

*Морозова Т.С.<sup>1</sup>, Гришина И.Ф.<sup>1</sup>, Постникова Т.Н.<sup>1</sup>, Гурикова И.А.<sup>2</sup>*

## **Характеристика структурно-функционального состояния сосудистой стенки и функции эндотелия у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией**

<sup>1</sup> кафедра поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; <sup>2</sup> - МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр», г. Екатеринбург

*Morozova T.S., Grishina I.F., Postnikova T.N., Gurikova I.A.*

## **Characteristic of Structurally-Functional Condition of a Vascular Wall and an Endothelien Function for the Patients with Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis with HBV, HCV Infections**

### **Резюме**

С целью изучения особенностей ремоделирования сосудистой стенки общих сонных артерий (ОСА), плечевой артерии и функции эндотелия было обследовано 65 пациентов с хроническими вирусными гепатитами и 58 пациентов с циррозами печени вирусной этиологии. Всем больным проведено дуплексное сканирование ОСА, доплеровское исследование артерий верхних конечностей с проведением теста постокклюзионной реактивной гиперемии. В результате проведенного исследования установлено, что при хронических вирусных заболеваниях печени наблюдается ремоделирование ОСА, протекающее со снижением эластичности и повышением жесткости сосудистой стенки. У больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии имеет место развитие эндотелиальной дисфункции, при этом у пациентов с вирусными циррозами печени выявлено более выраженное ремоделирование сосудистого русла периферических артерий, чем при хронических вирусных гепатитах.

**Ключевые слова:** ремоделирование общих сонных артерий, хронический гепатит, цирроз печени, эндотелиальная дисфункция

### **Summary**

65 patients with chronic viral hepatitis and 58 patients with liver cirrhosis of viral etiology were examined with the purpose of studying the remodeling of the vascular wall of the common carotid artery (CCA) of the brachial artery and endothelium function. All the patients underwent a full-duplex scan-out CCA, Doppler research of arteries of overhead extremities with the lead through test of post occlusal reactive hyperemia. As a result of the conducted research it is set that during the viral chronic diseases of liver there is remodeling of CCA flowing with the decline of elasticity and increase of flexibility of vascular wall. The development of endothelial dysfunction takes place among the patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis of viral etiology and at the same time it was exposed that remodeling of vascular river-bed of peripheral arteries was more clearer than among the patients with chronic viral hepatitis.

**Key words:** remodeling of the common carotid artery, chronic hepatitis, liver cirrhosis, endothelial dysfunction

### **Введение**

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП), связанные с гепатотропными вирусами, являются важнейшей социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения [1]. В патогенезе хронических гепатитов (ХГ) и прогрессировании их в цирроз печени (ЦП) большое значение имеет нарушение внутрипеченочной гемодинамики, что может

быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки синусоидов и дисфункцией эндотелия [2, 3, 4, 5, 6, 7]. В развитии многих патологических состояний роль дисфункции эндотелия очевидна, ряд исследователей объясняют развитие структурно-функциональных изменений артериальной системы именуемой эндотелиальной дисфункцией сосудистой стенки [7, 8]. Дисфункция эндотелия с дефицитом оксида азота, повышенном экспрессии

эндотелиальных факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протенинов и протенина матрикса может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда и, таким образом, способствовать развитию и прогрессированию патологических состояний [9, 10].

**Цель исследования:** изучить особенности ремоделирования сосудистой стенки общих сонных артерий (ОСА), плечевой артерии и функцию эндотелия у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией.

## Материалы и методы

В соответствии с целью и в зависимости от конкретных задач в исследование были включены 123 пациента в возрасте от 20 до 53 лет. У 65 человек, в соответствии с существующей классификацией, установлен диагноз ХГ вирусной этиологии, у 58 - ЦП вирусной этиологии. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц. Верификация диагнозов ХГ и ЦП проводилась в соответствии со «Стандартом медицинской помощи больным хроническим гепатитом и циррозом печени», утвержденным приказом Минздравсоцразвития РФ №212 от 28.08.08.

