переносити кисень, а це, своєю чергою, від стану її КОР, зміна якого також є причиною виникнення ГПС. Відомо, що однією з умов існування живого організму є підтримання сталості внутрішнього середовища, що залежить від цілої низки параметрів, у тому числі й від концентрації йонів водню, тобто значення рН крові. Підтримання рН крові в нормі забезпечують буферні системи організму, найбільш ємкісною із яких є бікарбонатна, що складається зі слабкої вугільної кислоти та її солей – бікарбонатів. Для оцінки стану буферних систем і визначення причини зсуву КОР використовували такі показники: бікарбонат (HCO_3), що дає змогу оцінити вміст бікарбонатів у сироватці крові хворого (в нормі 24,0–28,0 ммоль/л); стандартний бікарбонат, який оцінює вміст HCO_3 у крові за стандартних умов – (у нормі 22,0–26,0 ммоль/л); надлишок основ у крові (у нормі $-3,0 \pm 3,0$ ммоль/л); надлишок основ у позаклітинній рідині (у нормі $-3,0 \pm 3,0$ ммоль/л).

Враховували також результати спірометрії, а саме – показники життєвої ємкості легень (ЖЄЛ) та хвилиного об'єму дихання (ХОД). ЖЄЛ – це максимальний об'єм повітря, який можна видихнути після глибокого вдиху (відхиленням від норми вважають його зниження на 15,0–20,0 % від належного значення). ХОД – основний показник вентиляції легень, який показує об'єм повітря, що вентилюється у легенях за 1 хв у спокої (в нормі коливається від 6,0 до 8,0 л/хв) та збільшується у разі порушення легеневої вентиляції або дифузії O_2 через альвеолярно-капілярну мембрану. Вивчали й результати оглядової рентгенографії органів грудної клітки – локальний і дифузний пневмосклероз, комп'ютерної томографії – локальне або дифузне розширення легеневих судин, перфузійного

сканування легень із використанням міченого ^{99}Tc альбуміну, який у нормі поглинається легеневиими судинами на 95,0 %, а за наявності внутрішньолегеневих шунтів включається у системну циркуляцію і визначається в інших органах.

Для діагностики ступеня важкості ГПС у хворих на ЦП, тобто градації балів, розроблено спеціальні анкети ранжування експертних оцінок, у яких кожному показнику надано ранг і присвоєно певну кількість балів для опрацювання отриманої інформації методом багатфакторного дискримінантного аналізу. На основі експертних оцінок ($p < 0,001$) в оцінюванні ступеня важкості ГПС у пацієнтів із ЦП (коефіцієнт конкордації 0,81; значущість визначена за критеріями Р. Е. Фішера), зафіксовано: у випадку 6–21 бала – ГПС I ступеня, 22–43 бала – ГПС II ступеня, 44–103 бала – ГПС III ступеня. Створена нами комп'ютерна програма «Гепатопульмональний синдром», яка передбачає вибір показників із наступним підрахунком балів, дала змогу оптимізувати роботу з мінімальними затратами часу. За таким принципом усіх пацієнтів стратифіковано на три групи: до першої групи (ГПС I ступеня) увійшло 28 осіб (35,0 %), до другої (ГПС II ступеня) – 31 (38,8 %), до третьої (ГПС III ступеня) – 21 (26,3 %).

Для досягнення мети дослідження усім пацієнтам визначено рівні деяких ендотеліязалежних вазоактивних речовин у плазмі крові, одна з яких циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ, сGMP) (тестовий набір Assay Designs Correlate – EIA cyclic GMP (виробництва США). За його величиною рекомендується оцінювати ендотеліязалежну вазодилатацію, оскільки основний вазодилататор – NO є нестійкою сполукою зі швидким періодом напіврозпаду, а механізм його дії полягає у розширенні судин за допомогою стимуляції гуанілатциклази з утворенням сGMP у гладеньких м'язах судин. Синтез NO та вазодилатацію стимулює і TNF- α , який регулює експресію ключового ферменту біосинтезу BH_4 [10]; цьому сприяє також експресія ендотелінових рецепторів типу V_1 , які індукують NO-синтезу [3, 9]. Концентрацію TNF α визначали тестовим набором ELISA (виробництва Франції), ендотеліну-1 (E-1), як основного вазоконстриктора, – тестовим набором ІФА (виробництва США).

