

*Джуманова Р.Г., Джумабаев М.Н., Калиев Р.Р.*

**БООРДУН ӨНӨКӨТ ООРУСУН ДАРЫЛООДО ЛИЗИНОПРИЛДИН  
КОЛДОНУЛУШУ**

*Джуманова Р.Г., Джумабаев М.Н., Калиев Р.Р.*

**ПРИМЕНЕНИЕ ЛИЗИНОПРИЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ  
ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

*R.G. Dzhumanova, M.N. Dzhumabaev, R.R. Kaliev*

**THE USE OF LISINOPRIL IN THE COMPLEX THERAPY  
OF CHRONIC LIVER DISEASES**

УДК: 616.36-002.2: 616.36-004:616.149-008.341.1

*Боордун өнөкөт оорусу менен жабыркаган оорулуларды дарылоодо лизиноприлдин колдонулушу эндотелийдин функциясынын жакшы жагына өзгөрүлүшү байкалган: эндотелий менен байланышкан фазада кан тамырдын кенейиши: дарылаганга чейин  $5,21 \pm 4,19\%$ , жана дарылагандан кийин  $10,56 \pm 5,55\%$  ти түзгөн ( $P < 0,001$ ).*

**Негизги сөздөр:** өнөкөт гепатит, боордун циррозу, эндотелийдин дисфункциясы.

*Лечение лизиноприлом у больных хроническими заболеваниями печени привело к выраженному улучшению эндотелиальной функции – отмечено достоверное увеличение эндотелий зависимой вазодилатации:  $5,21 \pm 4,19\%$  до лечения и  $10,56 \pm 5,55\%$  после лечения ( $P < 0,001$ ).*

**Ключевые слова:** хронический гепатит, цирроз печени, дисфункция эндотелия.

*Treatment with lisinopril in patients with chronic liver disease led to a marked improvement in endothelial function: a significant increase in endothelium-dependent vasodilation was noted:  $5.21 \pm 4.19\%$  before treatment and  $10.56 \pm 5.55\%$  after treatment ( $P < 0,001$ ).*

**Key words:** chronic hepatitis, cirrhosis, endothelial dysfunction.

Хронические заболевания печени (ХЗП) занимают одно из ведущих мест среди патологий желудочно-кишечного тракта, что связано с их широким распространением, тяжестью течения и частым неблагоприятным исходом [1]. Скрытое течение гепатитов и цирроза печени (ЦП) с отсутствием конкретных жалоб на начальных этапах развития заболевания служит причиной поздней диагностики, что часто приводит к формированию необратимой перестройки структуры печени [2,3,4]. Эти обстоятельства обуславливают потребность в развитии диагностических методов, направленных на раннее выявление, прогнозирование и контроль за течением патологического процесса [5]. В настоящее время пока отсутствуют широко доступные методы диагностики ранней стадии заболевания и поэтому все же придется считаться с дальнейшим увеличением числа больных с поздними последствиями вирусных гепатитов (ВГ) [2]. В связи с этим, более глубокое изучение механизмов патогенеза, своевременная диагностика и рациональная терапия ВГ – важнейшее условие увеличения про-

должительности жизни больных, снижения количества осложнений, профилактики прогрессирования в ЦП и развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [6]. В патогенезе хронических вирусных гепатитов (ХВГ) и прогрессировании их в ЦП, помимо прямого цитопатического действия вируса с включением иммуноопосредованных механизмов, большое значение имеет нарушение внутрипеченочной гемодинамики, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки печеночных синусоидов и дисфункцией эндотелия (ДЭ) [7,8,9].

В этой связи изучается влияние на функцию эндотелия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В ряде клинических исследований показано, что применение ИАПФ способствует регрессу ДЭ [10]. Они имеют тканевые эффекты, в результате которого восстанавливается функция эндотелия: подавляется пролиферация и миграция гладкомышечных клеток, нейтрофилов, снижается окислительный стресс [7,8]. Малоизученной остается проблема ДЭ и ее коррекции при ХЗП, хотя последняя может рассматриваться как одно из ведущих звеньев патогенеза портальной гипертензии. С этой точки зрения интересным представляется анализ эффекта применения ингибиторов АПФ для коррекции ДЭ в комплексной терапии хронических заболеваний печени.

**Цель.** Изучить изменения показателей сосудодвигательной функции эндотелия на фоне применения иАПФ (лизиноприла) в комплексной терапии хронических заболеваний печени.

