

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТУ ТА АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ЗА ПОЄДНАННЯ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

В.Є. Молодцов

Комунальне некомерційне підприємство Миколаївської міської ради «Міська лікарня №1», м. Миколаїв, Україна.

Мета роботи – вивчити особливості поєданого перебігу хронічного алкогольного гепатиту (ХАГ) та алкогольного цирозу печінки (АЦП) з артеріальною гіпертензією (АГ) шляхом визначення основних клініко-лабораторних показників.

Матеріал і методи. Обстежено 13 хворих на ХАГ (I група), 22 хворих на ХАГ, поєданий з артеріальною гіпертензією (II група), 22 хворих на АЦП (III група) та 40 хворих на АЦП у поєднанні з артеріальною гіпертензією (IV група). Визначали вміст у сироватці крові С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- α (ФНПа), трансформуючого фактора росту- β_1 (ТФР β_1), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), 8-ізопростану, Д-димеру, стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів), ендотеліну-1 (ЕТ-1), молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1); час рекальцифікації плазми (ЧРП), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТIII), активність фактора XIII (Ф XIII), спонтанну агрегацію тромбоцитів. Досліджували також функціональний стан печінки та ліпідний спектр крові.

Результати. Встановлено, що прояви синдромів цитолізу та холестазу в більшості були суттєвішими у хворих на алкогольну хворобу печінки (АХП) при її поєднанні з АГ. Водночас спостерігалось підвищення рівнів СРБ, ФНПа, ТФР β_1 , ІЛ-10, церулоплазміну та 8-ізопростану. За наявності супутньої АГ вміст ІЛ-10 (у пацієнтів із ХАГ), СРБ (у пацієнтів із АЦП), а також вміст 8-ізопростану та церулоплазміну (у хворих на ХАГ та АЦП) вірогідно ($p < 0,05$) перевищував такий у пацієнтів без АГ. Як при ХАГ, так і при АЦП, встановлена наявність ендотеліальної дисфункції. Порушення функціонального стану ендотелію супроводжувалися змінами гемостаза та ліпідного спектра крові. При оцінці якісного LAL-тесту встановлено, що позитивний тест був у 97,5% у хворих на АЦП з АГ порівняно із ХАГ з АГ, коли цей тест був позитивним у 68,2% випадків. При порівнянні груп хворих на АЦП та ХАГ виявлено, що в 77,2% випадків він був позитивним у III групі та в 38,5% - у I групі. У хворих на АЦП з та без АГ даний тест мав такий розподіл: 39 пацієнтів із 40 мали позитивний тест у IV групі та 17 із 22 – у III групі.

Висновок. Виникнення цитолітичного, холестатичного, мезенхіміально-запального синдромів та печінково-клітинної недостатності у хворих на АХП з АГ пов'язане із безпосередньою дією етанолу на печінку, розвитком системного запалення, оксидативного стресу, дисліппротеїнемії, ендотеліальної дисфункції з порушеннями гемостаза та ендотоксемією.

Ключові слова:

алкогольний гепатит, алкогольний цироз печінки, артеріальна гіпертензія, коморбідність, патогенез.

Клінічна та експериментальна патологія 2020. Т.19, №2(72). С.19-27.

DOI:10.24061/1727-4338. XIX.2.72.2020.3

E-mail: valeriyamolodtsov70@gmail.com

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА И АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.Е. Молодцов

Цель работы – изучить особенности сочетанного течения хронического алкогольного гепатита (ХАГ) и алкогольного цирроза печени (АЦП) с артериальной гипертензией (АГ) путем определения основных клинико-лабораторных показателей.

Материал и методы. Обследовано 13 больных ХАГ (I группа), 22 больных ХАГ в сочетании с артериальной гипертензией (II группа), 22 больных АЦП (III группа) и 40 больных АЦП в сочетании с артериальной гипертензией (IV группа). Определяли содержание в сыворотке крови С-реактивного белка, фактора некроза опухолей- α (ФНПа), трансформирующего фактора роста- β_1 (ТФР β_1), интерлейкина-10 (ИЛ-10), 8-изопростана, Д-димера, стабильных метаболитов оксида азота (нитритов/нитратов), эндотелина-1 (ЭТ-1), молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1); время рекальцификации плазмы (ВРП), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время

Ключевые слова:

алкогольный гепатит, алкогольный цирроз печени, артериальная гипертензия, коморбидность, патогенез.

Клиническая и экспериментальная патология Т.19, №2 (72). С.19-27.

(ТВ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), уровень фибриногена в плазме крови, активность антитромбина III (АТIII), активность фактора XIII (Ф XIII), спонтанную агрегацию тромбоцитов. Исследовали также функциональное состояние печени и липидный спектр крови.

Результаты. Установлено, что проявления синдромов цитолиза и холестаза в большинстве случаев были более выраженными у больных алкогольной болезнью печени (АБП) при их сочетании с АГ. В то же время наблюдалось повышение уровней СРБ, ФНО α , ТГФ β , ИЛ-10, церулоплазмину и 8-изопростана. При наличии сопутствующей АГ содержание ИЛ-10 (у пациентов с ХАГ), СРБ (у пациентов с АЦП), а также содержание 8-изопростана и церулоплазмину (у больных ХАГ и АЦП) достоверно ($p < 0,05$) превышало таковое у пациентов без АГ. В то же время как при ХАГ, так и при АЦП установлено наличие эндотелиальной дисфункции. Нарушение функционального состояния эндотелия сопровождалось изменениями гемостаза и липидного спектра крови. При оценке качественного LAL-теста установлено, что положительный тест был у 97,5% у больных АЦП с АГ по сравнению с ХАГ с АГ, где этот тест был положительным в 68,2% случаев. При сравнении групп больных АЦП и ХАГ выявлено, что в 77,2% случаев он был положительным в III группе и в 38,5% – в I группе. У больных АЦП с и без АГ данный тест был следующим: положительный тест имели 39 пациентов из 40 IV группы и 17 из 22 – III группы.