Порушення системного кровообігу у хворих на ЦП зі зниженням артеріального тиску та зменшенням об'єму циркулюючої крові, компенсаторне посилення впливу симпатoadреналової системи, зменшення вмісту йонів Na^+ призводить до активації ренін-альдостеронової системи. Ренін вважається основним ферментом, за участю якого відбувається низка важливих реакцій – перетворення ангіотензиногену, який синтезується у печінці, на ангіотензин-1 (АТ), далі ангіотензинперетворювальний фермент перетворює його на активний судинний чинник – АТ II, дія якого опосередкована через два підтипи рецепторів. Активнація AT_1 -рецепторів зумовлює вазоконстрикцію, стимуляцію секреції альдостерону, а AT_2 -рецепторів – вазодилатацію. Тому для діагностики стану

ренін-альдостеронової системи доцільно визначати рівні реніну та альдостерону. Для цього використовували тестові набори ІФА BioTekInstruments (виробництва США).

Вазодилатації судин сприяє і натрійуретичний пептид, унаслідок безпосередньої дії на їх м'язовий шар, що є альтернативним стосовно NO механізмом, а також пригнічує потенційоване АТ II виділення E-1 і перебуває у контррегуляційній взаємодії із норадреналіном. Його вміст у плазмі крові визначали тестовим набором ІФА BioTekInstruments (США).

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі Excel із використанням описової статистики і t-критерію Стюдента (Вільяма Сілі Госсета) для порівняння вибірок із нормальним розподілом. Отримані результати представляли у вигляді $M \pm m$, n – кількість обстежених пацієнтів у групі. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$.

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що наростання важкості ЦП супроводжується формуванням синтропічних коморбідних уражень, які мають, у такому випадку, причинно-наслідковий зв'язок зі ступенем підвищення тиску у ворітній системі печінки, оскільки патогенетичними механізмами таких порушень у дихальній системі є відкриття легневих артеріовенозних шунтів та прекапілярно-капілярна дилатація унаслідок дисбалансу між вазоактивними речовинами [3, 5, 9]. Тому визначали рівні деяких вазоактивних гуморально-метаболических речовин у крові хворих на ЦП з ГПС і вивчали кореляційні зв'язки зі ступенем його важкості (таблиця, рис. 1–8).

Вазоактивні гуморально-метаболическі показники у крові хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому

№ з/п	Показник	Референтні значення (РЗ); $M \pm m$	ДГ; $n = 80$, $M \pm m$	Ступені ГПС			Достовірність, p			
				I; $n = 28$, $M \pm m$	II; $n = 31$, $M \pm m$	III; $n = 21$, $M \pm m$	ДГ vs РЗ	I vs II	I vs III	II vs III
1	сGMP, нмоль/мл	27,2 \pm 2,2	72,9 \pm 2,2	63,0 \pm 2,9	71,7 \pm 3,4	85,3 \pm 3,7	<0,001	<0,05	<0,001	<0,01
2	TNF- α , пг/мл	17,4 \pm 0,8	29,5 \pm 6,8	7,7 \pm 1,9	20,0 \pm 9,1	53,9 \pm 15,9	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05
3	E-1, пг/мл	2,6 \pm 0,1	8,3 \pm 1,1	3,0 \pm 1,5	7,6 \pm 2,0	13,0 \pm 2,1	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05
4	Ренін, нг/мл	21,4 \pm 4,3	186,4 \pm 22,0	55,0 \pm 21,8	182,5 \pm 27,4	347,2 \pm 45,8	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
5	Альдостерон, нг/мл	29,0 \pm 3,7	430,1 \pm 41,3	176,1 \pm 34,9	371,9 \pm 41,9	812,3 \pm 81,8	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
6	Натрійуретичний пептид, пг/мл	109,0 \pm 3,7	630,6 \pm 83,6	212,4 \pm 41,3	527,1 \pm 73,0	1270,7 \pm 223,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

