

А.Э. Дорофеев¹, Т.Б. Нечипуренко¹, Т.В. Мягкова¹, О.С. Полунина²

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

¹Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина, г. Донецк

²ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

С целью изучения патогенетически и клинически обоснованного подхода к лечению больных хроническими гепатитами и профилактики прогрессирования у них гипертонической болезни были обследованы пациенты с артериальной гипертензией в сочетании с воспалительной патологией печени. Изучены клинико-иммунологический статус, типы ремоделирования миокарда, динамика изменений на фоне лечения небивололом или фозиноприлом. Установлено, что наличие сопутствующей воспалительной патологии осложняет течение гипертонической болезни.

Ключевые слова: гепатиты, гипертоническая болезнь, ремоделирование миокарда, цитокины.

A.E. Dorofeev, T.B. Nechipurenko, T.V. Myagkova, O.S. Polunina

SOME ASPECTS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH LIVER PATHOLOGY

The clinical and immunological peculiarities of liver damages in patients with arterial hypertension were analyzed. The modern physiological features of structure of cardiac muscle, (hypertrophy,) interleukins level, immunogram were taken into account. The processing of the received results with the help of modern technology was necessary. The clinical rating of possible pathological deviation in patients with liver damages and arterial hypertension was found out.

Key words: hepatitis, arterial hypertension, remodeling of myocardium, cytokines.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, показатели заболеваемости, частота осложнений и смертности от которого повсеместно растут, что определяет актуальность и постоянный интерес к разработке новых подходов к диагностике и терапии АГ. В последние годы активно обсуждается возможность вовлечения и участия в патогенезе АГ еще и иммунновоспалительных процессов, медиаторами которых выступают цитокины [2, 4, 5, 6]. С другой стороны, значительное внимание уделяется проблеме течения гипертонической болезни на фоне различных факторов риска, среди которых важное место занимают хронические воспалительные заболевания внутренних органов [1, 3], способные потенцировать воспалительные процессы и модифицировать течение и прогноз АГ. Поражение гепатобилиарной системы выявляется у 28 % больных гипертонической болезнью [3], что свидетельствует об определенном интересе и перспективах изучения возможности коррекции некоторых звеньев патогенеза с помощью влияния антигипертензивных препаратов.

Цель: оценить особенности клинико-иммунологического статуса больных гипертонической болезнью в сочетании с поражениями печени.

Материалы и методы исследования. Исследовано 68 больных гипертонической болезнью 2 стадии с наличием сонографически верифицированной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и хроническими гепатитами различной этиологии в возрасте 38–69 лет. У 42 пациентов был диагностирован хронический В и/или С вирусный гепатит, у 18 – неалкогольный стеатогепатит, у 8 – гепатит неясной этиологии. Всем больным проводилось клиническое, лабораторное, инструментальное обследование, включающее в себя иммунограмму, исследование уровней провоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов, маркеров синдрома цитолиза, холестаза, определяли степень и морфологический тип гипертрофии левого желудочка, толерантность к физической нагрузке, до начала и через 3 и 12 месяцев антигипертензивной терапии. Эффективность антигипертензивной терапии: ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β – адреноблокатора мы проанализировали, рандомизировав больных в две группы: пациенты 1 группы (30 человек) получали β -адреноблокатор небиволол в суточной дозировке 2,5–10,0 мг, а пациенты 2 группы (38 человек) – ингибитор АПФ фозиноприл 20 мг в сутки. Статистическую обработку данных проводили согласно правилам обработки

медико-биологической информации после создания базы данных в программе Microsoft Office Excel с помощью пакета компьютерных программ Statistica 6.0 for Windows (Stat Soft Inc., USA).