Исследование крови на маркеры вирусных гепатитов В и С проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Roche diagnostic systems», ПЦР HCV RNA и HBV DNA - с использованием диагностических наборов фирмы «Литех» (Москва).

Для гистоморфологической верификации диагноза всем больным проведена пункционная биопсия печени по методу Mengini, оценка степени активности по R.G. Knodell с использованием полуклического метода определения индекса гистологической активности.

Для оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла всем пациентам с ХГ и ЦП вирусной этиологии выполнялось дуплексное сканирование ОСА (в положении пациента лежа на спине после 10-минутного отдыха) ультразвуковым сканером SSD-5500 (Аloka, Япония) линейными датчиками 5-12 МГц. Оценивали внутренний диаметр и относительную толщину стенки (ОТС) ОСА, а также состояние комплекса интима-медиа ОСА (ТИМ) (мм). В качестве нормальных значений толщины комплекса интима-медиа (КИМ) принимались значения из рекомендаций Европейского общества кардиологов (2007), они соответствовали толщине стенки <0,9 мм. Утолщению КИМ соответствовали значения 0,9-1,3 мм, а критерием бляшки обозначали КИМ > 1,3 мм. Внутреннее концентрическое ремоделирование диагностировалось при утолщении стенки за счет уменьшения внутреннего диаметра артерии. Наружное эксцентрическое ремоделирование диагностировалось при наличии дилатации просвета и уменьшении относительной толщины стенки артерии, наружная концентрическая гипертрофия - при увеличении внутреннего диаметра ОСА вместе со значительным утолщением ее стенки. Из гемо-

динамических параметров внутрисосудистого кровотока анализировали среднюю диастолическую скорость кровотока в ОСА (EDV) и пульсационный индекс (PI).

Для оценки эластичности ОСА использовали коэффициент растяжимости (КР) и индекс жесткости (ИЖ). КР рассчитывали по формуле:

$$КР = 2 \times \Delta D / \Delta ПД / D \{10-3 \text{ кПа}\},$$

где D - диаметр артерии;

$\Delta D$  - изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла;

$\Delta ПД$  - изменение пульсового артериального давления [11].

ИЖ рассчитывали по формуле:

$$ИЖ = \log(САД / ДАД) / (\Delta D / D),$$

где D - диаметр артерии;

$\Delta D$  - изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла [12].

Для оценки функционального состояния эндотелия выполнялась проба с постокклюзионной реактивной гиперемией (РГ) по классической методике, предложенной D.S. Celermajer, в модификации О.В. Ивановой [13, 14]. На плечо накладывалась манжета сфигмоманометра. Для измерения диаметра сосуда использовался линейный датчик с частотой 7,5 МГц, снабженный доплеровской функцией. Изображение оценивалось в одно- и двумерном режимах. Датчик располагали в продольном направлении ниже места наложения манжеты, на 2-10 см выше локтевой ямки. Определялся базальный диаметр сосуда как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику сигналом. Стимулом, вызывающим реактивную гиперемию в плечевой артерии, являлась пятиминутная компрессия сосуда, достигавшаяся нагнетанием в манжету давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое АД, измеренное до начала проведения теста. После быстрого снижения давления в манжете в изучаемом сегменте артерии проводились измерения диаметра на 1-й и 5-й минутах после реперфузии в фазу диастолы. Реакция на усиление кровотока рассчитывалась как разница диаметров на фоне реактивной гиперемии, выраженная в процентах. Нормальной реакцией считалась дилатация артерий на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия [15].

Одновременно оценивалась начальная скорость кровотока и увеличение кровотока на РГ (см/сек) [16].

Для стандартизации результатов пробы вычисляли показатель напряжения сдвига на эндотелии ( $\tau$ ) по формуле:

$$\tau = 4 \times \eta \times V/d, \text{ где}$$

$\eta$  - вязкость крови (в среднем 0,05 Пз); V - максимальная скорость кровотока; d - диаметр артерии.