Выводы. Возникновение цитолитического, холестатического, мезенхимально-воспалительного синдромов и печеночно-клеточной недостаточности у больных АБП с АГ связан с непосредственным действием этанола на печень, развитием системного воспаления, оксидативного стресса, дислипипротемии и эндотелиальной дисфункции с нарушениями гемостаза и эндотоксемией.

Key words:

alcoholic hepatitis,
alcoholic liver cirrhosis,
arterial hypertension,
comorbidity,
pathogenesis.

Clinical and
experimental pathology.
Vol.19, №2 (72).
P.19-27.

SOME FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF ALCOHOLIC HEPATITIS AND ALCOHOLIC CIRRHOSIS OF THE LIVER IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.E. Molodtsov

Purpose - to study the features of the combined course of chronic alcoholic hepatitis (CAH) and alcoholic liver cirrhosis (ALC) with arterial hypertension (AH) by determining the main clinical and laboratory parameters.

Material and methods. 13 patients with CAH (group I), 22 patients with CAH in combination with arterial hypertension (group II), 22 patients with ADC (group III) and 40 patients with ADC in combination with arterial hypertension (group IV) were examined. Serum content of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α (TNF α), transforming growth factor- β_1 (TGF β_1), interleukin-10 (IL-10), 8-isoprostane, D-dimer, stable metabolites of nitric oxide (nitrites / nitrates), endothelin-1 (ET-1), intercellular adhesion molecules-1 (ICAM-1); plasma recalcification time (PRT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (APTT), plasma fibrinogen levels, antithrombin III (ATIII) activity, factor XIII activity, platelet aggregation. Liver function and blood lipid spectrum were also examined.

Results. It was found that the manifestations of cytolysis and cholestasis syndromes were mostly more pronounced in patients with alcoholic liver disease (ALD) due to its combination with hypertension. At the same time, there was an increase in the levels of CRP, TNF α , TGF β_1 , IL-10, ceruloplasmin and 8-isoprostane. In the presence of concomitant hypertension, the content of IL-10 (in patients with CAH), CRP (in patients with ALC), as well as the content of 8-isoprostane and ceruloplasmin (in patients with CAH and ALC) probably ($p < 0.05$) exceeded that in patients without hypertension. At the same time, in both CAH and ALC, the presence of endothelial dysfunction was established. Disorders of the endothelial functional state were accompanied by changes in the hemocoagulation of homeostasis and the blood lipid spectrum. When evaluating the quality of the LAL test, it was found that the positive test was in 97.5% of patients with ALC with hypertension compared with CAH with hypertension, where this test was positive in 68.2% of cases. When comparing groups of patients with ALC and CAH, it was found that in 77.2% of cases it was positive in group III and in 38.5% - in group I. In patients with ALC with and without hypertension, this test had the following distribution: 39 patients out of 40 had a positive test in group IV and 17 out of 22 - in group III.

Conclusion. The occurrence of cytolytic, cholestatic, mesenchymal-inflammatory syndromes and hepatocellular insufficiency in patients with ALD with hypertension is

associated with the direct action of ethanol on the liver, the development of systemic inflammation, oxidative stress, dyslipoproteinemia, endothelial dysfunction with hemocoagulation disorders and endotoxemia..

Вступ

Звіт Всесвітньої організації охорони здоров'я 2018 року щодо алкоголю та здоров'я стверджує, що загальне споживання алкоголю в розрахунку на душу населення стрімко зросло з 2005 по 2016 рік. Водночас наявність дисліпідемії, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та ожиріння призводить до раннього та більш тяжкого ураження печінки, навіть при меншій кількості та меншій тривалості впливу алкоголю. Це зумовлює необхідність обстеження осіб, які мають залежність від алкоголю або алкогольну хворобу печінки, щодо наявності зазначеної вище патології для стратифікації ризику та визначення тактики лікування таких хворих [1-4].

Мета роботи

Вивчити особливості поєданого перебігу хронічного алкогольного гепатиту (ХАГ) та алкогольного цирозу печінки (АЦП) з артеріальною гіпертензією (АГ) шляхом визначення основних клініко-лабораторних показників.

Матеріал і методи

Обстежено 97 пацієнтів із встановленим діагнозом алкогольної хвороби печінки (АХП): 13 хворих на ХАГ (I група), 22 хворих на ХАГ у поєднанні з артеріальною гіпертензією (II група), 22 хворих на АЦП (III група) та 40 хворих на АЦП у поєднанні з артеріальною гіпертензією (IV група). Групу порівняння склали 21 практично здорова особа (ПЗО).

Діагноз АХП встановлювали на підставі анамnestичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, результатів ультразвукового та морфологічного дослідження печінки. Для розпізнавання прихованої алкогольної залежності та для виявлення соматичних еквівалентів хронічної алкогольної інтоксикації використана «сітка LeGo».

Діагноз есенційної артеріальної гіпертензії (АГ) встановлювався на підставі настанови Європейського кардіологічного товариства (2013) та вітчизняного «Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року).

Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени вранці натще. Для вивчення системи регуляції агрегатного стану крові її набирали у силіконові пробірки, використовуючи як стабілізатор 3,8% розчин цитрату натрію в співвідношенні 1:9.

Визначали вміст у сироватці крові С-реактивного білка (СРБ), фактора некрозу пухлин- α (ФНП α), трансформуючого фактора росту- β_1 (ТФР β_1), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), 8-ізопростану, Д-димеру за допомогою імуноферментного аналізу.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів), ендотеліну-1 (ЕТ-1), молекул міжклітинної адгезії-1 (ІСАМ-1). Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми (ЧРП), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ)), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТIII), активність фактора XIII (Ф XIII) визначали за традиційними методиками. Досліджували також спонтанну агрегацію тромбоцитів.

Функціональний стан печінки визначали за вмістом загального білка, альбуміну, глобулінів, трансферину, загального, прямого, непрямого білірубину, заліза в сироватці крові; активностями амінотрансфераз (АлАт, АсАт), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), холінестерази, Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом загального холестеролу (ЗХ), тригліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та холестеролу ліпідів високої щільності (ЛПВЩ). Вуглеводний обмін оцінювали за рівнем глікемії натще та вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1C).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми BioStat, Version 2009 for Windows (зб. 5.8.4.3 @2010 AnalystSoftInc.).

Результати дослідження та їх обговорення

Експериментальні дослідження підтверджують епідеміологічні докази того, що вживання алкоголю часто супроводжується розвитком артеріальної гіпертензії. Описані декілька механізмів гіпертензивної активності алкоголю, зокрема ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, запалення [5, 6]. З іншого боку, пошкоджувальна дія алкоголю на печінку теж реалізується через схожі механізми. Відомо, що ацетальдегід, який утворюється в печінці за допомогою цитозольної алкогольдегідрогенази з алкоголю як перший оксидативний продукт етанолу, є високотоксичною молекулою (в десятки разів більш токсичний, ніж алкоголь) [5, 7]. Генерація вільних радикалів із подальшим розвитком оксидативного стресу – це основний механізм цитотоксичності, індукованої алкоголем та ацетальдегідом [5, 6, 8, 9, 10]. Також встановлено, що ацетальдегід безпосередньо індукує загибель гепатоцита через некроз та апоптоз [7].

При аналізі показників функціонального стану печінки (табл. 1) виявлено, що у всіх обстежених спостерігалось достовірне, порівняно із ПЗО, збільшення активностей АлАт та АсАт (у 2,3 і 2,5 раза відповідно – у хворих на ХАГ, у 3,1 і 2,9 раза – у хворих на ХАГ з АГ, у 2,4 і 2,1 раза – у пацієнтів із АЦП та у 2,9 і 2,35 раза – у пацієнтів із АЦП з АГ). Варто зазначити, що при цьому виявлялася вірогідна різниця у деяких показниках серед обстежених груп

Показники функціональних проб печінки у хворих на хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією

Показники	ПЗО n=21	Хворі на ХАГ (I група) n=13	Хворі на ХАГ+АГ (II група) n=22	Хворі на АЦП (III група) n=22	Хворі на АЦП+АГ (IV група) n=40
АлАт, Од/л	34,95±0,97	79,69±5,84*	107,95±7,23 */**	84,05±3,46 *	102,03±5,48 */**
АсАт, Од/л	43,05±0,67	107,31±7,08*	125,46±5,54 */**	89,05±2,06*	101,13±3,08 */**
ГГТП, Од/л	26,19±1,44	146,85±10,66*	179,27±12,98*	230,09±39,13*	226,23±26,02*
ЛФ, Од/л	49,14±3,54	146,92±9,37*	192,50±7,80 */**	174,59±11,13*	216,25±12,69 */**
Тимолова проба, у.о.	2,65±0,15	5,6±0,67*	6,89±0,32*	8,88±0,89*	8,99±0,33*
Загальний білі- рубін, мкмоль/л	12,17±0,67	56,91±3,47*	71,80±2,49 */**	52,18±2,65*	59,66±2,84*
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,82±0,22	34,42±2,05*	42,60±1,57*	30,10±1,58*	36,33±1,92*
Білірубін непря- мий, мкмоль/л	8,35±0,49	22,49±1,66*	29,20±1,19 */**	22,09±1,42*	23,34±1,38*
Загальний білок, г/л	70,49±0,72	66,58±0,89*	66,47±0,77*	62,09±1,23*	64,80±0,78 */**
Альбуміни, %	53,71±0,50	47,62±1,08*	45,64±0,62*	43,50±0,84*	43,00±0,77*
Глобуліни, %	46,29±0,32	52,38±0,21*	53,59±0,67*	56,14±0,86*	56,33±0,84*
Сироваткове залізо, мкмоль/л	21,36±0,89	27,68±1,09*	25,78±0,87*	25,36±0,68*	25,28±0,43*
Трансферин г/л	2,84±0,09	3,62±0,12*	3,68±0,14*	3,35±0,09*	3,72±0,08*/**
Холінестераза, Од/л	7460,00± 90,84	4140,38± 251,58*	3643,00± 207,06*	2929,95± 156,04*	2857,35± 104,06*

Примітка: * - відмінності вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з показниками у практично здорових осіб (ПЗО);
** - відмінності вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з показниками у групі хворих без артеріальної гіпертензії.

