



А.С. Тугушев¹, В. В. Вакуленко¹, Д. И. Михантьев², В. В. Нешта², П. И. Потапенко²

Применение веноτονиков для коррекции синусоидальной дисфункции у больных циррозом печени

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²ГУ «Участковая клиническая больница на ст. Запорожье-2» ГП «Приднепровская железная дорога»

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, синусоидальная дисфункция, венотоники.

Актуальна разработка единых тактических установок, касающихся вопросов диагностики, рациональной терапии больных с синусоидальной дисфункцией при циррозе печени и профилактики осложнений. С целью оценки роли синусоидальной дисфункции при циррозе печени изучены результаты лечения 35 больных, которым дополнительно проводилась коррекция синусоидальной дисфункции. В основе терапии – назначение венотоники. Оценивались клиническое состояние пациентов, данные ультразвуковой доплерографии, характеризующие кровоток в воротной и селезеночной венах. Установлено, что применение венотоники улучшает портальную перфузию, вследствие чего уменьшается диаметр воротной вены и увеличивается линейная скорость кровотока в ней. Это свидетельствует о значимости коррекции синусоидальной дисфункции в снижении воротного давления и профилактике развития осложнений у больных циррозом печени.

Застосування венотоніків для корекції синусоїдальної дисфункції у хворих на цирроз печінки

А. С. Тугушев, В. В. Вакуленко, Д. І. Михантьєв, В. В. Нешта, П. І. Потапенко

Актуальним є напрацювання єдиних тактичних настанов, що стосуються питань діагностики, раціональної терапії хворих із синусоїдальною дисфункцією при циррозі печінки та профілактики його ускладнень. З метою оцінювання ролі синусоїдальної дисфункції при ускладненні циррозу печінки вивчили результати лікування 35 хворих, яким додатково виконали корекцію синусоїдальної дисфункції. Основою терапії було призначення венотоніків. Оцінювався клінічний стан пацієнтів, дані ультразвукової доплерографії, що характеризують кровоток у ворітній і селезінковій венах. Установили, що застосування венотоніків поліпшує портальну перфузію внаслідок цього зменшується діаметр ворітної вени й збільшується лінійна швидкість кровотоку в ній. Це свідчить про значущість корекції синусоїдальної дисфункції в зниженні ворітного тиску та профілактиці розвитку ускладнень у хворих на цирроз печінки.

Ключові слова: цирроз печінки, портальна гіпертензія, синусоїдальна дисфункція, венотоніки.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №3 (90). – С. 69–72

Application of venotonics for correction of sinusoidal dysfunction in patients with cirrhosis

A. S. Tugushev, V. V. Vakulenko, D. I. Mikhantsev, V. V. Neshta, P. I. Potapenko

Elaboration of the uniform tactical installations concerning questions of diagnostics, rational therapy of patients with sinusoidal dysfunction at cirrhosis and its complications is actual.

Aim For the purpose of assessment of a role of sinusoidal dysfunction at complications of cirrhosis results of 35 patients' treatment with sinusoidal dysfunction correction were studied.

Methods and results. As basis venotonics were used in therapy. The clinical condition of patients, data of ultrasonic dopplerography characterizing the blood flow in vv. porte and lienalis were estimated. It was established that application of venotonics improves portal perfusion and portal vein diameter decrease and linear speed of a blood flow increase.

Conclusion. It testifies to the importance of correction of sinusoidal dysfunction and prevention of complications development in patients with cirrhosis.

Key words: Cirrhosis, Portal Hypertension, Endothelium, Dysfunction, Vasodilatator Agents.

Zaporozhye medical journal 2015; №3 (90): 69–72

Нарушение функций эндотелия – эндотелиальная дисфункция, является одним из универсальных механизмов патогенеза различных заболеваний. Она затрагивает систему микроциркуляции всего организма, приводя в итоге к полиорганной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция всегда предшествует нарушению функции поврежденного органа [1,5]. При циррозе печени эндотелиальная дисфункция определяется как нарушение нормальных функций эндотелия на уровне синусоидов – синусоидальная дисфункция (СД), с дисбалансом между вазоконстрикторами и вазодилататорами, про- и антикоагулянтами, рост стимулирующими и ингибирующими факторами и др. [2,7–9,11,12,14].