Результаты исследования и их обсуждение. Антигипертензивная терапия как ИАПФ, так и β -адреноблокатором оказалась способной адекватно контролировать уровень АД в течение всего периода наблюдения. В конце периода наблюдения среднее значение САД было ниже на 41,26 мм рт.ст. (23,88 %) в 1 группе и на 41,69 мм рт.ст. (23,78 %) во 2 группе, ДАД – на 24,81 (23,49 %) и 23,12 мм рт.ст. (21,97 %), соответственно, по сравнению со средними показателями АД в начале исследования. Целевые уровни АД достигнуты у 21 пациента 1 группы и 26 – 2 группы, что составило 70,0 и 68,42 %, соответственно. Среднее значение САД пациентов, которые получали небиволол, через 1 неделю уменьшилось на 16,54 мм рт.ст. (9,57 %), а пациентов, получавших фозиноприл, – на 21,00 мм рт.ст. (11,98 %); ДАД – на 10,17 мм рт.ст. (9,62 %) в 1 группе и 8,30 мм рт.ст. (7,88 %) во 2 группе. Через 4 недели снижение САД достигало уже 26,23 мм рт.ст. (15,18 %) в 1 группе и 32,40 мм рт.ст. (18,48 %) во 2 группе; ДАД – 18,76 мм рт.ст. (17,76 %) и 20,05 мм рт.ст. (19,05 %), соответственно. Через 12 недель целевой уровень АД достигнут у 16 пациентов (53,33 %) 1 группы при терапии небивололом, среднее значение САД уменьшилось на 39,27 мм рт.ст. (22,73 %), ДАД – на 21,78 мм рт.ст. (20,62 %). К концу периода наблюдения у пациентов, принимавших β -адреноблокатор небиволол, отмечено снижение САД на 41,26 мм рт.ст. (23,88 %), ДАД на 24,81 мм рт.ст. (23,49 %), ЧСС на 19,31 уд./мин (23,92 %), а целевой уровень АД удалось достичь 21 пациенту (70,0 %). Назначение фозиноприла привело к снижению САД через 12 недель на 41,80 мм рт.ст. (23,85 %), ДАД – на 21,27 мм рт.ст. (20,21 %), ЧСС уменьшилась на 9,89 уд./мин (12,0 %), а целевой уровень АД достигнут у 21 пациента (55,26 %). К окончанию периода наблюдения целевой уровень АД отмечен у 26 человек (68,42 %), САД снизилось на 41,69 мм рт.ст. (23,78 %), ДАД на 23,12 мм рт.ст. (21,97 %) ($p < 0,05$, соответственно, парного критерия Стьюдента (t) в обоих случаях), а ЧСС на 8,15 уд./мин (9,89 %).

В результате антигипертензивной терапии достигнуто недостоверное снижение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) через 12 недель терапии на 7,26 г (2,56 %), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) на 5,52 г/м² (3,90 %) и достоверное уменьшение к концу периода наблюдения: ММЛЖ на 21,72 г (7,65 %) и ИММЛЖ на 14,46 г/м² (10,21 %), однако сохранялось наличие гипертрофии – оба параметра не достигли нормальных величин. Для сравнения органопротективной эффективности ИАПФ фозиноприла и β -адреноблокатора небиволола были изучены параметры внутрисердечной гемодинамики в группах. Конечного-диастолический размер (КДР), конечного-диастолический объем (КДО), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), ММЛЖ, ИММЛЖ, минутный объем (МО) и систолический индекс (СИ) у пациентов 1 группы достоверно уменьшились. Среднее значение ММЛЖ уменьшилось на 6,57 г (2,35 %) к 12 неделе и на 14,62 г (5,22 %) к концу периода наблюдения, а ИММЛЖ – на 4,88 г/м² (3,41 %) и на 14,79 г/м² (10,33 %), соответственно. Отмечена тенденция к увеличению фракции выброса (ФВ) у пациентов 1 группы. У пациентов 2 группы, принимавших фозиноприл, также отмечалось незначительное уменьшение объемных показателей левого желудочка (ЛЖ), ФВ выросла на 0,53 % (0,81 %) ($p > 0,05$ в соответствии с парным критерием Стьюдента (t) во всех случаях). Достоверно снизились ТЗСЛЖ и толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), относительная толщина стенки практически не изменилась. В результате лечения достигнуто достоверное уменьшение ММЛЖ на 3,65 г (1,29 %) к 12 неделе и на 24,67 г (8,71 %) к концу периода наблюдения, а ИММЛЖ – на 5,15 г/м² (3,71 %) и на 12,21 г/м² (8,80 %), соответственно.

При анализе изменений показателей диастолической функции ЛЖ выявлено достоверное увеличение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ в обеих группах. Показатели скорости раннего диастолического наполнения желудочка (VE) увеличились на 0,1 м/сек (14,71 %) в 1 группе и на 0,07 м/сек (10,29 %) – у больных 2 группы к 12 неделе терапии и на 0,26 м/сек (38,24 %) в 1 группе и 0,21 м/сек (30,88 %) во 2 группах в конце периода наблюдения ($p < 0,05$ во всех случаях). В 1 группе отмечалось увеличение соотношения VE/VA (где VA – скорость позднего диастолического наполнения желудочка), характеризующего наполнение ЛЖ, на 0,03 (3,61 %), а во 2 группе – на 0,06 (7,32 %) к 12 неделе наблюдения, что отражало улучшение диастолической функции, и лишь к концу периода наблюдения достигнута нормализация соотношения VE/VA в обеих группах. Оба препарата оказали статистически значимое влияние на активную фазу диастолы. Длительность периода изоволюметрического расслабления (IVRT), в процессе терапии небивололом (1 группа) уменьшилось в среднем на 10,7 мс (8,08 %) к 12 неделе и на 16,6 мс (12,54 %) к концу периода исследования, а при терапии фозиноприлом – на 7,4 мс (5,91 %) и на 9,5 мс (7,58 %), соответственно. А время замедления