хворих. Так, активності АлАт та АсАт у сироватці крові хворих на ХАГ із АГ були вищими, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом ХАГ, на 35,5% та 16,9% відповідно. Серед хворих на АЦП та за його поєднання з АГ ці показники також достовірно відрізнялися (були вищими на 21,4% та 13,6% відповідно у IV групі). Активність ГГТП сироватки крові у хворих I та II груп перевищувала в 5,6 раза та 6,8 раза відповідні показники у ПЗО, у 8,8 раза та 8,6 раза – відповідні показники в пацієнтів III і IV груп відповідно. Водночас між групами з ізольованим ураженням печінки та за його поєднання з АГ вірогідних відмінностей не спостерігалось. Проте у хворих на ХАГ із АГ та в пацієнтів з АЦП та АГ активність ЛФ була відповідно на 31,0% та 23,9% вищою, ніж при ізольованому перебігу ХАГ та АЦП. Тимолова проба у всіх групах хворих достовірно перевищувала цей показник у ПЗО (у 2,1 та 2,6 раза у хворих I та II груп; у 3,4 раза – у пацієнтів III та

IV груп). У хворих на ХАГ з АГ рівень загального білірубину був на 26,2% вищим, ніж у пацієнтів із ХАГ, та в 5,9 раза більший порівняно з ПЗО. Рівень загального білірубину у хворих на АЦП вірогідно був вищим, ніж у ПЗО, у 4,3 та 4,7 раза, проте міжгрупової різниці не було. У хворих на АХП (ХАГ та АЦП), зокрема, при поєднаному її перебігу з АГ, рівень прямого білірубину був вірогідно вищим, ніж у ПЗО, але в пацієнтів із АЦП та АГ його вміст був вищим на 20,7%. Проте рівень непрямого білірубину виявився вірогідно вищим (на 29,8%) у хворих на ХАГ з АГ порівняно з пацієнтами з ХАГ.

При дослідженні білково-синтезувальної функції печінки (табл. 1) встановлено, що рівень загального білка був вірогідно нижчим у всіх групах хворих порівняно із ПЗО (на 5,5% і на 5,7% у пацієнтів із ХАГ і ХАГ з АГ відповідно, та на 11,9% і 8,1% – при АЦП та АЦП з АГ). Водночас у хворих на АЦП з АГ він був вірогідно вищим, ніж у хворих на АЦП.

Відсоток альбумінів у сироватці крові відповідно був нижчим у групах хворих порівняно з ПЗО (на 11,3% та на 15,0% – I та II група, на 17,9% та на 19,9% – III та IV група). Проте вірогідної різниці між групами обстежених не було. Відсоток глобулінів перевищував відповідні показники у ПЗО у всіх групах пацієнтів за відсутності міжгрупової різниці. Активність холінестерази виявилась суттєво нижчою порівняно з ПЗО у всіх групах хворих (в 1,8 та 2,0 раза – I та II група; у 2,5 та 2,6 раза – III

та IV група).

Останнім часом обговорюється ще один механізм клітинної смерті при алкогольному ураженні печінки, а саме – порушення гомеостазу заліза в бік переважання. Клінічні дослідження показали, що певну роль в алкогольному пошкодженні печінки відіграє фероптоз [10]. За результатами нашого дослідження, вміст сироваткового заліза (табл. 2) виявився вищим у пацієнтів з ізольованим ураженням печінки (на 29,6% та на 18,7% відповідно при ХАГ

Таблиця 2

Показники функціонального стану ендотелію, системного запалення та оксидативного стресу у хворих на хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією

Показники	ПЗО, n=21	Хворі на ХАГ (I група), n=13	Хворі на ХАГ+АГ (II група), n=22	Хворі на АЦП (III група), n=22	Хворі на АЦП+АГ (IV група), n=40
ЕТ-1, пмоль/л	14,24±0,08	15,88±0,52*	15,99±1,90*	19,16±0,37*	19,64±0,37*
Загальний моно- оксид нітрогену, мкмоль/л	84,67±0,43	109,92±8,83*	142,45±4,30 */**	134,00±6,42*	107,59±5,16**/**
ІСАМ-1, од/мл	222,52±5,96	243,86±1,11*	259,05±2,49 */**	269,34±2,19*	291,09±3,20**/**
СРБ, мг/л	5,71±1,40	38,69±2,92*	43,45±1,32*	18,45±1,53*	26,70±1,39**/**
ФНП _α , пг/мл	7,52±0,06	10,99±0,41*	11,61±0,28*	8,47±0,15*	8,77±0,15*
ТФРβ ₁ , пг/мл	32,11±0,52	34,97±0,80*	36,69±0,54*	40,15±0,41*	40,62±0,60*
ІЛ-10, пг/мл	7,36±0,23	10,62±0,31*	12,75±0,24**/**	8,64±0,20*	8,88±0,17*
8-ізопростан, нг/мл	1,30±0,02	1,49±0,05*	1,71±0,05 */**	1,68±0,06*	2,01±0,05 **/**
Церулоплазмін, мг/л	0,95±0,01	1,69±0,10*	2,01±0,10 */**	1,60±0,08*	1,84±0,05**/**
Середні молекули, ум.од.	0,2354±0,001	0,2463±0,003	0,2587±0,007	0,3297±0,02*	0,3270±0,016*

Примітка: * - відмінності вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з показниками у практично здорових осіб (ПЗО);
** - відмінності вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з показниками у групі хворих без артеріальної гіпертензії.

і АЦП) та при його поєднанні з АГ (на 20,7% та на 18,4%, відповідно) порівняно із ПЗО. У хворих на АЦП з АГ рівень трансферину в сироватці крові був на 11,0% вищим, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом АЦП.