По этой же формуле рассчитывали исходное напряжение сдвига  $\tau_0$  и напряжение сдвига при проведении пробы -  $\tau_1$  [4]. Исследование уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови проводилось иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Endotelin» (Biomedica, Австрия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ «MedCalc», «Statistica v.6». Результаты представлены как  $M \pm m$ . Достоверность различий определяли с помощью критерия t Стьюдента. Уровень значимости  $p < 0,05$  рассматривали как достоверный.

**Результаты и обсуждение**

Как видно из данных, представленных в таблице 1, при сравнительном анализе значений внутреннего диаметра ОСА у пациентов клинических групп установлено достоверное расширение его у больных с ЦП как в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), так и с группой больных с ХГ ( $p < 0,001$ ). При этом наблюдаемая дилатация ОСА у пациентов с циррозом печени сопровождалась достоверным снижением линейной скорости кровотока в диастолу в сочетании с ростом пульсационного индекса как в сравнении с контролем, так и с группой пациентов с ХГ. Это может указывать на структурно-функциональные изменения в ОСА в виде более выраженного артериосклероза по сравнению с пациентами с хроническим вирусным гепатитом.

В результате проведенного исследования частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки ОСА в исследуемых группах (табл. 2) установлено, что у пациентов с ЦП, ремоделирование с развитием гипертрофии сосудистой стенки имело место в 69% случаев, при этом в каждом втором – с формированием концентрического типа гипертрофии (в 56,9% случаев). Экцентрический вариант гипертрофии сосудистой стенки ОСА выявлялся реже, лишь в 12,1% случаев.

Напротив, среди пациентов с ХГ в 60% случаев наблюдался внутренний концентрический тип ремоделирования ОСА, тогда как гипертрофические типы структурной перестройки ОСА встречались реже – в 40% случаев, при этом в 32,3% случаев с развитием концентрической гипертрофии, а в 7,7% – ее эксцентрического варианта.

Таким образом, представленные данные, касающиеся ремоделирования сосудистой стенки ОСА у больных ХДЗП вирусной этиологии, свидетельствуют о том, что у пациентов с ЦП ведущим типом структурно-функциональной перестройки ОСА является ремоделирование с формированием преимущественно концентрического варианта гипертрофии. У пациентов с хроническими вирусными гепатитами лидирующее место среди вариантов структурно-функционального состояния сосудистой стенки ОСА принадлежит внутреннему концентрическому ремоделированию, тогда как концентрические и эксцентрические типы гипертрофии встречаются реже, чем среди пациентов с циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о ремоделировании ОСА у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии, протекающем со снижением эластичности и повышением жесткости сосудистой стенки. При этом у пациентов с циррозами печени преимущественно с формированием концентрической гипертрофии сосудистой стенки, что в сочетании с умеренной дилатацией ОСА свидетельствует о более выраженных структурно-функциональных изменениях стенки ОСА в виде более выраженного артериосклероза по сравнению с пациентами с хроническими вирусными гепатитами, имеющими внутреннее концентрическое ремоделирование без дилатации ОСА.

**Таблица 1. Основные параметры структурно-функционального состояния сосудистой стенки ОСА у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии**

Показатель	Группа контроля n=50	ХГ n=65	ЦП n=58	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Диаметр ОСА, мм	5,51±0,40	5,65±0,8	7,21±0,18	>0,05	<0,001	<0,001
Толщина ТИМ, мм	0,69±0,08	0,65±0,07	0,98±0,12	<0,05	<0,001	<0,001
ОТС ОСА	0,13±0,01	0,15±0,01	0,18±0,02	<0,001	<0,001	<0,001
EDV, см/с	20,1±8,40	16,8±5,88	14,20±1,41	<0,05	<0,001	<0,01
PI, у.е.	0,57±0,22	0,78±0,19	1,11±0,26	<0,001	<0,001	<0,001
KP, сд.	43,2±9,80	37,8±9,05	32,3±9,12	<0,05	<0,001	<0,01
ИЖ, ед.	6,60±0,40	6,82±0,43	7,60±0,40	<0,05	<0,001	<0,001