Наиболее изученным механизмом развития синусоидальной дисфункции при циррозе печени является дисбаланс между увеличенными вазоконстрикторными стимулами и сниженными вазодилатационными механизмами. При этом происходит угнетение эндотелий зависимого расслабления синусоидов, что ведет к их спазму с резким увеличением внутрисосудистого сопротивления, одного из факторов развития «портального криза». На сегодняшний день признано: синусоидальная вазоконстрикция является начальным этапом развития портальной гипертензии при циррозе печени (ЦП), способствует прогрессированию заболевания и развитию осложнений [1,2,4,6,8,13–15].



Причины, приводящие к патологической активации синусоидальных клеток, находятся как на уровне печени (и связаны с этиологическим фактором развития ЦП), так и внепеченочно, вследствие образования различных биологически активных веществ, которые поступают в печень с воротным кровотоком. Соответственно, и коррекция синусоидальной дисфункции при ЦП предполагает этиотропное, патогенетическое и профилактическое лечение [2,4,6,13]. Сегодня известно о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия препаратов различных фармакологических групп. Однако назначение их при ЦП, развитии осложнений ЦП, безопасность на сегодняшний день в полной мере не изучены и должны быть оценены в дальнейших исследованиях. Не определены критерии выбора и длительность медикаментозной терапии как для коррекции синусоидальной дисфункции, так и для профилактики ее развития [10,11].

Некоторые авторы предлагают при синусоидальной дисфункции назначение препаратов группы венотоников, которые широко применяются в терапии хронической венозной недостаточности. В частности, препараты диосмина (флебодиа, детралекс) более чем в 2 раза повышают тонус стенки венозных сосудов, подавляют активность лейкоцитов и синтез медиаторов воспаления. Использование их в комплексном лечении портальной гипертензии у больных циррозом печени показало увеличение средней скорости кровотока в воротной вене и снижение индекса застоя в ней, что связано, кроме всего, с коррекцией эндотелиальной дисфункции синусоидов [3].

Цель работы

Провести исследование влияния венотоников на воротную гемодинамику у больных циррозом печени.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 35 больных циррозом печени, поступивших в хирургическое отделение с осложнённым течением заболевания, из них 25 пациентов – с желудочно-кишечным кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, 10 – с асцитическим синдромом. Всем больным в комплексной терапии назначили препарат

цикло3форте (по 1 таблетке 2 раза в день) с последующим переходом на длительный прием детралекса (по 1 таблетке 2 раза в день). Другие препараты, воздействующие на печеночную гемодинамику, не принимались. Оценивалось клиническое состояние пациентов, данные ультразвуковой доплерографии – диаметр воротной и селезеночной вен, объемный кровоток по ним, селезеночно-печеночный венозный индекс (соотношение объемного кровотока в селезеночной и воротной венах – СПВИ), характеризующий степень портокавального шунтирования, и индекс застоя (конгестивный индекс – отношение площади сечения воротной вены к средней скорости кровотока в ней), опосредованно характеризующий воротное давление.

Результаты обработаны современными статистическими методами анализа на персональном компьютере с использованием статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №АХХR712D833214FAN5).

Цикло3форте. Венотонизирующий препарат. Действующее вещество включает экстракт ислещи и гесперидин. Дополнительно содержит витамин С, антиоксидант, оказывающий защитное влияние на эндотелиоциты.

Детралекс. Ангиопротектор, венотонизирующее средство. Действующее вещество включает диосмин и гесперидин (Hesperidinum + Diosminum).

Результаты и их обсуждение

Изменения портальной гемодинамики у больных с осложнениями ЦП характеризовались увеличением диаметра воротной и селезеночной вен, снижением линейной скорости в них. При этом отмечалось увеличение конгестивного индекса и соотношения объемного кровотока в воротной и селезеночной венах в сторону селезеночной, что указывает на застой воротной крови в портальных сосудах как причине развития осложнений (табл. 1).

В результате назначения венотоников каких-либо побочных эффектов не наблюдали.