Отже, розвиток мезенхімально-запального синдрому, а також синдромів цитолізу, холестази, печінково-клітинної недостатності у хворих на АХП, зокрема за її поєднаного перебігу з АГ, пов'язаний із безпосереднім токсичним впливом алкоголю на печінку та опосередковано через запалення та оксидативний стрес.

При аналізі показників системного запалення та оксидативного стресу (табл. 2) встановлено, що рівень СРБ виявився істотно вищим порівняно із Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т.19, №2 (72)

ПЗО у пацієнтів із ХАГ та у пацієнтів із ХАГ та АГ (у 6,8 та 7,6 раза відповідно). Однак у хворих на АЦП, зокрема за його поєднання з АГ, вміст СРБ був у 3,2 та 4,7 раза вищим за контрольні показники. У IV групі пацієнтів даний показник був на 44,7% вищим, ніж у хворих III групи.

Рівень ФНПа вірогідно перевищував контрольні показники у всіх групах пацієнтів (на 46% та 54,4% – у I та II групах, на 12,6% та 16,6% – у III та IV групах), проте міжгрупової різниці не відзначалося. У хворих на АЦП рівень ТФРβ₁ у сироватці крові був вищим, ніж у ПЗО (на 25,0% – за ізольованого перебігу та на 26,5% – за поєднання з АГ). У групі хворих на ХАГ та ХАГ з АГ зазначений показник перевищував контроль на 8,9 та на 14,3% відповідно. Вміст ІЛ-10

у хворих на ХАГ з АГ був на 20,1% вищим, ніж у пацієнтів із ХАГ і перевищував такий у ПЗО в 1,7 раза. У хворих на АЦП та за його поєднаного перебігу з АГ даний показник був більшим від контролю на 17,4% та 20,7% відповідно. У хворих на алкогольне ураження печінки, поєднане з АГ, спостерігалось також збільшення рівня 8-ізопростану в сироватці крові (на 14,8% та на 19,6% відповідно при ХАГ та АЦП) порівняно з пацієнтами без АГ. Водночас у хворих усіх груп показники 8-ізопростану виявилися вірогідно вищими порівняно з ПЗО. Подібна тенденція спостерігалась щодо вмісту церулоплазміну (за поєднаного перебігу ХАГ з АГ та АЦП з АГ на 18,9% та 15% відповідно перевищував показники у хворих на ХАГ та АЦП, $p < 0,05$).

Враховуючи той факт, що одним із механізмів розвитку АГ та АХП є ендотеліальна дисфункція [5, 6], яка зумовлена впливом етанолу, нами були вивчені деякі показники функціонального стану ендотелію. Аналіз отриманих даних показав, що рівень ET-1 у хворих на ХАГ та за ХАГ із АГ перевищував відповідні показники у ПЗО на 11,5% та 12,3%, а в пацієнтів з АЦП та за поєднаного його перебігу з АГ – на 34,6% та 37,0%. Вміст загального оксиду азоту також був вірогідно вищим у пацієнтів всіх груп, проте у хворих на ХАГ із АГ він був на 29,6% вищим, ніж за ізольованого перебігу ХАГ, а в пацієнтів із АЦП та АГ його рівень у крові був на 19,7% нижчим, ніж у хворих на АЦП.

Рівень молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) виявився вірогідно більшим у пацієнтів із поєднаним

перебігом патології печінки алкогольної етіології та АГ (перевищував відповідні показники у ПЗО на 9,6% та на 16,4% у хворих на ХАГ та ХАГ з АГ; на 21,0% та на 30,8% – у пацієнтів із АЦП і АЦП з АГ). Результатами деяких досліджень продемонстровано, що етанол безпосередньо регулює експресію ICAM-1 на поверхні нейтрофілів, призводячи до їхньої міграції в печінку та підтримання запалення [8].

Отже, при поєднанні АХП з АГ спостерігаються істотніші порушення функціонального стану ендотелію, що підтверджувалось вірогідно вищими показниками рівнів монооксиду нітрогену та молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 у хворих на ХАГ з АГ. Вірогідно нижчий рівень NO у сироватці крові хворих на АЦП з АГ (порівняно з АЦП без АГ) та відсутність міжгрупової різниці вмісту ET-1, можливо, пов'язані з розвитком фіброзу печінки та істотнішим зниженням продукції прозапальних молекул у печінці. Так, в одному з досліджень продемонстрований низький рівень NO у сироватці крові за стабільного перебігу цирозу печінки [11].

Доведено, що для хворих на хронічні дифузні захворювання печінки та АГ характерним є розвиток дисбалансу про- та антикоагулянтів [12, 13].

За результатами нашого спостереження, показники системи гемостазу також зазнавали вірогідних змін порівняно із ПЗО, а також серед груп осіб із алкогольним ураженням печінки (табл. 3). Зокрема, ЧРП та протромбіновий індекс вірогідно

Таблиця 3

Показники системи гемостазу у хворих на хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією

Показники	ПЗО n=21	Хворі на ХАГ (I група) n=13	Хворі на ХАГ+АГ (II група) n=22	Хворі на АЦП (III група) n=22	Хворі на АЦП+АГ (IV група) n=40
Час рекальцифікації плазми, с	144,33±0,89	136,62±2,08	138,45±1,38	121,25±5,25*	121,44±2,94*
Протромбіновий індекс, %	79,81±1,63	81,15±2,12	77,91±1,86	60,91±2,37*	64,31±1,82*
Протромбіновий час, с	11,80±0,16	14,08±0,71*	14,90±0,30*	19,09±0,59*	18,78±0,61*
Тромбіновий час, с	15,64±0,29	14,67±0,27	14,83±0,33	18,59±0,80*	19,56±0,68*
АПТЧ, с	33,24±0,52	27,62±0,50	30,18±0,43	35,70±1,03	38,68±1,43**/**
АТШ, %	124,10±0,76	100,77±2,38*	98,73±0,94**/**	85,14±1,86*	82,53±1,16*
Д-димер, нг/мл	144,14±1,62	149,25±3,56	164,64±3,23*	198,77±5,97*	222,28±4,27**/**
Спонтанна агрегація тромбоцитів	78,29±1,39	81,77±1,75	83,59±1,26*	70,50±0,90*	71,53±1,05*
Фактор XIII, %	76,76±1,20	68,33±1,38*	65,68±1,16*	53,11±1,34*	52,17±0,98*
Фібриноген, г/л	3,36±0,06	2,76±0,12*	2,73±0,14*	2,23±0,08*	2,21±0,07*

Примітка: * - відмінності вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з показниками у практично здорових осіб (ПЗО); ** - відмінності вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з показниками у групі хворих без артеріальної гіпертензії

знижувалися у хворих на АЦП та за його поєднання з АГ (на 16% і 15,9% та 23,7 і 19,4% відповідно). ПЧ вірогідно зростав у всіх групах пацієнтів: на 19,3% і 26,3% – в осіб I та II груп та на 61,8% і 59,2% – у III та IV групах відповідно. ТЧ вірогідно подовжувався у групі пацієнтів з АЦП та за його поєднання з АГ (на 18,9% та на 25,1% відповідно). АПТЧ вірогідно змінювався лише у групі АЦП з АГ – на 8,3% був вищим, ніж у III групі та на 16,4% перевищував контроль. Рівень Д-димеру у III та IV групах пацієнтів був вірогідно вищим, ніж у групі ПЗО (на 37,9% та на 54,2% відповідно), проте в останній групі даний показник перевищував такий у пацієнтів з ізольованим перебігом АЦП на 11,8%. У хворих на ХАГ його рівень був збільшеним відносно контролю лише за поєднання з АГ (на 14,2%).

Спонтанна агрегація тромбоцитів у хворих на ХАГ з АГ була вищою, ніж у ПЗО, на (6,8%), проте у пацієнтів із АЦП та за його поєднання з АГ даний показник був нижчим на 10,6% та 8,6% відповідно. Активність XIII фактора була нижчою в усіх групах пацієнтів порівняно з контролем (на 11% та на 14,4% – у хворих на ХАГ та ХАГ з АГ, на 30,8% та на 32,0% – у пацієнтів із АЦП та АЦП з АГ відповідно). Між групами пацієнтів вірогідної різниці даного показника не спостерігалось.

Відомо, що ацетальдегід впливає також на обмін ліпідів, призводячи до ліполізу в гепатоцитах, підвищення концентрації вільних жирних кислот [2, 4, 5].

Аналіз показників ліпідного спектра крові (табл.4) показав, що рівень ЗХ вірогідно перевищував

Таблиця 4

Показники вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією

Показники	ПЗО, n=21	Хворі на ХАГ (I група), n=13	Хворі на ХАГ+АГ (II група), n=22	Хворі на АЦП (III група), n=22	Хворі на АЦП+АГ (IV група), n=40
Загальний холестерол, ммоль/л	4,35±0,14	5,77±0,24*	6,25±0,13**/**	5,17±0,12*	5,72±0,11**/**
ЛПНЩ, ммоль/л	2,46±0,09	3,16±0,07*	3,77±0,16**/**	3,23±0,09*	3,58±0,07**/**
ЛПВЩ, ммоль/л	1,46±0,07	1,14±0,06*	0,90±0,04**/**	1,05±0,06*	0,87±0,03**/**
Тригліцероли, ммоль/л	1,45±0,06	2,31±0,16*	2,92±0,12**/**	2,48±0,13*	2,82±0,05**/**
Глюкоза, ммоль/л	4,49±0,07	4,67±0,14	5,10±0,16*	4,73±0,16	4,78±0,10
НbA _{1c} , %	4,27±0,12	4,92±0,24*	5,15±0,22*	4,80±0,16*	5,10±0,08*

Примітка: * - відмінності вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з показниками у практично здорових осіб (ПЗО);

** - відмінності вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з показниками у групі хворих без артеріальної гіпертензії.

контроль в усіх групах пацієнтів (на 32,6% та на 43,7% – у I та II групах, на 18,9% та на 31,5% – у III та IV групах відповідно). Слід зазначити, що за поєднання АХП (ХАГ та АЦП) з АГ даний показник вірогідно був вищим, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом (на 8,3% та на 10,9% відповідно). Рівень ТГ та ЛПНЩ також був значно вищим у хворих на ХАГ та АЦП з АГ, ніж за відсутності супутньої АГ (на 26,5% і 19,5% та на 13,7% і 10,8% відповідно). Порівняно з групами пацієнтів без АГ сироватковий рівень ЛПВЩ був вірогідно нижчим у II та IV групах (на 21,1% та на 17,1% відповідно). Аналіз деяких показників вуглеводного обміну продемонстрував лише вірогідне перевищення рівня глюкози відносно контролю на 13,6% у хворих на ХАГ з АГ. В інших групах пацієнтів вірогідних змін не виявили.