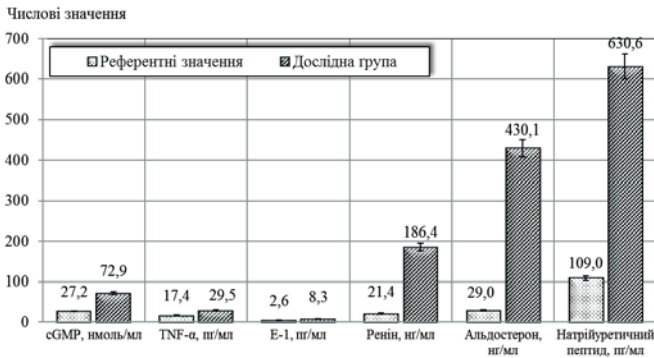


Рис. 1. Вазоактивні гуморально-метаболическі показники у крові хворих на цироз печінки з гепатопульмональним синдромом порівняно з референтними значеннями.

За результатами нашого дослідження, рівень cGMP у хворих на ЦП з ГПС становив $72,9 \pm 2,2$ нмоль/мл, що достовірно ($p < 0,001$) вище, ніж РЗ ($27,2 \pm 2,2$ нмоль/мл), і свідчить про наявність у осіб ДГ в крові значної кількості NO, який, як уже згадувалося, відіграє основну роль у виникненні дихальних розладів у хворих на ЦП та відповідає за вазодилатацію і сповільнену гіпоксичну легеневу вазоконстрикцію [1–3, 9].

Величина TNF-α також була достовірно вищою ($p < 0,05$) в осіб ДГ ($29,5 \pm 6,8$ пг/мл) порівняно з РЗ ($17,4 \pm 0,8$ пг/мл), що може бути наслідком кишкової ендотоксемії і надмірної його продукції альвеолярними макрофагами, а також активації прозапальних цитокінів.

Посиленому виділенню NO сприяє і збільшення синтезу E-1. Хоча його вважають потужним вазоконстриктором, який синтезується ендотеліальними клітинами та є локальним паракринним і автокринним регулятором судинного тону. E-1 взаємодіє з вазоактивними медіаторами, в тому числі з NO через 2G-білки, з'єднані з мембраною (E_A та E_B -рецептори). Місцеве виділення E-1 у відповідь на різні стимули здебільшого аблюмінальне і тропне до E_A -рецепторів на гладеньком'язових клітинах судин, зумовлюючи їх скорочення та вазоконстрикцію. Менша частина локального пептиду виділяється люмінально (у просвіт судин), зумовлюючи автокринний вазодилаторний ефект через збільшення активності NO-синтетази, а отже, і продукції NO, внаслідок дії на E_B -рецептори [7]. У хворих із ГПС виявлено достовірно ($p < 0,001$) вищий рівень E-1 ($8,3 \pm 1,1$ пг/мл) порівняно з нормальними показниками ($2,6 \pm 0,1$ пг/мл).

Щодо стану ренін-альдостеронової системи, і рівень реніну у пацієнтів ДГ ($186,4 \pm 22,0$ нг/мл) був достовірно ($p < 0,001$) вищим, ніж РЗ ($21,4 \pm 4,3$ нг/мл), і альдостерону – $430,1 \pm 41,3$ нг/мл, що значно вище порівняно з нормальними показниками ($29,0 \pm 3,7$; $p < 0,001$). Наростання рівня реніну й альдостерону у хворих на ЦП за відсутності їх вазоконстрикторних впливів унаслідок втрати до них чутливості рецепторів судин є важливим маркером судинної дисфункції.