При контрольном обследовании больных диаметр воротной и селезеночной вен при использовании венотоников уменьшался в среднем на 14,6% и 24,2%, соответственно

Таблица 1

Показатели портальной гемодинамики у больных с циррозом печени до и после приёма венотоников

Показатели	Норма	До назначения венотоников	Через 1–1,5 месяца
Диаметр, мм: Воротная вена Селезеночная вена	11,3±2,1 7,6±2,2	17,1±2,3* 13,0±2,0*	14,6±1,6** 9,8±1,2**
Линейная скорость кровотока, см/сек: Воротная вена Селезеночная вена	9,3±4,0 10,7±4,0	7,8±4,0* 10,6±3,4	11,9±3,9** 11,3±5,2
Объемная скорость кровотока, мл/мин: Воротная вена Селезеночная вена	576,4±200,0 293,3±120,0	900±430* 865±250*	1310±270** 890,5±280
Селезеночно-печеночный воротный индекс, %:	43,2±15,0	93,2±12,1*	67,9±14,2**
Конгестивный индекс	0,12±0,02	0,20±0,04*	0,14±0,06**

Примечания: * – разница между контролем и больными ЦП при поступлении, p<0,05; ** – разница между больными до и после назначения венотоников, p<0,05.



($p < 0,05$). Линейная скорость кровотока в воротной вене увеличилась в среднем на 24,4% ($p < 0,05$), что указывает на улучшение портальной перфузии печени. В селезеночной вене она также несколько увеличилась, но достоверно не отличалась от показателей до назначения препарата.

Подтверждением улучшения портальной перфузии является характер изменений индекса застоя портальной крови – конгестивного индекса. Среднее значение конгестивного индекса в воротной вене достоверно снижалось в среднем на 30,0% ($p < 0,05$), что можно расценить как соответствующее снижение воротного давления.

Объемный кровоток, зависящий от диаметра сосуда и скорости кровотока в нем, в воротной вене увеличился в среднем на 31,3%. При этом в селезеночной вене практически не изменился. В результате этого отмечалось снижение объемного селезеночного кровотока относительно воротного – селезеночно-воротного венозного индекса, что указывает на улучшение висцеральной гемодинамики. СПВИ уменьшался в среднем на 26–28% ($p < 0,05$).

Выводы

1. Одна из гемодинамических причин развития осложненной при ЦП – синусоидальная дисфункция, в основе которой лежит гемодинамический дисбаланс на уровне синусоидов с превалированием вазоконстрикторных эффектов над вазодилататорными. Результатом является снижение портальной перфузии печени, проявляющееся расширением воротной вены и уменьшением линейной скорости кровотока в ней. При этом увеличивается индекс застоя портальной крови и селезеночно-печеночный венозный индекс.

2. Один из возможных методов коррекции синусоидальной дисфункции – использование препаратов, тонизирующих венозную стенку, – венотоников. Оптимальным является назначение цикло3форте в течение одного месяца с переходом на длительный приём детралекса. При их применении отмечается уменьшение диаметра воротной и селезеночной вен на 14,6% и 24,2% ($p < 0,05$) соответственно, увеличение линейной скорости в воротной вене на 24,4% ($p < 0,05$), снижение индекса застоя на 30,0% ($p < 0,05$) и селезеночно-печеночного венозного индекса на 26–28% ($p < 0,05$).