Відомим фактом сьогодні є те, що окрім прямої пошкоджувальної дії на печінку, етанол негативно впливає на кишечник, що призводить до запалення печінки через множинні механізми. Зокрема, алкоголь безпосередньо діє токсично на клітини епітелію

кишечнику, знижуючи експресію ТГ-протеїнів, підвищуючи проникливість слизової оболонки кишечника до транслокації патоген-асоційованих молекулярних структур, а саме – ліпополісахаридів у печінку [7, 14]. Крім того, алкоголь сприяє розвитку дисбіозу кишечника, підвищуючи кількість патогенних культур. Останніми дослідженнями показано ефективність застосування рифаксиміну та фекальної мікробіоти при лікуванні алкогольного гепатиту [7].

Тому одним із завдань нашої роботи стало вивчення ендотоксемії у хворих на АХП та за її поєднання з АГ. Нами виявлено, що рівень середніх молекул у крові вірогідно зростав у пацієнтів із АЦП та АЦП з АГ (на 40,1% та 38,9%, відповідно). При оцінці якісного LAL-тесту встановлено, що позитивний тест був у 97,5% у хворих на АЦП з АГ порівняно із ХАГ з АГ, де цей тест був позитивним у 68,2% випадків. При порівнянні груп хворих на АЦП та ХАГ виявлено що у 77,2% випадків він був позитивним у III групі та у 38,5% – у I групі. У хворих

на АЦП з та без АГ цей тест мав такий розподіл: 39 пацієнтів із 40 мали позитивний тест у IV групі та 17 із 22 – у III групі.

Висновки

1. Виникнення цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів та печінково-клітинної недостатності у хворих на алкогольну хворобу печінки з артеріальною гіпертензією пов'язане з безпосередньою дією етанолу на печінку, розвитком системного запалення (вірогідно вищі показники ІЛ-10 у хворих на хронічний алкогольний гепатит з артеріальною гіпертензією, СРБ у хворих на алкогольний цироз печінки з артеріальною гіпертензією), оксидативного стресу (вищий рівень 8-ізопростану та церулоплазміну за поєданого перебігу алкогольної хвороби печінки з артеріальною гіпертензією) та ендотоксемії (високий рівень середніх молекул у хворих на алкогольний цироз печінки з та без супутньої артеріальної гіпертензії та достовірно вища частота позитивного LAL-тесту у хворих на алкогольний цироз печінки з артеріальною гіпертензією).

2. Підвищення рівня сироваткового заліза, трансферину у хворих на алкогольну хворобу печінки та вірогідно більший вміст трансферину за поєданого перебігу алкогольного цирозу печінки з артеріальною гіпертензією може бути додатковим маркером алкогольного ураження печінки.

3. За наявності супутньої артеріальної гіпертензії зміни функціонального стану ендотелію характеризуються достовірно вищим (ніж у пацієнтів без артеріальної гіпертензії) рівнем молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 (у хворих на хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки), загального монооксиду нітрогену (у хворих на хронічний алкогольний гепатит) за вірогідно нижчого рівня загального NO (у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки). Порушення функціонального стану ендотелію супроводжується змінами гемокоагуляційної ланки гомеостазу з вірогідно меншою (порівняно з хворими без артеріальної гіпертензії) активністю антитромбіну III (при поєднанні хронічного алкогольного гепатиту та артеріальної гіпертензії) та XIII фактора згортання крові (при поєднанні хронічного алкогольного гепатиту та артеріальної гіпертензії, алкогольного цирозу печінки та артеріальної гіпертензії) за достовірно більшої концентрації Д-димеру (при поєднанні алкогольного цирозу печінки та артеріальної гіпертензії).

4. При поєданому перебігу алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії виявляється істотніша, ніж за ізолюваного алкогольного ураження печінки, дисліпопротеїнемія.

Перспективи подальших досліджень

Полягають у пошуках засобів подальшої оптимізації лікування хворих на алкогольну хворобу печінки із супутньою артеріальною гіпертензією з урахуванням встановлених клінічно-патогенетичних

особливостей поєданого перебігу зазначеної патології.

Список літератури

- Bhadoria AS, Mishra S, Gawande K, Kumar R. Personal or family history of metabolic traits predispose to higher hepatotoxic effects of alcohol. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(8):2558-60. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_439_19
- Unger LW, Forstner B, Schneglerberger S, Muckenhuber M, Eigenbauer E, Scheiner B, et al. Patterns and prevalence of dyslipidemia in patients with different etiologies of chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(17):395-403. doi: 10.1007/s00508-019-01544-5
- Milić S, Lulić D, Štimac D, Ružić A, Zaputović L. Cardiac manifestations in alcoholic liver disease. *Postgrad Med J*. 2016;92(1086):235-9. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133755
- Toshikuni N, Tsuchishima M, Fukumura A, Arisawa T, Tsutsumi M. Associations of Fatty Liver Disease with Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia: Comparison between Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2017[cited 2020 Jun 30];2017:9127847. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5585648/pdf/GRP2017-9127847.pdf> doi: 10.1155/2017/9127847
- Le Daré B, Lagente V, Gicquel T. Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. *Drug Metab Rev*. 2019;51(4):545-61. doi: 10.1080/03602532.2019.1679169
- El-Mas MM, Abdel-Rahman AA. Role of Alcohol Oxidative Metabolism in Its Cardiovascular and Autonomic Effects. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1193:1-33. doi: 10.1007/978-981-13-6260-6_1
- Rachakonda V, Bataller R, Duarte-Rojo A. Recent advances in alcoholic hepatitis. *F1000Res* [Internet]. 2020[cited 2020 Jun 26];9:F1000FacultyRev-97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014576/pdf/f1000research-9-22413.pdf> doi: 10.12688/f1000research.20394.1
- Ohashi K, Pimienta M, Seki E. Alcoholic liver disease: A current molecular and clinical perspective. *Liver Res*. 2018;2(4):161-72. doi: 10.1016/j.livres.2018.11.002
- Ramos-Tovar E, Muriel P. Free radicals, antioxidants, nuclear factor-E2-related factor-2 and liver damage. *J Appl Toxicol*. 2020;40(1):151-68. doi: 10.1002/jat.3880
- Liu CY, Wang M, Yu HM, Han FX, Wu QS, Cai XJ, et al. Ferroptosis is involved in alcohol-induced cell death in vivo and in vitro. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2020[cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09168451.2020.1763155> doi: 10.1080/09168451.2020.1763155
- Yildirim O, Yigit A, Seckin Y, Yesilada E, Gulbay G, Cagin YF, et al. The role of the eNOS G894T and T-786C gene polymorphism in the development of ascites in cirrhosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(22):4725-30.
- Минов АФ, Дзядзько АМ, Руммо ОО. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010;12(2):82-91. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2010-2-82-91>
- Тугушев АС, Кремзер АА, Избицкий ВВ, Нечепуренко ИГ, Панченко ЛВ. Оценка системы гемостаза при циррозе печени. *Запорожский медицинский журнал*. 2011;13(3):74-5.
- Farooq MO, Bataller R. Pathogenesis and Management of Alcoholic Liver Disease. *Dig Dis*. 2016;34(4):347-55.