Величина іншого судинноактивного чинника – натріуретичного пептиду у хворих із ГПС значно перевищувала ($630,6 \pm 83,6$ пг/мл) РЗ ($109,0 \pm 3,7$ пг/мл; $p < 0,001$), наслідком чого є різка вазодилатація судин через його дію на рецептори, що містяться у їх м'язовому шарі.

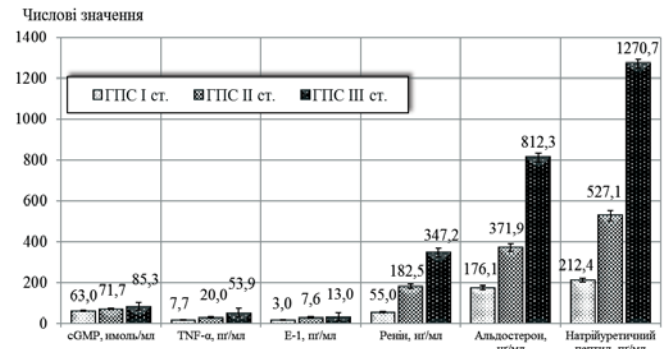


Рис. 2. Вазоактивні гуморально-метаболическі показники у крові хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому.

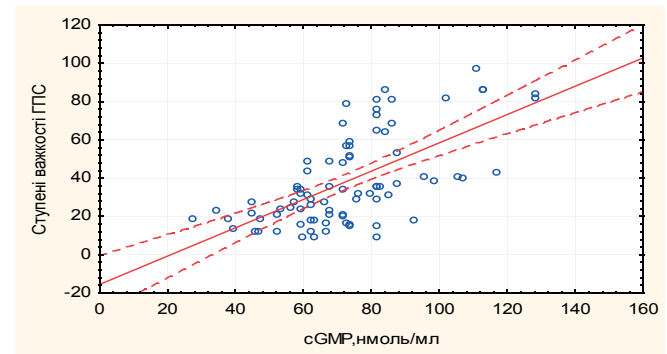


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між рівнем cGMP і ступенем важкості гепатопульмонального синдрому.

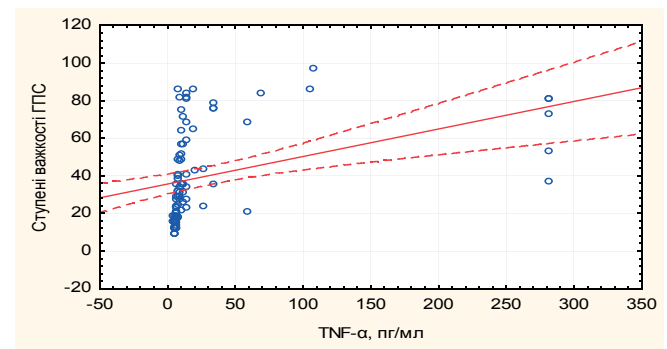


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між рівнем TNF-α і ступенем важкості гепатопульмонального синдрому.

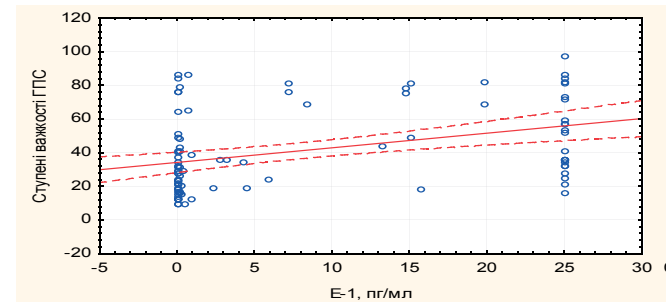


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між рівнем E-1 і ступенем важкості гепатопульмонального синдрому.