Список литературы

1. Булатова И.А. Функциональное состояние эндотелия и его диагностическая значимость при оценке тяжести хронических диффузных заболеваний печени : дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / И.А. Булатова. – Екатеринбург, 2009. – 101 с.
2. Гарбузенко Д.В. Патологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени / Д.В. Гарбузенко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – №6. – С. 11–20.
3. Применение диосмина при внутрипеченочной портальной гипертензии / Г.К. Мироджов, С.А. Аvezov, М.М. Гиясов, С.Г. Мироджова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – №1(21). – С. 40–43.
4. Харченко Н.В. Корекція порушень функціонального стану печінки, вмісту ліпідів, гомоцистеїну крові, ендотеліальної функції та енергетичного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, В.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №1(57). – С. 27–32.
5. Савельев В.С. Эндотелиальная дисфункция в хирургии / В.С. Савельев, В.А. Петухов // Consilium-medicum, Хирургия. – 2008. – №1. – С. 2–5.
6. Bellot P. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications / P. Bellot, R. Francés, J. Such // Liver International. – 2013. – Vol. 33(1). – P. 31–39.
7. Portal vein omentin is increased in patients with liver cirrhosis but is not associated with complications of portal hypertension / K. Eisinger, S. Krautbauer, R. Wiest et al. // European Journal of Clinical Investigation. – 2013. – Vol. 43(9). – P. 926–932.
8. Garcia-Pagan J.C. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis / J.C. Garcia-Pagan, J. Gracia-Sancho, J. Bosch // J Hepatology. – 2012. – Vol. 57(2). – P. 458–461.
9. Iwakiri Y. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – Current status and future directions / Y. Iwakiri, V. Shah, D.C. Rockey // J Hepatology. – 2014. – Vol. 61(4). – P. 912–924.
10. Mallat A. Cannabinoid signaling and liver therapeutics / A. Mallat, F. Teixeira-Clerc, S. Lotersztajn // J Hepatology. – 2013. – Vol. 59(4). – P. 889–890.
11. Mehta G. Breaking Bad – the two sides of gut microbiota in portal hypertension / G. Mehta, R.P. Mookerjee // Liver International. – 2014. – Vol. 34(9). – P. 1295–1297.
12. Rautou P.-E. Endothelial progenitor cells in cirrhosis: The more, the merrier? / P.-E. Rautou // Journal of Hepatology. – 2012. – Vol. 57(6). – P. 1163–1165.
13. Transplantation of endothelial progenitor cells ameliorates vascular dysfunction and portal hypertension in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhotic model / M. Sakamoto, T. Nakamura, T. Torimura et al. // J Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – Vol. 28(1). – P. 168–178.
14. Silva G. New serum markers for predicting esophageal varices: Is it a reality? / G. Silva // J Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – Vol. 28(1). – P. 4–5.
15. Thabut D. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: New targets for the treatment of portal hypertension? / D. Thabut, V. Shah // J Hepatology. – 2010. – Vol. 53(5). – P. 976–980.

References

1. Bulatova, I. A. (2009) Funkcional'noe sostoyanie endoteliya i ego diagnosticheskaya znachimost' pri ocenke tyazhesti khronicheskikh diffuznykh zabozevanij pecheni (Dis... kand. med. nauk). [A functional condition of endothelium and its diagnostic importance at an assessment of weight of chronic diffuse diseases of a liver]. Dr. med. sci. diss.] Yekaterinburg. [in Russian].
2. Garbuzenko, D. V. (2010) Patofiziologicheskie mekhanizmy i novye napravleniya terapii portal'noj gipertenzii pri cirroze pecheni [Pathophysiological mechanisms and new directions of therapy of portal hypertension at liver cirrhosis]. *Klinicheskie perspektivy gastroe'nterologii, gepatologii*, 6, 11–20. [in Russian].
3. Mirodzov, G. K., Avezov, S. A., Giyazov, M. M., & Mirodzova, S. G. (2011) Primenenie diosmina pri vnutriphechenoj portal'noj gipertenzii [Application of diosmin at intra hepatic portal hypertension]. *Rossijskij zhurnal gastroe'nterologii, gepatologii, koloproktologii*, 1(21), 40–43. [in Russian].
4. Harchenko, N. V., Anokhin, G. A., & Harchenko, V. V. (2011) Korrektsiia porushen funktsionalnogo stanu pechinky, vmistu lipidiv, homotsysteinu krovi, endotelialnoi funktsii ta enerhetychnogo obminu u khvorykh na nealkoholnyi steatohepatyt u poiednanni z hipertonichnoiu khvoroobiu [Correction of violations of a functional condition of a liver, the maintenance of lipids, homocysteine blood, endothelial function and a power exchange at patients not alcoholic steatohepatity in a combination to a hypertensive illness]. *Suchasna gastroenterolohiia*, 1(57), 27–32. [in Ukrainian].
5. Savel'ev, V. S., & Petukhov, V.A. (2008) Endotelial'naya