потока крови в раннюю фазу диастолы (DT) уменьшился на 31,2 мс (11,04 %) к 12 неделе и на 45,9 мс (16,24 %) к концу наблюдения в 1 группе и на 31,9 мс (10,99 %) и 48,7 мс (16,78 %), соответственно, у больных 2 группы.

Таким образом, антигипертензивная терапия оказала существенное влияние на диастолическую функцию ЛЖ. При этом в среднем по группе диастолическая функция нормализовалась. При оценке диастолической функции с помощью корреляционного анализа выявлена обратная зависимость VE/VA от IVRT ($r = 0,45$) для группы небиволола. В исследовании наблюдалась выраженная корреляционная связь между увеличением VE и степенью снижения ИММЛЖ как в группе больных, получавших небиволол ($r = 0,57$, $p < 0,05$), так и в группе, принимавших фозиноприл ($r = 0,52$, $p < 0,05$).

Определение уровня плазматических маркеров воспаления выявило повышенное значение уровня ФНО- α у 66 (97,06 %) пациентов. В результате терапии к 12 неделе достигнуто достоверное снижение этого уровня до $78,31 \pm 6,83$ пг/мл ($p = 0,001$ согласно парному критерию Вилкоксона). Содержание ФНО- α значительно уменьшилось – на 70,56 пг/мл, однако нормализовалось лишь у 6 (8,82 %) пациентов, у 12 (17,65%) отмечено уменьшение его плазматического уровня и у 9 пациентов (13,24 %) уровень ФНО- α вырос на фоне терапии. На момент включения больных в исследование повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) установлен у 59 человек (86,76 %). Среднее значение СРБ в результате антигипертензивной терапии достоверно уменьшилось с $6,38 \pm 0,86$ мг/л до $5,04 \pm 0,13$ мг/л к 12 неделе терапии и до $4,46 \pm 0,82$ мг/л к концу периода наблюдения ($p > 0,05$ согласно критерию Стьюдента (t) во всех случаях). Среднее значение СРБ снизилось на 1,92 мг/л (30,09 %). Исходные уровни ФНО- α у 25 (83,33 %) пациентов 1 группы превышали нормальные величины. Средний уровень ФНО- α к 12 неделе терапии снизился на 65,97 пг/мл (44,20 %), а к концу периода наблюдения уменьшился на 80,50 пг/мл (53,94 %). У 32 (84,21 %) пациентов 2 группы отмечено исходное увеличение содержания ФНО- α , из них к 12 неделе терапии показатель нормализовался у 2 (5,26 %) человек, снизился – у 11 (28,95 %) пациентов, к концу периода наблюдения у 18 (47,37 %) пациентов уровень ФНО- α нормализовался. Среднее содержание ФНО- α в этой группе снизилось к 12 неделе на 71,82 пг/мл, а к концу периода наблюдения – на 88,21 пг/мл.

Выводы. Применение ИАПФ и β -адреноблокаторов, помимо антигипертензивного эффекта, при длительном применении способно уменьшить уровень плазматических биомаркеров воспаления и иммуновоспалительную активацию у пациентов с гипертонической болезнью и сопутствующими хроническими гепатитами.

Список литературы

1. Ивашкин, В. Т. Система цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / В. Т. Ивашкин, С. Н. Мамаев, Е. А. Лукина и др. // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 46–49.
2. Серкова, В. К. Динаміка сироваткового рівня цитокінів і С-реактивного білка у хворих з хронічною серцевою недостатністю під впливом терапії інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і β -адреноблокаторами / В. К. Серкова, О. В. Майко // Серце і судини. – 2007. – № 1. – С. 81–86.
3. Соломатина, Л. В. Імунологічний статус та ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів / Л. В. Соломатина // Вісник проблем біології і медицини. – 2005. – № 4. – С. 98–104.
4. Blankenberg, S. The Inflammatory Hypothesis : Any Progress in Risk Stratification and Therapeutic Targets? / S. Blankenberg, S. Yusuf // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1557–1560.
5. Lloyd-Jones, D. M. Narrative Review : Assessment of C-Reactive Protein in Risk Prediction for Cardiovascular Disease / D. M. Lloyd-Jones, K. Liu, L. Tian, P. Greenland // Ann Intern Med. – 2006. – Vol. 145. – P. 35–42.
6. Vasan, R. S. Biomarkers of Cardiovascular Disease : Molecular Basis and Practical Considerations / R. S. Vasan // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2335–2362.