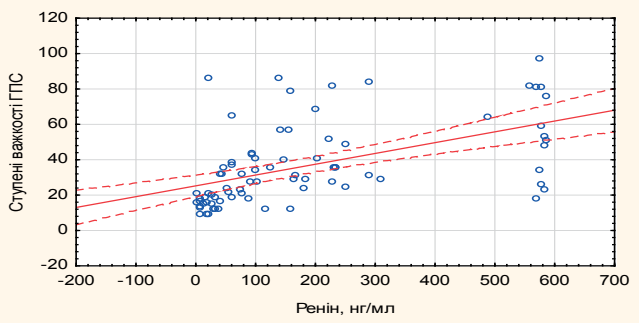


Рис. 6. Кореляційний зв'язок між рівнем реніну й ступенем важкості гепатопульмонального синдрому.

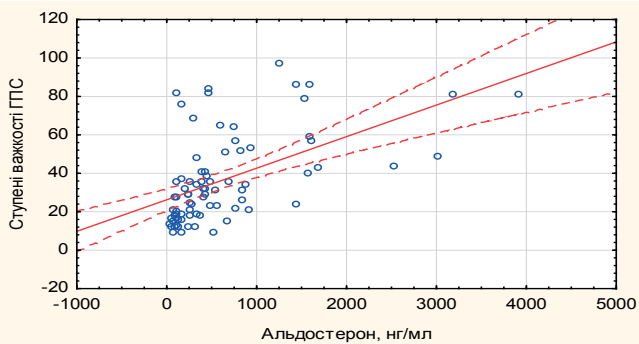


Рис. 7. Кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону та ступенем важкості гепатопульмонального синдрому.

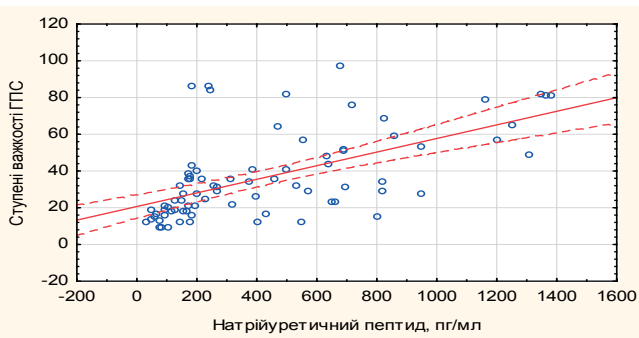


Рис. 8. Кореляційний зв'язок між рівнем натрійуретичного пептиду й ступенем важкості гепатопульмонального синдрому.

Дослідження показало, що рівень сGMP у хворих на ЦП із ГПС зростав із його декомпенсацією ($r = 0,6$; $p < 0,05$): у осіб із III ступенем становив $85,3 \pm 3,7$ нмоль/л, що достовірно вище, ніж у осіб із II ($71,7 \pm 3,4$ нмоль/л; $p < 0,01$) і I ($63,0 \pm 2,9$ нмоль/л; $p < 0,001$) ступенями, зі значимою різницею між ними ($p < 0,05$).

Спостерігалось також зростання рівня TNF- α із наростанням важкості ГПС ($r = 0,4$; $p < 0,001$). Його значення у хворих на ЦП з ГПС I ступеня було нижчим ($7,7 \pm 1,9$ пг/мл) порівняно зі значеннями у хворих із II ($20,0 \pm 9,1$ пг/мл) і III ($53,9 \pm 15,9$ пг/мл; $p < 0,01$) ступенями, зі статистично значимою різницею між показниками у двох останніх групах ($p < 0,05$).

Прямо пропорційно до важкості ГПС збільшувався і рівень E-1 ($r = 0,4$; $p < 0,001$): у хворих із I сту-

пенем його значення становило $3,0 \pm 1,5$ пг/мл, що статистично достовірно нижче, ніж у інших групах – із II ($7,6 \pm 2,0$ пг/мл; $p < 0,05$) і III ($13,0 \pm 2,1$ пг/мл; $p < 0,05$) ступенями, з достовірною різницею між останніми значеннями ($p < 0,05$).

