

Жмуров В.А.¹, Кузьмина Ю.С.¹, Мищенко Т.А.¹, Жмуров Д.В.¹,
Ляпина М.В.¹, Каземов В. В.¹, Жмурова Е.А.¹, Алекберов Р.И.¹,
Сметанин Е.И.¹, Сейпилов А.А.¹

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для коррекции гепатокардиального синдрома у пациентов с циррозом печени

¹ ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет, г. Тюмень

Zhmurov V.A., Kuzmina Y.S., Mischenko T.A., Zhmurov, D.V., Lyapina, M.V., Kazemov V.V.,
Zhmurova E. A., Alekberov R.I., Smetanin E.I., Seypilov A.A.

The use of angiotensin converting enzyme inhibitors to correct hepatocarcinoma syndrome in patients with liver cirrhosis

Резюме

Данное исследование посвящено особенностям коррекции гепатокардиального синдрома у пациентов с циррозом печени при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. В данной статье было проанализировано 54 случая с заболеванием цирроза печени, где некоторая часть больных получала базисную терапию ЦП – гепатопротекторами, диуретиками, а 30 человек с ЦП дополнительно получали ингибитор АПФ (лизиноприл). В данной статье было необходимо оценить эффективность применения препаратов АПФ в составе комплексной терапии у больных с циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, гепатокардиальный синдром, натрийуретический пептид, лизиноприл

Для цитирования: Жмуров В.А., Кузьмина Ю.С., Мищенко Т.А., Жмуров Д.В., Ляпина М.В., Каземов В. В., Жмурова Е.А., Алекберов Р.И., Сметанин Е.И., Сейпилов А.А. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для коррекции гепатокардиального синдрома у пациентов с циррозом печени, Уральский медицинский журнал, №08 (191) 2020, с. 44 - 48, DOI 10.25694/URMJ.2020.08.34

Summary

This study focuses on the features of correction of hepatocardial syndrome in patients with cirrhosis of the liver when using angiotensin-converting enzyme inhibitors. This article analyzed 54 cases of cirrhosis of the liver, where some patients received basic CP therapy – hepatoprotectors, diuretics, and 30 people with CP additionally received an ACE inhibitor (lisinopril). In this article, it was necessary to evaluate the effectiveness of the use of ACE drugs as part of complex therapy in patients with cirrhosis of the liver.

Key words: liver cirrhosis, hepatomegaly syndrome, natriuretic peptide, lisinopril

For citation: Zhmurov V.A., Kuzmina Y.S., Mischenko T.A., Zhmurov, D.V., Lyapina, M.V., Kazemov V.V., Zhmurova E. A., Alekberov R.I., Smetanin E.I., Seypilov A.A. The use of angiotensin converting enzyme inhibitors to correct hepatocarcinoma syndrome in patients with liver cirrhosis, Ural Medical Journal, No. 08 (191) 2020, p. 44 - 48, DOI 10.25694/URMJ.2020.08.34

Введение

Хронические диффузные заболевания печени занимают важное место в структуре неинфекционных заболеваний у жителей развитых стран. Циррозы печени, в свою очередь, лидируют в структуре заболеваний орга-

нов пищеварения, оставаясь крайне актуальной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран мира [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, циррозы печени в структуре смертности занимают восьмое место, а у

лиц в возрасте 35–65 лет входят в число шести основных причин смерти [2,3]. Сегодня известно, что помимо системных нарушений микроциркуляции, ЦП ассоциируется с многочисленными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Характер и выраженность этих изменений не зависят от этиологии ЦП. Кардиоваскулярные осложнения при ЦП и портальной гипертензии являются частью полиорганного синдрома [1,4]. Возможность ассоциированных специфических нарушений в миокарде при циррозе печени была официально признана в 2005 году, в Монреале [5,6]. Данные изменения включают увеличенную полость левого желудочка, связанную с диастолической дисфункцией и систолическую некомпетентность при физических нагрузках (нормальная или увеличенная начальная фракция выброса без адекватного прироста на стрессовые нагрузки). Сочетание таких отклонений формирует гепатокардиальный синдром у пациентов с циррозом печени. Гепатокардиальный синдром на сегодняшний день малоизучен и требует дальнейших исследований, особенно в вопросах коррекции данного состояния. Существует ряд исследований эффективности некоторых препаратов в лечении и профилактике гепатокардиального синдрома. Одной из групп препаратов в лечении гепатокардиального синдрома являются бета-адреноблокаторы, особенно при формировании портальной гипертензии [7], однако надо учитывать, что бета-адреноблокаторы, особенно липофильные (метопролол, карведилол) метаболизируются в печени (эффект первого прохождения) и у больных с диффузными заболеваниями печени их эффективность может снижаться. По мнению большинства авторов, использование сердечных гликозидов при гепатокардиальном синдроме нецелесообразно. В исследовании группы авторов Limas C.J., Guiha N.H., Lekagul O. [8], было установлено, что сердечные гликозиды не оказывают заметного влияния на сократительную функцию миокарда у пациентов с ЦП. Назначение препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в настоящее время рассматривается как перспективное направление в коррекции гемодинамических нарушений у больных с циррозом печени. С патогенетических позиций, назначение иАПФ при цирротической кардиомиопатии вполне оправдано. В исследовании Lee R.F., Glenn T.K., Lee S.S [9], в 2007 году было показано развитие гипотензии у больных с циррозом печени на фоне иАПФ. Однако, позже в литературе стали появляться данные о целесообразности назначения иАПФ при гепатокардиальном синдроме. В этом отношении заслуживает внимания препарат лизиноприл, который является активным веществом и не подвергается биотрансформации в гепатоцитах, является препаратом выбора у пациентов с патологией печени и не требует коррекции дозы [10]. Применение лизиноприла приводит не только к нормализации суточного профиля АД, но и к улучшению функционального состояния печени, снижению уровня провоспалительных цитокинов, повышению чувствительности к инсулину, а также достоверно снижает уровень аминотрансфераз и билирубина [11]. В то же время, необходимо отметить, что исследований в данном

