

7. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Москва, 2002: 492.
8. Prof. Günter Weiss, Dr.Igor Theurl. EASL International Concensus conference on Hepatitis B. Sept. 2002 Geneva. J. Hepatol ., 2003; 39 (suppl.): S3-S25.

DISFUNCTIA ENDOTELIALĂ CA SURSĂ A MODIFICĂRILOR PATOGENICE ÎN CIROZA HEPATICĂ

Lilia Vlasov, Sergiu Matcovschi, Eugen Tcaciuc, Natalia Baltag

Departamentul Medicină internă, Clinica medicală Nr. 1, Disciplina Sinteze clinice, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Endothelial dysfunction as a source of pathogenic changes in hepatic cirrhosis

Among structural and functional changes of the liver in portal hypertension, recent pathogenic approaches show an initial involvement of the hepatic vascular structures. Endothelial dysfunction results in impaired vascular tone, increased intrahepatic vascular resistance and development of hyperdynamic circulation. Endotelin-1 level in plasma was evaluated in 80 adult patients with liver cirrhosis and was elevated in patients with Child-Pugh C cirrhosis and clearly reflects endothelial dysfunction. Endothelial-derived contracting factors are powerful vasoactive substances released from the endothelium in response to both humoral and mechanical stimuli that can profoundly affect the function and the structure of the liver.

Rezumat

Pe lângă modificările structurale și funcționale hepatice regăsite în ciroza hepatică, abordările patologice actuale au demonstrat o implicare inițială a structurilor vasculare hepatice. Disfuncția endotelială are drept consecință alterarea tonusului vascular, creșterea rezistenței vasculare intrahepatice și dezvoltarea unei circulații hiperdinamice. S-au studiat 80 pacienți cu ciroză hepatică clasa Child –Pugh A, B și C. S-a constatat că valorile ET-1 au fost crescute semnificativ la pacienții cu CH clasa Child-Pugh C, ceea ce confirmă că factorii vasoconstrictori derivați din endoteliu sunt substanțele vasoactive secretate de endoteliul vascular hepatic ca răspuns la stimuli umorali și biomecanici care afectează atât funcția, cât și structura ficatului.

Actualitatea

Disfuncția endotelială constituie substratul fiziopatologic al unor complicații severe, uneori chiar letale ale bolii hepatice cronice și ale cirozei hepatice (CH).

Există două componente majore ale sistemului vascular, al căror dezechilibru duce la inițierea, instalarea și persistența suferinței hepatice și hipertensiunii portale: sistemul vascular intra-hepatic și sistemul vascular extrahepatic, într-o directă relație morfologică și funcțională. Afectarea uneia din componente (cel mai frecvent a componentei intrahepatice) prin distrugerea arhitecturii hepatice produce o reacție inițial compensatorie din partea celeilaltor componente, cu răsunset clinic moderat inițial, dar ulterior manifestările clinice redau dramatic instalarea dezechilibrului microvascular hepatic.

Disfuncția endotelială în bolile hepatice și hipertensiunea portală trebuie înțeleasă printr-o relație permanentă cu endoteliul extrahepatic. La pacienții cu HTP disfuncția endotelială are drept consecință reducerea activității substanțelor vasodilatatoare, antiagregante și antiadezive (oxid nitric, prostacilină) și o creștere a producției substanțelor vasoconstrictoare și vasoproliferative (în special endoteline) în circulația intrahepatică. Pe de altă parte, agenții vasodilatatori sunt hipersecretați în circulația splanhnică și sistemică și sunt diminuați puternic în ficat, determinând o creștere a rezistenței vasculare intrahepatice și a fluxului sanguin portal,

urmate ulterior de creșterea presiunii sanguine portale și de dezvoltarea unui sindrom hiperkinetic (circulație hiperdinamică).

Endotelina-1 este un peptid vasoactiv derivat din endoteliu ce joacă un rol principal în modularea tonusului vascular la indivizii sănătoși, având și alte multiple efecte în situații patologice, incluzând stimularea creșterii și proliferării celulare și implicarea în fibrogenză.

La ora actuală E-1 este cel mai puternic vasoconstrictor natural cunoscut și este compusă din trei peptide (E-1, E-2, E-3), formate din 21 aminoacizi. În ultima decadă s-a acordat o atenție deosebită posibilului rol al ET-1 în patogenia cirozei hepatice, contribuției sale la hipertensiunea portală și posibilităților terapeutice prin folosirea antagoniștilor de endotelină.