**Материалы и методы.** Терапия диротеном у 21 больных ХЗП с ДЭ (средний возраст  $40 \pm 2$  лет) проводилась в дозе 5 мг/сутки, продолжительность приема препарата составила 6 мес. Диагноз ХЗП устанавливался на основании жалоб, анамнеза, физикальных данных, общелабораторных, биохимических и вирусологических исследований, а также результатов УЗИ печени и селезенки, фиброгастроуденоскопии, непрямой эластометрии (Фиброскан). Оценка ультразвуковых свойств печени и селезенки (контуры, структура, размеры) проводилась на основе комплексного ультразвукового исследования, которое выполнялось на ультразвуковом аппарате "Медисан" с импульсной доплерографией и цветовым доплеросканированием сосудов брюшной полости:

изучались портальная (ПВ) и селезеночная вены (СВ), общая печеночная (ОПА) и селезеночная артерии (СА). В каждом сосуде измеряли диаметр (D), определяли объемную (Vvol) и среднюю (Vmean) скорости кровотока в ПВ и СВ, максимальную скорость кровотока (Vmax) в ОПА и СА, индекс резистентности (RI) ОПА и СА, индекс пульсативности PI ОПА и СА. Оценивали ультразвуковые свойства печени и селезенки (контуры, структуры, размеры). Оценку вазомоторной функции эндотелия (ВФЭ) проводили при помощи ультразвука высокого разрешения с определением эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) при пробе с реактивной гиперемией по Celermajer D.S. (1992). Анализ ВФЭ включал измерение диаметра (D) ПА, толщины (Т) интимы ПА, систолической (V1), диастолической (V2) и объемной (Асс) скоростей кровотока в ПА, индекса резистентности (RI). После восстановления ЭЗВД проведена проба с нитроглицерином 5 мг (НТГ) сублингвально, что вызывает эндотелий независимую вазодилатацию ПА (ЭНВД). О сохранной функции эндотелия свидетельствовало увеличение диаметра ПА при окклюзионной пробе более 10%, а при дисфункции эндотелия – менее 10%. Норма ЭНВД - более 20% [17,25]. Полученный материал подвергался статистической обработке с использованием программы «Statistic 8». Данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и ошибки среднего значения (m).

Таблица 1

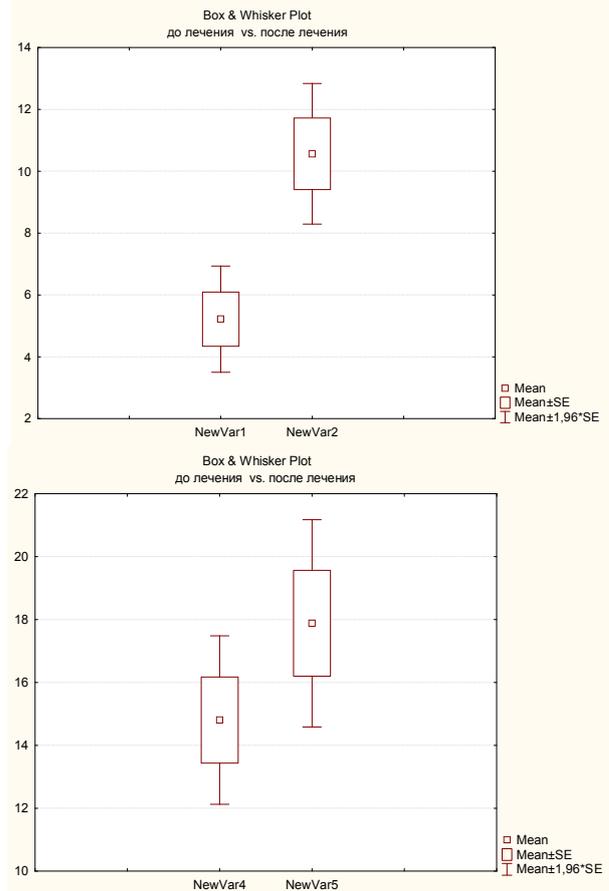
**Влияние терапии лизиноприлом на показатели вазомоторной функции эндотелия при гиперемической пробе у больных ХЗП (M±m)**

Показатели	Диротон (n=21)		P
	До лечение	После лечение	
Диаметр ПА (мм)	0,424±0,068	0,441±0,064	P>0,05
Толщина ПА (мм)	0,019±0,003	0,021±0,006	P>0,05
RI ПА	0,894±0,085	0,876±0,092	P>0,05
V1 (см/с)	67,179±24,534	58,095±34,868	P>0,05
V2 (см/с)	7,113±5,857	8,306±8,960	P>0,05
Vvol (мл/мин)	142,175±112,816	101,294±82,798	P>0,05

Таблица 2

**Проба с НТГ (M±m) (n=21)**

Показатели	Диротон (n=21)		P
	До лечение	После лечение	
Диаметр ПА (мм)	0,478±0,069	0,479±0,058	P>0,05
Толщина ПА (мм)	0,020±0,003	0,021±0,004	P>0,05
RI ПА	0,921±0,079	1,184±1,249	P>0,05
V1 (см/с)	65,263±31,167	52,292±25,921	P>0,05
V2 (см/с)	6,104±7,027	6,366±5,052	P>0,05
Vvol (мл/мин)	129,285±76,170	89,036±56,805	P>0,05



**Рис. 1.** % прироста диаметра ПА при гиперемической пробе (слева) и в пробе НТГ (справа).

**Результаты и обсуждение**

Исследования проводили до начала терапии и в конце лечения. Как видно из представленных в таблицах 1 и 2 данных на фоне терапии лизиноприлом отмечалась тенденция к увеличению диаметра плечевой артерии, толщины комплекса интима - медиа брахиальной артерии и повышению % прироста при определении поток независимой вазодилатации плечевой артерии (рис. 2, справа) (P>0,05). Одновременно выявлялись сопровождались статистически недостоверное замедление систолической, рост диастолической и уменьшение объемной скоростей кровотока. В то же время терапия диротонном привела к выраженному улучшению эндотелиальной функции – отмечено достоверное увеличение эндотелийзависимой вазодилатации: 5,21±4,19% до лечения и 10,56±5,55% после лечения (P<0,001) (рис.1, слева).