направлении проведено недостаточно и результаты нуждаются в уточнении.

Цель работы. Оценить возможность и эффективность применения препарата из группы иАПФ – лизиноприл для коррекции гепатокардиального синдрома в составе комплексной терапии у больных с циррозом печени.

Материалы и методы

В исследование были включены 54 пациента с циррозом печени, которые находились на госпитализации в отделении гастроэнтерологии ОАО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмени. Диагноз цирроза печени был установлен в соответствии Клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени (2015 г). Средний возраст в данной группе составил $52,31 \pm 1,8$ лет. При сопоставлении гендерных отличий выявлено, что мужчины были представлены в данной группе в 57,4% случаев ($n=31$), женщины – в 42,6% ($n=23$). В зависимости от тяжести цирроза печени у наблюдаемых больных, были выделены следующие классы ЦП по классификации Чайлд – Пью (1972 г): класс А – 10 (18,5%), класс В – 16 (29,6%), класс С – 28 (51,9%) больных. В зависимости от этиологии ЦП на первом месте были пациенты с алиментарно-токсическим циррозом печени – 48,2% ($n=26$), смешанная этиология (алиментарно-токсическая + вирусная) была на втором месте – 37% ($n=20$), на третьем месте – вирусные циррозы печени 14,8% ($n=8$). В качестве контрольной группы обследовано 30 здоровых лиц аналогичного пола и возраста, не имеющих острых воспалительных заболеваний и вредных привычек. Группа исследуемых пациентов с ЦП методом случайной выборки («слепые конверты») была поделена на 2 подгруппы: 1 подгруппа (30 человек) получала базисную терапию цирроза печени, которая включала гепатопротекторную терапию, диуретическую терапию + лизиноприл (Диротон, фирмы «Гедеон-Рихтер» в дозе 2,5 мг, курс 6 недель), и 2 подгруппа (24 человека) получали базисную терапию цирроза печени без препарата лизиноприл (Диротон). Для оценки прогноза была использована шкала MELD, средний балл по шкале MELD составил $22,46 \pm 3,78$, наибольшее количество баллов (более 20) набрали пациенты класса С по классификации Чайлд – Пью. Всем пациентам выполнено исследование уровня натрийуретического пептида методом иммуноферментного анализа с использованием стрипового набора ИФАБЕСТ ELISA КИТ плащечным методом. Оценивая результаты электрокардиографии (ЭКГ), рассчитывали скорректированный интервал QT по формуле Базетта. По данным Допплера – ЭХО – кардиографии (ЭХО – КГ) оценивались критерии систолической и диастолической дисфункции при цирротической кардиомиопатии, предложенные в 2005 году Moller S., Henriksen J.H. [5] на ультразвуковом аппарате ACUSON 512 (США). Фиброэластометрия выполнялась на аппарате «ФиброСкан» (Франция). Статистическая обработка проводилась в программе Statistika 6.0. Корреляционная

связь определялась с помощью коэффициента корреляция Пирсона (r).

Результаты и обсуждение

У 88 % пациентов с циррозом печени зафиксировано клинические и лабораторно – инструментальные проявления гепатокардиального синдрома. Из клинических проявлений со стороны сердечно – сосудистой системы в 73% процентов случаев среди пациентов с циррозом печени отмечены тахикардия и одышка смешанного характера. При оценке электрокардиографических показателей было получено, что синусовая брадикардия отмечалась у 22,2%, наблюдаемых пациентов. По данным ЭКГ исследования, длительность интервала QTc в группе пациентов с циррозом печени составила ($430,6 \pm 3,2$ мс) и была достоверно больше, чем в группе здоровых лиц ($390,5 \pm 3,1$ мс, $p < 0,05$).