Numeroase studii clinice demonstrează că nivelurile plasmatice de endotelină sunt crescute în CH, corelându-se cu severitatea bolii hepatice și hipertensiunii portale. Circulația hepatosplahnică pare a fi sursa principală a producției crescute de endotelină. În timp ce în condiții normale principala sursă de ET-1 este reprezentată de endoteliul vascular normal, în ficatul cirotic sursele de endotelină par a fi celulele stelate activate sau colangiocitele - în boala colestatică. În studii clinice și experimentale la pacienții cu ciroză hepatică și ascită au fost decelate niveluri mai mari ale ET-1 comparativ cu cele observate la bolnavii fără ascită sau la subiecții sănătoși. Un studiu efectuat de S.Pribilov pe 45 pacienți cu ciroză hepatică class Child – Pugh B și C fără hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă și obezitate, denotă prevalența disfuncțiilor endoteliale la bolnavii cu ciroză avansată și ascită, tradusă prin nivelele crescute semnificativ ale endotelinei plasmatice la pacienții cu ciroză class Child – Pugh C. Sunt cunoscuți 2 receptori ai ET1: ET1-A receptori și ET1-B receptori, studiile lui Laleman au contribuit la depistarea acțiunii selective a acestora în ciroza hepatică. Astfel, perfuzia de antagoniști ai receptorilor A ai ET-1 la șoriceii a redus hipertensiunea portală prin dilatarea sinusoizilor hepatice, iar perfuzia de antagoniști ai receptorilor B ai ET-1 a crescut hipertensiunea portală prin contracția celulelor stelate sinusoidale. Administrarea mixtă a antagoniștilor respectivi a micșorat hipertensiunea portală.

S-a lansat ipoteza că nivelurile crescute de endotelină contribuie la hipertensiunea portală atât prin contracția celulelor hepatice stelate, cât și prin creșterea tonusului sinusoidal hepatic. Într-adevăr, s-a demonstrat interacțiunea ET-1 cu celulele hepatice stelate: mito-genicitate, activarea proteinkinazei mitogen activate și o rapidă creștere a calciului liber intracelular cuplat cu contracția celulară. Toate aceste efecte par a fi mediate de receptori de tip ET_A , dar multe studii au arătat creșterea expresiei ambelor populații de receptori (ET_A și ET_B) în ciroza hepatică. Contribuția ET-1 în instalarea tulburărilor hemodinamicii renale la pacienții cu CH necesită în continuare studii suplimentare, iar încercările de a administra antagoniști ai receptorilor de endotelină în viitorul apropiat, pot contribui la tratamentul complicațiilor renale în CH și îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți.

Scopul și obiectivele studiului

Evaluarea disfuncției endoteliale la pacienții cu ciroze hepatice prin determinarea și analiza modificărilor peptidului hormonal ET-1 în ser la bolnavii cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, B și C. Determinarea și analiza valorilor peptidului hormonal ET-1 în serul sanguin la bolnavii cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hipertensiune portală și varice esofagiene, ascită.

Materiale și metode

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor studiului a fost selectat un lot de 80 pacienți cu ciroză hepatică. Lotul de control a fost constituit din 20 persoane sănătoase (vârstă medie de $48,1 \pm 2,4$ ani). Vârsta bolnavilor a fost cuprinsă între 31 și 70 ani (vârsta medie - $51,5 \pm 1,56$ ani), dintre care 64 (56,1%) bărbați și 50 (43,8%) femei. Toți pacienții au fost devizați în 3 loturi conform clasificării cuantificate Child-Pugh. Primul lot (20 pacienți) cu ciroza clasa Child-Pugh

A, al 2-lea lot (20 pacienți) cu ciroza clasa Child-Pugh B, al 3-lea (40 pacienți) - clasa Child-Pugh C. În studiu nu au fost incluși pacienți cu maladii asociate: hipertensiunea arterială, patologii primare ale miocardului, pericardului, cardiopatia ischemică, ateroscleroză generalizată, afecțiuni valvulare ale cordului, boli sistemice, diabet zaharat, neoplasme, bolnavi cu stenoză a arterelor renale, cu patologii cronice renale tubulo-interstițiale și glomerulare, cu IRC.