Таблица 3

**Влияние лизиноприла на портально-печеночный кровоток у больных ХЗП (M±m).**

Показатели	Диротон (n=21)		P
	До лечения	После лечения	
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Диаметр ПВ (мм)	11,085±1,881	11,280±1,341	P>0,05
Диаметр СВ (мм)	6,809±1,726	6,690±1,807	P>0,05
Vvol ПВ (мл/мин)	1099,190±449,660	1165,650±463,061	P>0,05
Vmean ПВ (см/с)	19,690±6,474	18,980±5,565	P>0,05

1	2	3	4
Vvol СВ (мл/мин)	535,047±504,358	497,550±448,057	P>0,05
Vmean СВ (см/с)	22,285±6,396	20,264±4,801	P>0,05
Диаметр ПА (мм)	3,893±0,685	4,256±0,657	P<0,05
Vmax ПА (см/с)	69,111±25,358	61,631±21,556	P>0,05
RI ПА	0,690±0,053	0,684±0,061	P>0,05
PI ПА	1,340±0,242	1,342±0,277	P>0,05
Диаметр СА (мм)	4,263±0,643	4,410±0,695	P>0,05
Vmax СА (см/с)	82,421±35,915	90,210±38,701	P>0,05
RI СА	0,660±0,066	0,663±0,076	P>0,05
PI СА	1,217±0,275	1,318±0,301	P>0,05

Из данных, приведенных в таблице 3, следует, что у больных, получивших лизиноприл, проводимая терапия не оказывала существенного влияния на портальный кровоток (P>0,05). Однако, после лечения лизиноприлом отмечалась тенденция к статистически недостоверному росту диаметра селезеночной артерии и статистически достоверно (P<0,05) возрос диаметр печеночной артерии. Следовательно, применение лизиноприла все – таки способствует улучшению артериального кровотока, что может оказать благоприятное влияние на репаративные процессы в печени вследствие его оказывая антипролиферативного действия на сосуды. Полученные данные могут свидетельствовать и об улучшении нарушенной, эндотелийзависимой вазорелаксации, что также может способствовать которая приведет к нормализации сосудистого тонуса. Поскольку АПФ идентичен кининазе II, отвечающей за разрушение брадикинина, угнетение функции этого фермента вызывает уменьшение разрушения брадикинина и повышение его концентрации как в плазме крови, так и в тканях. Это приводит к увеличению выработки эндотелием сосудорасширяющих факторов [оксид азота (NO), простаглицлин и др.], к снижению тонуса сосудов и способствует регрессу дисфункции эндотелия [10].

Таким образом, развивающаяся под влиянием лизиноприла вазодилатация способствует улучшению печеночного артериального кровотока вследствие повышения эластических свойств стенки сосудов и восстановления функции эндотелия. В этой связи, выявление и коррекция ДЭ на ранних стадиях процесса может позволить снизить развитие ряда осложнений, таких как портальная гипертензия, дальнейшее прогрессирование фиброза и цирроза печени.

#### Литература:

1. Степанова Н.С., Титова О.В. Особенности портального кровотока у больных хроническим гепатитом // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2004. - №1. - С. 83-86.
2. Лобзин Ю.В., Жданов К.В. // Вирусные гепатиты. - М.: Фолиант, 2006. - С.192.
3. Kishimoto R., Chen M., Ogawa H., Wakabayashi M.H., Kogutt M.S. Esophageal varices: evaluation with transabdominal us // Radiology, 1998. - 206. P. 647-650.
4. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии, 2005. №1. - С. 2-25.
5. Щекотова А.П., Головский Б.В., Булатова И.А. Роль вазоактивных цитокинов в патогенезе хронических гепатитов // Материалы научной сессии «Терапия и кардиология». - Пермь, 2006. - С. 44-45.
6. Bolondi L., Li Bassi S., Gaiani S., Zironi G., Santi V. Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic vein // Radiology 1991. - 178. - P. 513-516.
7. Helmy A. Enhanced vasodilatation to endothelin antagonism in patients with compensated cirrhosis and the role of nitric oxide // A. Helmy, D.E. Newby, R. Jalan. Gut. 2003. – 52. - P. 410-415.
8. Булатова И.А., Щекотов В.В., Щекотова А.П. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. - 2009. - №3. - С. 42-45.
9. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. - Санкт-Петербург: ТЕЗА, 1996. - С. 306.
10. Прибылов С.А., Сироткин С.А., Азарова В.А. Эндотелин и эндотелиальная дисфункция у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Росс. жур. гастроэнтерологии, гепатологии, колорктологии. – 2006. - №1(16). - С. 14.

Рецензент: к.м.н., доцент Мирбакиева Д.М.