**Таблица 2. Типы структурно-геометрической перестройки ОСА у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии**

Тип структурно-геометрической перестройки ОСА	ХГ n=65	ЦП n=58
Концентрический тип гипертрофии ОСА	21 (32,3%)	33 (56,9%)*
Эксцентрический вариант гипертрофии ОСА	5 (7,7%)	7 (12,1%)
Внутреннее концентрическое ремоделирование ОСА	39 (60%)	18 (31%)*

\*  $p < 0,05$  при сравнении группы пациентов с хроническим гепатитом и циррозами печени

**Таблица 3. Особенности внутрисосудистого кровотока и параметров ремоделирования плечевой артерии у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии**

Показатель	Группа контроля n=50	ХГ n=65	ЦП n=58	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Диаметр плечевой артерии, мм	3,80±0,04	3,84±0,02	4,17±0,05	<0,001	<0,001	<0,001
ТИМ, мм	0,32±0,04	0,39±0,06	0,43±0,04	<0,001	<0,001	<0,01
EDV, см/с	3,4±0,4	2,30±0,32	1,53±0,35	<0,001	<0,001	<0,001
PI, усл. ед.	4,9±1,7	6,53±2,15	7,46±1,64	<0,01	<0,001	<0,05

При изучении особенностей ремоделирования плечевой артерии у пациентов с ХГ и ЦП наблюдалось утолщение комплекса интима-медиа плечевых артерий, выраженное в большей степени при ЦП, что в сочетании с умеренной дилатацией, снижением скорости кровотока в диастолу (EDV) и повышением пульсационного индекса (PI), указывает на более существенные структурные изменения сосудистой стенки плечевой артерии у данной категории больных (табл. 3).

Результаты исследования эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов у больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, представлены в таблице 4. Исследование сосудодвигательной реакции у пациентов контрольной группы показало, что компрессионная проба с последующим восстановлением кровотока в плечевой артерии приводила к увеличению ее просвета с 3,80±0,04 до 4,72±0,03, что соответствует 24,2±1,3% от начального диаметра артерии.

У пациентов с ХГ и ЦП была выявлена эндотелиальная дисфункция. Так, проба РГ не вызывала выраженной дилататорной реакции сосудов. У больных с ХГ дилататорная реакция гладкомышечных клеток плечевой артерии имела место при возобновлении кровотока после окклюзии в каждом втором случае (50,8%), но

при этом прирост диаметра плечевой артерии составил 7,45±1,53%, что достоверно меньше по сравнению с контролем (p<0,001). Отсутствие реакции на пробу РГ имело место в 10,8%, а вазоконстрикторная реакция сосуда встречалась в 38,4% случаев. У пациентов с ЦП дилататорная реакция гладкомышечных клеток плечевой артерии имела место при пробе РГ в каждом третьем случае (32,8%), при этом прирост диаметра плечевой артерии составил 4,64±1,25%, что достоверно меньше как в сравнении с группой контроля (p<0,001), так и с группой пациентов с ХГ (p<0,001). Частота случаев отсутствия реакции на пробу РГ наблюдалась в 10,3% случаев, а вазоконстрикторные реакции встречались достоверно чаще – в 56,9% случаев (p<0,01).