Ca lot martor au servit 20 persoane practic sănătoase, durata de vârstă a cărora a fost cuprinsă între 25 și 66 ani cu media de 48,1 +/-2,4 ani, dintre care 10 bărbați (50%) și 10 femei (50%). Determinarea ET-1 în ser a fost efectuată prin metoda imunoenzimatică ELISA cu utilizarea chitului Endotelin- Assay Kit IBL. Rezultatele reacției ELISA au fost evaluate spectrofotometric (densitatea optică de 450 nm) prin intermediul analizatorului imunologic.

Rezultate obținute

În rezultatul estimării activității mediatorului vasoactiv hormonal ET-1 s-a constatat că valorile ET-1 au fost crescute semnificativ la pacienții cu CH clasa Child-Pugh C comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,001$), la comparația dintre loturile 1 și 3 ($p < 0,05$), 2 și 3 ($p < 0,01$). Este important de subliniat că hipersecreția de ET-1, care deține cea mai mare capacitate vasoconstrictoare cunoscută la ora actuală, a fost determinată la bolnavii cu CH clasele Child-Pugh C (Figura 1).

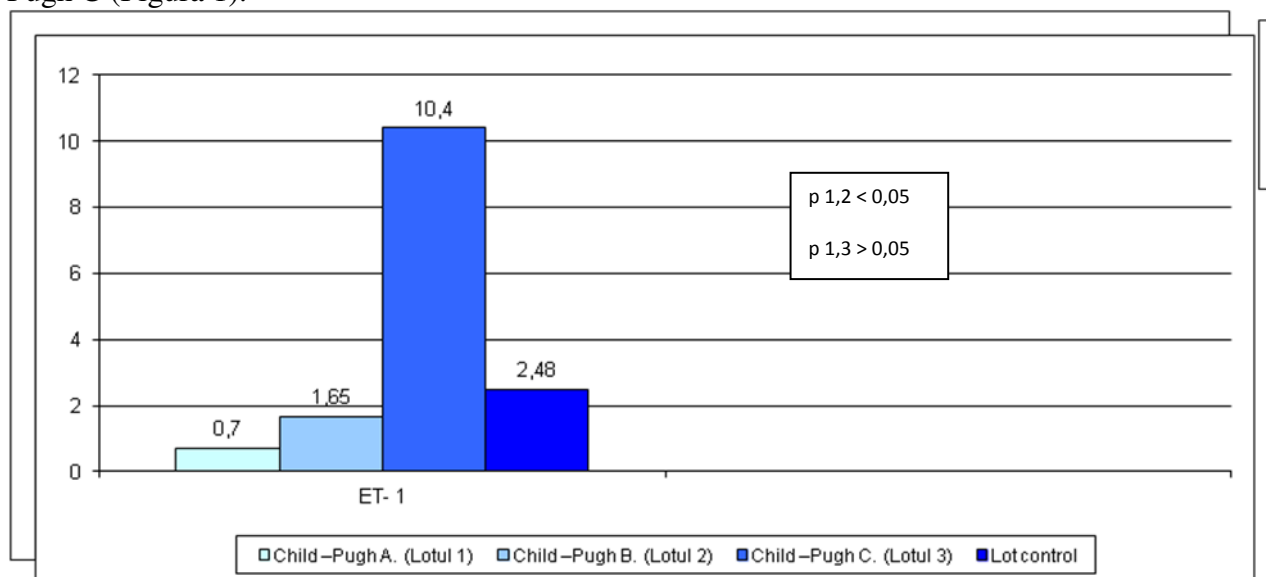


Figura 1. Valorile serice ale ET-1 (pg/ml) la pacienții cu ciroză hepatică

Este cunoscut faptul, că hipertensiunea portală cirogenă joacă un rol important în formarea ascitei prin creșterea presiunii hidrostatice la nivelul patului capilar splanhnic. În schema patogenetică de instalare a ascitei, vasodilatația arterială periferică se asociază cu scăderea volumului intravascular, resimțit de rinichi și creșterea producției de agenți vasoconstrictori.