Між рівнем реніну й альдостерону, які характеризують стан ренін-альдостеронової системи, і важкістю ГПС виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,5$; $p < 0,001$). У осіб із важким ГПС (III ступеня) рівень реніну був найвищим – $347,2 \pm 45,8$ нг/мл, у осіб із II ступенем – $182,5 \pm 27,4$ нг/мл і I ступенем – $55,0 \pm 21,8$ нг/мл, із підтверженою статистично достовірністю між показниками у групах ($p < 0,001$). Рівень альдостерону у пацієнтів ДГ з ГПС III ступеня становив $812,3 \pm 81,8$ нг/мл, що достовірно вище, ніж у пацієнтів із I ($176,1 \pm 34,9$ нг/мл; $p < 0,001$) та II ($371,9 \pm 41,9$ нг/мл; $p < 0,01$) ступенями, з достовірною різницею між двома останніми показниками ($p < 0,001$).

Посилення ураження легень у хворих на ЦП ДГ супроводжувалося зростанням рівня натрійуретичного пептиду ($r = 0,6$; $p < 0,001$). Його значення у хворих із ГПС I ступеня дорівнювало $212,4 \pm 41,3$ пг/мл, у осіб із II ступенем – $527,1 \pm 73,0$ пг/мл і в осіб із III ступенем – $1270,7 \pm 223,5$ пг/мл, зі статистичною різницею між показниками у групах із ГПС I і II ступенів – $p < 0,001$, I і III ступенів – $p < 0,001$, II і III ступенів – $p < 0,001$.

У осіб ДГ виявлено NO-залежну вазодилатацію та компенсаторну активацію ренін-альдостеронової системи, ефект якої незначний, оскільки знижується чутливість рецепторів судин до впливу ендогенних вазоконстрикторів унаслідок дефекту скорочувальної сигналізації на рівні субрецепторів, десенсибілізації (G-білок)-пов'язаних рецепторів і додаткового активування Ев-рецепторів, які мають вазодилатційні властивості [2, 3, 9]. Підвищений рівень натрійуретичного пептиду, який є фізіологічним антагоністом АТ II, також чинить вазодилаторний вплив унаслідок інгібування секреції реніну й альдостерону та прямого впливу на стінку судин.

Висновки. У хворих із гепатопульмональним синдромом рівні циклічного гуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора α , ендотеліну-1, реніну, альдостерону, натрійуретичного пептиду були достовірно ($p < 0,05$) вищі порівняно з референтними значеннями. Тому їх можна розглядати як один із патогенетичних механізмів його виникнення з активацією каскаду реакцій, наслідком яких є гіперпродукція оксиду азоту або ж прямого вазорелаксантного впливу через розслаблення гладеньком'язових клітин судинної стінки легневих судин. Величина вазоактивних гуморально-метаболических чинників прямо пропорційно залежить від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому, сприяючи прекапілярно-капілярній легневій вазодилатації з парадоксальною реакцією рецепторів легневих судин на вплив вазоконстрикторів, а тому можна вважати їх маркерами важкості ураження легень у хворих на цироз печінки.