Обращал на себя внимание и тот факт, что в ответ на повышение скорости кровотока в контрольной группе на 135,8±15,9% диаметр плечевой артерии увеличился на 24,2±1,3%. У больных ХГ скорость кровотока достоверно выше на 204,25±14,47%, а диаметр артерии увеличился лишь на 7,45±1,53%. Таким образом, при увеличении скорости кровотока в пробе постокклюзионной реактивной гиперемии у больных ХГ не происходило соразмерного возрастания эндотелий-зависимой вазодилатации. Это также может свидетельствовать о неполноценной вазодилатационной реакции плечевой артерии в

**Таблица 4. Результаты теста эндотелий-зависимой вазодилатации и показателей концентрации эндотелина-1 в плазме крови у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии**

Показатель	Группа контроля n=50	ХГ n=65	ЦП n=58	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	3,80±0,04	3,84±0,02	4,17±0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Диаметр плечевой артерии после окклюзии, мм	4,72±0,03	4,16±0,04	4,24±0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Потокзависимая дилатация, %	24,2±1,3	7,45±1,53	4,64±1,25	<0,001	<0,001	<0,001
Начальная скорость кровотока, см/сек	47,2±5,5	36,93±2,73	32,82±1,56	<0,001	<0,001	<0,001
Гиперемия увеличения кровотока, %	135,8±15,9	204,25±14,47	139,44±15,28	<0,001	>0,05	<0,001
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,22±0,02	0,42±0,03	0,63±0,02	<0,001	<0,001	<0,01

**Таблица 5. Показатель напряжения сдвига на эндотелии при проведении пробы постокклюзионной реактивной гиперемии у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии**

Показатель	Группа контроля n=50	ХГ n=65	ЦП n=58	p 1-2	p 1-3	p 2-3
$\tau_0$	0,42±0,12	0,39±0,09	0,28±0,14	>0,05	<0,001	<0,001
$\tau 1$	0,37±0,17	0,34±0,16	0,22±0,15	>0,05	<0,001	<0,001

ответ на реактивную гиперемии. В группе с ЦП не обнаружено достоверных различий в изменении скорости кровотока во время реактивной гиперемии по сравнению с контролем, однако диаметр артерии увеличился достоверно меньше – на  $4,64 \pm 1,25\%$  ( $p < 0,001$ ), что указывает на более глубокие органические изменения в сосудистой стенке и серьезные нарушения в эндотелий-зависимых механизмах регуляции тонуса сосудов.

Таким образом, показатели вазомоторной функции эндотелия по данным пробы с реактивной гиперемией оказались достоверно снижены как у пациентов с ХГ, так и при циррозе печени по сравнению с группой контроля, при этом в большей степени у последних. Об этом свидетельствовал и регистрируемый у пациентов с ЦП в каждом третьем случае (32,8%) инерционный тип вазомоторной реакции, тогда как у пациентов с ХГ инерционный тип реакции встречался реже, лишь в каждом четвертом случае (24,6%).

Анализируя плазменные концентрации эндотелина-1 у пациентов с хроническим вирусным гепатитом и вирусным циррозом печени, можно констатировать элевацию этого пептида. Так, если у лиц контрольной группы с нормальной эндотелиальной функцией уровень ЭТ-1 составил  $0,22 \pm 0,02$  фмоль/мл, то у пациентов с ХГ, имеющих по результатам пробы РГ преимущественно неполноценную вазодилатационную реакцию плечевой артерии, концентрация пептида оказалась достоверно выше и составила  $0,42 \pm 0,03$  фмоль/мл ( $p < 0,001$ ), то у больных с ЦП и более выраженной эндотелиальной дисфункцией, имеющих как неполноценную вазодилатационную реакцию плечевой артерии, так и достоверно чаще регистрируемую парадоксальную вазоконстрикцию плечевой артерии, уровень ЭТ-1 был равен  $0,63 \pm 0,02$  фмоль/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) и в группе пациентов с ХГ ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, у пациентов с хроническими вирусными гепатитами чаще всего имеют место случаи неполной вазодилатации в ответ на реактивную гиперемии, при этом изменение реакций сосудов очевидно связано с изменением влияния эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. У пациентов с ЦП при сохранении разнонаправленности эндотелий-зависимых ответных реакций сосудов на пробу РГ происходит достоверное увеличение вазоконстрикторных реакций. Возможно, это связано с нарушением баланса влияний на сосудодвигательный аппарат со стороны оксида азота и эндотелина-1 с преобладанием воздействия последнего [8, 15]. Учитывая это обстоятельство, а также редуцирование эндотелий-

зависимых вазодилататорных реакций сосудов на пробу РГ, можно предположить, что продукция оксида азота в стенке сосудов у больных с ЦП является недостаточной для компенсации возрастающих воздействий эндотелина-1. Это свидетельствует о существенных нарушениях в эндотелий-зависимых механизмах регуляции тонуса сосудов, а достоверно чаще регистрируемое развитие инерционного типа вазомоторной реакции указывает на выраженные структурно-функциональные изменения стенки артерий мышечного типа у больных с вирусными циррозами печени.