Дорофеев Андрей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина, 83004, г. Донецк, ул. Батищева, д. 9а/5, тел.: +380 (62) 348-28-74, e-mail: dorofeyev@med.finfort.com.

Мягкова Татьяна Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина, 83004, г. Донецк, ул. Батищева, д. 9а/5, тел.: +380506257475, e-mail: postmaster@dsmu.donetsk.ua.

Нечипуренко Татьяна Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина, 83004, г. Донецк, ул. Батищева, д. 9а/5, тел.: +380 (62) 344-40-75, e-mail: postmaster@dsmu.donetsk.ua.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

УДК 616.36-005.755-091.8:616.89

© А.В. Дробленков, П.С. Бобков, Н.Р. Карелина, 2013

А.В. Дробленков, П.С. Бобков, Н.Р. Карелина

ЦЕНТРОАЦИНАРНАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ КАПИЛЛЯРИЗАЦИИ И ПЕРИСИНУСОИДАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОЗЕ У ЧЕЛОВЕКА

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России

Гистологически исследованы численность и строение эндотелиоцитов, перисинусоидальных клеток и макрофагов, соединительно-тканый каркас синусоидов печени в норме и при стеатозе у 10 здоровых людей и при алкогольном стеатозе в перипортальной, центральной и периферической частях ацинуса Раппопорта. В результате исследования установлено, что капилляризация синусоидных капилляров и перисинусоидальный фиброз при алкогольном стеатозе печени у человека более выражены в перипортальной, менее в центроацинарной и слабее всего – в периферической части ацинуса.

Ключевые слова: *синусоидные капилляры печени, ацинус печени, перисинусоидальный фиброз, алкогольный стеатоз печени.*

A.V. Droblenkov, P.S. Bobkov, N.R. Karelina

THE CENTROACYNATORY DIRECTION OF CAPILLARIZATION AND PERISINUSOIDAL OF LIVER FIBROSIS AT THE ALCOHOLIC STEATOSIS IN A MAN

There were investigated the quantity and structure of endotheliosytes, perisinusoidal and Kupfer cells of 10 healthy man and alcoholic steatosis in periportal, central and periacinar parts of a liver. In the result there was established that capillarization and perisinusoidal fibrosis at alcoholic damages of a liver in a man were more expressed in periportal less in centroacinar and was the weakest - in periacinar part of liver.

Key words: *sinusoidal capillaries of a liver, liver acinus, perisinusoidal fibrosis, alcoholic steatosis of a liver.*

Введение. Дискуссионность представления об источниках, направленности и степени выраженности процесса капилляризации и фиброза синусоидов печени при длительной алкогольной интоксикации может быть связана с недостаточной изученностью расположения соустьей мельчайших вокругдольковых венул (Вв) с синусоидными капиллярами (СК) печени и численности основных клеток последних. По данным А.М. Рапппорт и W.D. Wilson [9, 10], соустья Вв с СК находятся в средней и терминальной частях венул. Известно также, что внутридольковый фиброз начинается с активации этанолом и токсичным ацетальдегидом перисинусоидальных клеток (ПС) и эндотелиоцитов (Э). Их реакция заключается в пролиферации и синтезе коллагеновых волокон (КВ) I, III и IV типов, компонентов основного аморфного вещества [6, 7]. В свете этих данных логично предположить, что наибольшей чувствительностью к этанолу и его метаболитам должны обладать ПС и Э, расположенные вблизи средней и дистальной частей Вв. Определенную роль в перисинусоидальном алкогольном фиброзе должны играть и печеночные макрофаги (ПМ), однако данные об их численности в различных частях ацинуса (или дольки) в доступной печати не найдено. Сведения о количественных изменениях ПМ получены при гепатите С [5]. Чем менее был выражен перисинусоидальный фиброз, тем большее число CD68⁺ макрофагов содержалось в дольках. Противоречия представлений о направленности процесса коллагенизации долек и капилляризации стенки СК также могут быть обусловлены отсутствием систематических сведений о роли всех основных клеток печени, способных синтезировать коллаген. Так, одни авторы [3, 4] полагают, что при длительном воздействии этанола и