Список літератури

1. Абдуллаев С. М. Гепатопульмональный синдром / С. М. Абдуллаев // Клиническая гепатология. – 2007. – № 2. – С. 43–46 (Abdullaev S. Hepatopulmonary syndrome / S. Abdullaev // Clinical Hepatology. – 2007. – N 2. – P. 43–46).
2. Абрагамович М. О. Гепатопульмональний синдром : особливості патогенезу, діагностики, клінічного перебігу та лікування / М. О. Абрагамович // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 10–13 (Abrahamovych M. Hepatopulmonary syndrome : features of the pathogenesis, diagnosis, clinical course and treatment / M. Abrahamovych // Ukrainian Medical Almanac. – 2010 – Vol. 13, N 5. – P. 10–13).
3. Криницька І. Я. Патогенетичні аспекти гепатопульмонального синдрому / І. Я. Криницька, І. М. Кліщ, М. І. Куліцька // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 1. – С. 13–17 (Krynytska I. Pathogenetic aspects of hepatopulmonary syndrome / I. Krynytska, I. Klishch, M. Kulitska // Bulletin of the Problems of Biology and Medicine. – 2011. – N 1. – P. 13–17).
4. Прибылов С. А. Дисфункция миокарда у больных циррозом печени : клиническое значение предшественника мозгового натрийуретического пептида / С. А. Прибылов // Кардиология. – 2006. – Т. 7. – С. 67–72 (Pribylov S. Myocardial dysfunction in patients with liver cirrhosis: clinical significance of brain natriuretic peptide precursor / S. Pribylov // Cardiology. – 2006. – Vol. 7. – P. 67–72).
5. Различные варианты поражения легких при циррозе печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 9–12 (Different variants of pulmonary lesions in case of liver cirrhosis / T. Kalacheva, G. Chernyavskaya, E. Beloborodova [et al.] // Siberian Journal of Medicine. – 2010. – N 1. – P. 9–12).
6. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates / B. J. Kim, S. C. Lee, S. W. Park [et al.] // Amer. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 4, N 94. – P. 525–528.
7. Fallon Michael B. MD Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease / Michael B. Fallon // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. – P. 138–142.
8. Fluckiger M. Vorkommen vntrom melschlagel formigen finger-andphalengen ohne chronische veränderungen an der lungen oder am herzen / M. Fluckiger // Wien Med. Wschr. – 1884. – Vol. 34. – P. 1457.
9. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences / P. Schenk, V. Fuhrmann, C. Madl [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 6, N 51. – P. 853–859.
10. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Ai-Rong Su [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 47. – P. 6385–6395.
11. Is hypoxemia in cirrhotic patients due to functional "hepatopulmonary syndrome" / L. S. Ericksson, C. Soderman, J. Wahren [et al.] // J. Hepatol. – 1988. – Vol. 1, suppl. 1. – P. 12.

Стаття надійшла до редакції журналу 12 червня 2016 року

Вміст деяких гуморально-метаболических вазоактивних чинників у крові хворих на цирроз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому

М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, О. П. Фаюра

Визначено вміст деяких гуморально-метаболических чинників у крові хворих на цирроз печінки з гепатопульмональним синдромом з метою з'ясування їх ролі в патогенезі його виникнення. За рандомізованим принципом залучено 80 хворих на цирроз печінки, з попередньою стратифікацією за наявністю гепатопульмонального синдрому; їх поділено на три групи залежно від ступеня його важкості. Отримані результати показали, що рівні циклічного гуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора α , ендотеліну-1, реніну, альдостерону, натрійуретичного пептиду в досліджуваній групі хворих достовірно вищі ($p < 0,05$) порівняно з референтними показниками, а зростання їх вмісту прямо пропорційно залежить від ступеня важкості ураження легень, відображаючи ендотеліальну дисфункцію та порушення стану ренін-альдостеронової системи з виникненням внутрішньолегеневої вазодилатації та парадоксальною реакцією рецепторів легневих судин на вплив вазоконстрикторів, що дає змогу розглядати їх як один із патогенетичних механізмів виникнення гепатопульмонального синдрому.

Ключові слова: цирроз печінки, гепатопульмональний синдром, вазоактивні гуморально-метаболическі чинники.