References

- Bhadoria AS, Mishra S, Gawande K, Kumar R. Personal or family history of metabolic traits predispose to higher hepatotoxic effects of alcohol. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(8):2558-60. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_439_19
- Unger LW, Forstner B, Schneglbberger S, Muckenhuber M, Eigenbauer E, Scheiner B, et al. Patterns and prevalence of dyslipidemia in patients with different etiologies of chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(17):395-403. doi: 10.1007/s00508-019-01544-5
- Milić S, Lulić D, Štimac D, Ružić A, Zaputović L. Cardiac manifestations in alcoholic liver disease. *Postgrad Med J*. 2016;92(1086):235-9. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133755
- Toshikuni N, Tsuchishima M, Fukumura A, Arisawa T, Tsutsumi M. Associations of Fatty Liver Disease with Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia: Comparison between Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2017[cited 2020 Jun 30];2017:9127847. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5585648/pdf/GRP2017-9127847.pdf> doi: 10.1155/2017/9127847
- Le Daré B, Lagente V, Gicquel T. Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. *Drug Metab Rev*. 2019;51(4):545-61. doi: 10.1080/03602532.2019.1679169
- El-Mas MM, Abdel-Rahman AA. Role of Alcohol Oxidative Metabolism in Its Cardiovascular and Autonomic Effects. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1193:1-33. doi: 10.1007/978-981-13-6260-6_1
- Rachakonda V, Bataller R, Duarte-Rojo A. Recent advances in alcoholic hepatitis. *F1000Res* [Internet]. 2020[cited 2020 Jun 26];9:F1000FacultyRev-97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014576/pdf/f1000research-9-22413.pdf> doi: 10.12688/f1000research.20394.1
- Ohashi K, Pimienta M, Seki E. Alcoholic liver disease: A current molecular and clinical perspective. *Liver Res*. 2018;2(4):161-72. doi: 10.1016/j.livres.2018.11.002
- Ramos-Tovar E, Muriel P. Free radicals, antioxidants, nuclear factor-E2-related factor-2 and liver damage. *J Appl Toxicol*. 2020;40(1):151-68. doi: 10.1002/jat.3880
- Liu CY, Wang M, Yu HM, Han FX, Wu QS, Cai XJ, et al. Ferroptosis is involved in alcohol-induced cell death in vivo and in vitro. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2020[cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09168451.2020.1763155> doi: 10.1080/09168451.2020.1763155
- Yildirim O, Yigit A, Seckin Y, Yesilada E, Gulbay G, Cagin YF, et al. The role of the eNOS G894T and T-786C gene polymorphism in the development of ascites in cirrhosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(22):4725-30.
- Minov AF, Dzyadzko AM, Rummo OO. Narusheniya gemostaza pri zbolevaniyakh pecheni [Hemostatic disorders in liver diseases]. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*. 2010;12(2):82-91. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2010-2-82-91> (in Russian).
- Tugushev AS, Kremzer AA, Izbitskiy VV, Nechepurenko IG, Panchenko LV. Otsenka sistemy gemostaza pri tsirroze pecheni [Assessment of the hemostatic system in cirrhosis]. *Zaporožskij medicinskij žurnal*. 2011;13(3):74-5. (in Russian).
- Farooq MO, Bataller R. Pathogenesis and Management of Alcoholic Liver Disease. *Dig Dis*. 2016;34(4):347-55.

Відомості про авторів:

Молодцов В. Є. – медичний директор КНП Миколаївської міської ради «Міська лікарня № 1», м. Миколаїв, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-9353-7058>

Сведения об авторах:

Молодцов Валерий Евгеньевич – медицинский директор КНП Николаевского городского совета «Городская больница № 1», г. Николаев, Украина. <https://orcid.org/0000-0001-9353-7058>

Information about authors:

Molodtsov Valeriy Yevhenovych - Medical Director of the Mykolayiv City Council, CNI "City Hospital № 1"; <https://orcid.org/0000-0001-9353-7058>

Стаття надійшла до редакції 27.04.2020

Рецензент – проф. Хухліна О.С.

© В.Є. Молодцов, 2020