În lotul de pacienți, incluși în studiu cu ciroză hepatică ascitogenă, valorile serice ale ET-1 s-au dovedit a fi modificate. Nivelul seric al ET-1 a fost majorat semnificativ la pacienții cu CH și ascită ($p < 0,001$) comparativ cu lotul de control ($p < 0,001$), iar la comparația între lotul 1 și 2 s-a constatat prezența hipersecreției de ET-1 la pacienții cu CH și ascită (51 pacienți) față de cei fără de ascită (29 pacienți), ($p < 0,05$).

La cei 51 de pacienți cu decompensare vasculară și varice esofagiene (gr. I - 15 pacienți; gr. II- 16 pacienți; gr. III - 20 pacienți) au fost depistate niveluri înalte ale ET-1 în comparație

cu lotul de control. La bolnavii cu CH și VE gr. II valorile ET-1 s-au dovedit și mai ridicate comparativ cu lotul de control ($p < 0,05$), ceea ce denotă prezența disfuncției endoteliale indiferent de gradul VE (Figura 2).

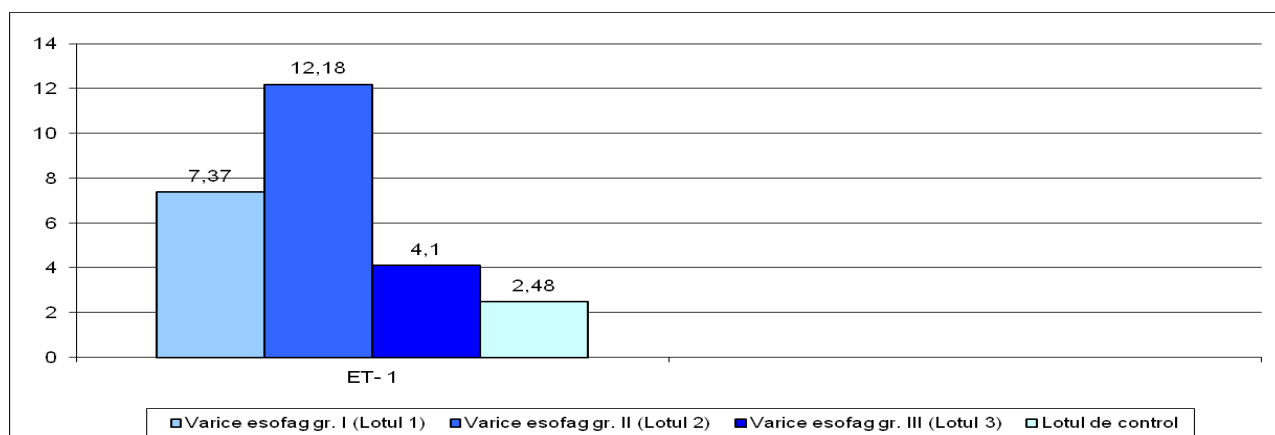


Figura 2. Valorile serice ale ET-1 (pg/ml) la pacienții cu ciroză hepatică și varice esofagiene

Pacienții grupați conform stadiului encefalopatiei hepatice (EH) (st. I- 32 p., st. II- 28 p. st. III- 9 p.) au avut valori serice ale mediatorului vasoconstrictor humoral ET-1 majorate considerabil în stadiul II al EH ($p < 0,01$) și stadiul III ($p < 0,001$) comparativ cu lotul de control.

La comparația dintre pacienți cirofici cu EH st. I și st. II, valorile ET-1 au fost înalte deja la cei cu EH st. II ($p < 0,01$), iar disfuncția endotelială a perpetuat cert în st. III al encefalopatiei hepatice (ET-1 la valori $17,56 \pm 6,34$ pg/ml), (Tabelul 1).

Tabelul 1

Valorile serice ale ET-1, PGE 2 la pacienții cu encefalopatie hepatică

Lotul Indici	1. EH st. I (n = 32 p)	2. EH st. II (n = 28 p)	3. EH st. III (n = 9 p)	4. Lot de control	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ET- I (pg/ml).	1,78 \pm 0,46	8,42 \pm 2,33*	17,56 \pm 6,34*	2,48 \pm 0,68	<0,01	<0,05	>0,05

Notă: *- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ - diferența dintre loturile de bază și lotul de control

Discuții

Endotelina 1 singurul tip produs în celulele endoteliale și de asemenea în celulele musculare netede, are rol important în modularea răspunsului vascular la diverși stimuli, prin aceasta fiind un actor-cheie în fiziopatologia bolii vasculare. Stimuli ca hipoxia, ischemia sau stress-ul parietal determinat de fluxul sanguin sunt declanșatori ai transcripției ARN-mesager al ET-1, urmând apoi secreția acestuia în timp de câteva minute.