- disfunkciya v khirurgii [Endotelialny dysfunction in surgery]. *Consilium-medicum, Hirurgiya*, 1, 2–5. [in Russian].
6. Bellot, P., Francés, R., & Such, J. (2013) Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver International*, 33(1), 31–39. doi: 10.1111/liv.12021.
 7. Eisinger, K., Krautbauer, S., Wiest, R., Karrasch, T., Hader, Y., Scherer, M. N., et al. (2013) Portal vein omentin is increased in patients with liver cirrhosis but is not associated with complications of portal hypertension. *European Journal of Clinical Investigation*, 43(9), 926–932. doi: 10.1111/eci.12122.
 8. Garcia-Pagan, J. C., Gracia-Sancho, & J., Bosch, J. (2012) Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatology*, 57(2), 458–461. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.007.
 9. Iwakiri, Y., Shah, V., & Rockey, D. C. (2014) Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – Current status and future directions. *J Hepatology*, 61(4), 912–924. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.047.
 10. Mallat, A., Teixeira-Clerc, F., & Lotersztajn, S. (2013) Cannabinoid signaling and liver therapeutics. *J Hepatology*, 59(4), P. 889–890. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.032.
 11. Mehta, G., & Mookerjee, R.P. (2014) Breaking Bad – the two sides of gut microbiota in portal hypertension. *Liver International*, 34(9), 1295–1297. doi: 10.1111/liv.12598.
 12. Rautou, P.-E. (2012) Endothelial progenitor cells in cirrhosis: The more, the merrier? *Journal of Hepatology*, 57(6), 1163–1165. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.001.
 13. Sakamoto, M., Nakamura, T., Torimura, T., Iwamoto, H., Masuda, H., Koga, H., et al. (2013) Transplantation of endothelial progenitor cells ameliorates vascular dysfunction and portal hypertension in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhotic model. *J Gastroenterology and Hepatology*, 28(1), 168–178. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07238.x.
 14. Silva, G. (2013) New serum markers for predicting esophageal varices: Is it a reality? *J Gastroenterology and Hepatology*, 28(1), P. 4–5. doi: 10.1111/jgh.12025.
 15. Thabut, D., & Shah, V. (2010) Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: New targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatology*, 53(5), 976–980. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.004.

Сведения об авторах:

Тугушев А. С., к. мед. н., ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: tugushev63@mail.ru.
Вакуленко В. В., к. мед. н., ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет.
Михантьев Д. И., зав. хирургическим отделением, ГУ «Участковая клиническая больница на ст. Запорожье-2» ГП «Приднепровская железная дорога».
Нешта В. В., к. мед. н., врач-ординатор хирургического отделения, ГУ «Участковая клиническая больница на ст. Запорожье-2» ГП «Приднепровская железная дорога».
Потапенко П. И., врач-ординатор хирургического отделения, ГУ «Участковая клиническая больница на ст. Запорожье-2» ГП «Приднепровская железная дорога».

Відомості про авторів:

Тугушев А. С., к. мед. н., асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: tugushev63@mail.ru.
Вакуленко В. В., к. мед. н., асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет.
Михантьев Д. И., зав. хірургічного відділення, ДЗ «Відділкова клінічна лікарня на ст. Запоріжжя-2 Придніпровської залізниці».
Нешта В. В., к. мед. н., лікар-ординатор хірургічного відділення, ДЗ «Відділкова клінічна лікарня на ст. Запоріжжя-2» ДП «Придніпровська залізняця».
Потапенко П. И., лікар-ординатор хірургічного відділення, ДЗ «Відділкова клінічна лікарня на ст. Запоріжжя-2» ДП «Придніпровська залізняця».

Information about authors:

Tugushev A. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: tugushev63@mail.ru.
Vakulenko V. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University.
Mikhantyev D. I., Head of the Surgical Department of SD «Local clinical hospital on the station Zaporizhzhia-2 of the Pridneprovsky railway».
Neshta V. V., MD, PhD, Attending Physician, Surgical Department, SD «Local clinical hospital on the station Zaporizhzhia-2 of the Pridneprovsky railway».
Potapenko P. I., MD, PhD, Attending Physician, Surgical Department, SD «Local clinical hospital on the station Zaporizhzhia-2 of the Pridneprovsky railway».

Поступила в редакцию 23.04.2015 г.