The Content of Some Humoral and Metabolic Vasoactive Factors in the Blood of the Cirrhotic Patients and Their Dependence on the Hepatopulmonary Syndrome Severity Degree

M. Abrahamovych, S. Tolopko, O. Fayura

Introduction. The attempts of the different scientists to diagnose and describe dangerous pulmonary complications of chronic liver diseases were more than 100 years ago. So, in 1884, an Austrian doctor M. Fluckiger found a link between the liver diseases and lungs watching a patient with cirrhosis, cyanosis and symptom of "drumsticks." The term "hepatopulmonary syndrome" (HPS) was first proposed only in 1977 by a group of Swedish researchers to display the arterial hypoxemia that occurs in about 1/3 of the patients with liver cirrhosis (LC) without concomitant diseases of the cardiovascular and respiratory systems.

The elucidation of the pathogenic mechanisms of HPS, taking into account its unfavorable course, small amount of symptoms, high mortality is an important task of modern hepatology and would help to diagnose it at early stages, to prevent the severity increase, using adequate pathogenetically justified drugs.

The **aim** of our study was to determine the content of some humoral and metabolic vasoactive factors, namely the endothelium-dependent (cyclic guanosine monophosphate, endothelin-1, tumor necrosis factor α), indices of the renin-aldosterone system (renin, aldosterone), natriuretic hormone in the blood of the cirrhotic patients and determine their dependence on the hepatopulmonary syndrome severity degree.

Materials and methods. Into the study there were involved 80 patients [23 women (28.75 %) and 57 men (71.25 %) aged 27 to 67 years old] with LC, in a randomized manner with preliminary stratification by the presence of HPS to achieve the aim. All of them were treated in Lviv Regional Hepatological Center for the period 2012-2015 years.

Taking into account the expert assessments of the chosen characteristic features of HPS in the assessing of its severity degree (concordance coefficient = 0.81; significance was defined due to R. Fischer's criteria), we found: in case of the values from 6 to 21 points - I degree HPS, 22-43 points - II degree HPS, 44-103 points - III degree HPS. Created by us computer program "Hepatopulmonary syndrome", which provides the selection of indices, followed by the calculation of points, helped to optimize the work with minimal time. According to this principle all the patients were stratified into three groups: the 1st group (I degree HPS) included 28 patients (35.0 %), the 2nd (I degree HPS) - 31 (38.8 %), the 3rd (I degree HPS) - 21 patients (26.3 %).

The levels of some endothelium-dependent vasoactive substances in the blood plasma, indices of renin-aldosterone system and natriuretic peptide content were identified in all these patients.

According to the **results** of our study there can be seen the tendency of the certain dynamics of vasoactive humoral and metabolic factors content changes in the blood of the patients with LC depending on the severity degree of HPS. The received results showed that the levels of cyclic guanosine monophosphate, tumor necrosis factor α , endothelin-1, renin, aldosterone, natriuretic peptide in the patients of the study group were significantly higher ($p < 0.05$) compared with the reference rates, and the growth of their content directly proportional depends on the severity degree of lung lesions, reflecting endothelial dysfunction and violations of renin-aldosterone system state with the appearance of intrapulmonary vasodilation and paradoxical response of the receptors of the pulmonary vessels to the influence of vasoconstrictors that allows us to consider them as one of the pathogenic mechanisms of the HPS.

Conclusions. In the patients with HPS the levels of cyclic guanosine monophosphate, tumor necrosis factor α , endothelin-1, renin, aldosterone, natriuretic peptide were significantly ($p < 0.05$) higher compared with the reference values which allows us to consider them as parts of the pathogenetic mechanisms of its appearance with the activation of cascade reactions resulting in the hyperproduction of nitric oxide or direct vasorelaxation influence through the relaxation of smooth muscle cells of the vascular wall of pulmonary vessels. The value of these vasoactive humoral and metabolic factors directly proportional depends on the HPS severity degree, contributing to pre-capillary-capillary pulmonary vasodilation with the paradoxical response of the receptors of the pulmonary vessels to the influence of vasoconstrictors, and therefore can be considered as markers of lung injury severity in patients with LC.

Keywords: liver cirrhosis, hepatopulmonary syndrome, humoral and metabolic vasoactive factors.