Об этом свидетельствовали и значения в клинических группах показателя напряжения сдвига на эндотелии ( $\tau$ ) (табл. 5).

Как видно из таблицы 5, чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у пациентов с ЦП оказалась исходно снижена как в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), так и с группой больных ХГ ( $p < 0,001$ ). Важно отметить, что к пятой минуте исследования выявленные тенденции сохранялись.

Таким образом, у больных с ЦП в большей степени, чем при ХГ, регистрировался достоверно меньший дилатирующий ответ эндотелия при пробе с реактивной гиперемией. Это, по-видимому, связано с более глубокими органическими изменениями в гладких мышечных клетках сосудистой стенки, увеличением ее жесткости и нарушением эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов.

## Выводы

1. У пациентов с вирусными циррозами печени, по данным дуплексного сканирования ОСА, ремоделирование сосудистой стенки протекает с преимущественным формированием концентрической гипертрофии, что в сочетании с умеренной дилатацией ОСА свидетельствует о более выраженных структурно-функциональных изменениях стенки в виде артериосклероза по сравнению с пациентами с хроническими вирусными гепатитами, имеющими внутреннее концентрическое ремоделирование без дилатации ОСА.

2. У пациентов с ХДЗП вирусной этиологии, по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией, имело место развитие эндотелиальной дисфункции. При этом высокая жесткость сосудистой стенки, достоверно большее снижение вазомоторной функции эндотелия и чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии при циррозах печени, чем при ХГ, указывают на более выраженное у данной категории больных ремоделирование сосудистого русла периферических артерий. ■

*Морозова Т.С., к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО УГМУ, г. Екатеринбург; Гришина И.Ф., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО УГМУ, г. Екатеринбург; Постникова Т.Н., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО УГМУ; Гурикова И.А., врач-гастроэнтеролог, заведующая отделением соматической патологии МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр»; Автор, ответственный за переписку – Морозова Т.С., E-mail: t\_moroz2012@mail.ru тел. 8-950-192-42-02.*

## Литература:

- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Клиническая гепатология сегодня и завтра. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 1: 4-9.
- Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Современные представления о сосудистом эндотелии в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2005; 4: 6-12.
- Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока. Вестник КРСУ. 2003; 7: 1-10.
- Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. С.-Петербург: Изд-во «Диалект». 2005, 862с.
- Ратникова Л.И., Мельников И.В. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002; 4: 50-54.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР Медицина. 1999; 860с.
- Dvorak H.F. Vascular permeability factor (vascular endothelial factor a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy). J. Clin. Med. 2002; 20: 4368-4380.
- Петришев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПб ГМУ. 2003; 184с.
- Щекотова А.П., Туев А.В., Щекотов В.В., Булатова И.А. Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и синдромов, возникающих при хронических диффузных заболеваниях печени. Казанский мед. журнал. 2010; 2: 143-148.
- Hon W.M., Lee V.H., Khoo H.E. et al. Nitric oxide in liver diseases. Ann. N.-Y. Acad. sci. 2002; 962: 278-295.
- Reckelhoff J.F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Int. J. Clin. Pract. 2004; 58: 13-19.
- Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann. Intern. Med. 1991; 114: 345-351.
- Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. Кардиология. 1997; 7: 41-46.
- Celermajer D.S., Sorensen K, Gooch V. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992; 340: 1111-1115.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA. 2001; 285: 2486-2497.
- Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время. 2003; 203 с.