În studiul nostru valorile ridicate ale ET-1 s-au depistat deja la 16 (14%) pacienți clasa Child-Pugh B fără ascită. Aceste date ne sugerează că activarea sistemului endotelial se produce înainte de dezvoltarea ascitei la pacienții cu ciroză hepatică, fapt confirmat de studiile lui Curguniu A. și alți autori.

La pacienții cu CH și ascită, incluși în studiu au fost decelate niveluri mai mari ale ET-1 comparativ cu bolnavii cu CH fără ascită și cu lotul de control. Valorile crescute ale ET-1 au fost determinate la 40 (35%) pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C. De asemenea, am depistat disfuncția endotelială la pacienții cu HTP. Astfel, la 51 (44,7%) pacienți cu prezența

varicelor esofagiene, ET-1 a fost semnificativ crescută în comparație cu lotul de control ($p < 0,01$). Nivelele circulante ale ET-1 s-au dovedit a fi înalte la 37 (32,4%) pacienți cu encefalopatie hepato-portală st. II și st. III ($p < 0,001$) comparativ cu lotul de control. Studiul nostru a evidențiat valori crescute ale ET-1 și la 51 (44,%) pacienții cu ciroză și ascită ($p < 0,05$) comparativ cu pacienții fără ascită. Prin urmare disfuncția endotelială se amplifică în boala hepatică avansată. fapt confirmat prin mai multe studii clinice efectuate.

Concluzii

1. Endoteliul vascular hepatic reprezintă o structură unică în organism, adaptată schimburilor bidirecționale, ce se realizează la acest nivel. Disfuncția endotelială prezintă implicații funcționale complexe, în relație cu procesele metabolice la nivel hepatic.

2. La pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și C s-a semnalat alterarea mecanismelor vasodilatatoare traduse prin hipersecreția de ET-1 în serul sanguin. Această scădere a complianței vasculare la nivelul perfuziei renale și hepatice a fost constatată la bolnavii cu situații clinice severe - varice esofagiene, ascita și encefalopatia hepatică.

3. Importanța aprecierii activității ET-1 rezidă și în cercetarea în continuare a remediilor terapeutice moderne pentru îmbunătățirea evoluției și pronosticului CH și realizarea pe viitor a unei conduite terapeutice de succes (administrare de antagoniști ai receptorilor ET-1).

Bibliografie

1. Braet F, De Zanger R, Baekeland M, Crabbe E, Van Der Smissen P, Wisse E - Structure and dynamics of the fenestrae-associated cytoskeleton of rat liver sinusoidal endothelial cells. *Hepatology*, 1995, 21:180-189.

2. Berliba E., Lupașco Iu., Dumbrava V. Boala hepatică alcoolică. In: Monografia Bazele Hepatologiei, Chișinău, 2010, vol. II, p. 75-110.

3. Curgunlu A., Vural P., Canbaz M., Erten N., Karan MA., Tascioglu C. Plasma nitrate-nitrite and endothelin-1 in patients with liver cirrhosis. In: *J Clin Lab Anal.* 2005;19(5), p. 177-178.

4. Dumbrava V., Lupașco. Ciroza hepatică: aspecte contemporane etiopatogenetice, diagnostice și evolutive. In: Monografia Bazele Hepatologiei, Chișinău 2010, vol. II, p. 147-172.

5. Gatta A., Bolognesi M., Merkel C. Vasoactive factors and hemodynamic mechanisms in the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. In: *Mol Aspects Med.* 2008 Feb-Apr;29(1-2), p. 119-129.

6. Yokomori H, Oda M, Kamegaya Y, Ogi M, Yokono H, Han JY, Akiba Y, Nakamura M, Tsukada N, Ishii H - Functional significance of plasma membrane Ca^{++} -ATPase of hepatic sinusoidal endothelium in the control of sinusoidal blood flow - dynamic, electron cytochemical and microfluometric analysis. *Hepatology*, 1996, 24:130.

7. Kashani A., Landaverde C., Medici V., Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. In: *QJM.* 2008 Feb;101(2), p. 71-85.