При оценке показателей эхокардиографии среди пациентов с циррозом печени были получены достоверно выше показатели КДО ЛЖ, массы миокарда ЛЖ ($p < 0,01$), а также выше значение артериального давления в легочной артерии (СДЛА) ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми лицами.

Самым частым вариантом нарушений работы сердца у больных с ЦП, являлась диастолическая дисфункция, диагностированная у 75 % исследуемых. Данная дисфункция выражалась в изменении наполнения левого желудочка, о чем свидетельствовали достоверные изменения величин позднего диастолического наполнения (А) и раннего диастолического наполнения (Е), а также снижения соотношения Е/А. Соотношение Е/А у больных с ЦП составило $0,86 \pm 0,14$, в контрольной группе соотношение Е/А имело значение $1,24 \pm 0,12$ ($p < 0,01$). В группе пациентов с диастолической дисфункцией чаще выявлялся замедленный тип релаксации - 46,4%, реже - псевдонормальный тип - 31,2 % и самый неблагоприятный – рестриктивный тип выявлялся в 22,4% случаев. Повышение уровня натрийуретического пептида в группе пациентов с циррозом печени зарегистрировано у 49 пациентов (90,7%). Средний уровень натрийуретического пептида в данной группе пациентов составил $947,9 \pm 8,03$ пг/мл, в контрольной группе $528,6 \pm 4,28$ пг/мл. ($p < 0,001$). При оценке эффективности терапии у больных с циррозом печени, более низкий уровень АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы ($p < 0,05$), а также более низкий уровень общего билирубина был получен в группе больных, получавших лизиноприл, по сравнению с группой больных, получавших только базисную терапию. Показатели уровня креатинина, а также свертывающей системы крови в анализируемых группах практически не отличались. У больных, получавших комбинированную терапию, выявлена тенденция к уменьшению кранио – каудального размера левой доли печени по данным УЗИ (различия статистически не достоверны). Другие морфометрические показатели печени в группах больных, получавших только базисную и комбинированную терапию с лизиноприлом (Диротоном) не отличались. Длительность интервала QTc в подгруппе пациентов с циррозом печени,

получавших базисную терапию и препарат лизиноприл составила $418,21 \pm 2,74$ мс и была достоверно ниже, чем в подгруппе пациентов получающих только базисную терапию ($429,34 \pm 2,60$ мс, $p < 0,05$). Оценивая параметры эхокардиографии среди пациентов с циррозом печени, было отмечено, что на фоне лечения базисными препаратами в комбинации с лизиноприлом достоверно уменьшался КДО ЛЖ, в отличии от больных, получавших только базисную терапию ($p < 0,05$). Кроме того, обращает на себя внимание, снижение показателей трансмитрального кровотока (Е/А) и уровня СДЛА среди пациентов на фоне лечения базисными препаратами в комбинации с лизиноприлом, по сравнению с группой больных, получавших только базисную терапию, хотя результаты оказались статистически не достоверными. Достоверные показатели снижения СДЛА были получены среди пациентов класса С по Чайлд - Пью. До терапии значение СДЛА в классе С составляло $33,81 \pm 1,23$ мм.рт.ст, после курса терапии с включением лизиноприла уровень СДЛА составлял $27,63 \pm 1,98$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$). В группе больных, получавших только базисную терапию уровень СДЛА существенно не изменился (различия статистически не достоверны). При оценке динамики показателей натрийуретического пептида на фоне терапии получено, что в подгруппе пациентов, получающих базисную терапию и лизиноприл, произошло достоверное снижение цифр натрийуретического пептида. Так, уровень натрийуретического пептида на фоне комбинации с препаратом лизиноприл в динамике снизился до $832,11 \pm 4,89$ пг/мл, на фоне лишь базисной терапии цирроза печени уровень натрийуретического пептида составил $932,47 \pm 3,09$ пг/мл. ($p < 0,01$)

Проведенное нами исследование подтверждает наличие признаков гепатокардиального синдрома у пациентов с циррозом печени. При обследовании пациентов выявлялись лабораторно – инструментальные признаки гепатокардиального синдрома. Примерно у половины больных циррозом печени отмечаются электрофизиологические нарушения, в частности удлинение интервала QT [12,13,14]. Причиной нарушения реполяризации может быть изменение трансмембранных потоков ионов калия и кальция, нарушение проведения сигнала через бета-адренорецепторы, трансмембранных ионных потоков, электромеханического сопряжения, увеличение количества циркулирующих вазоактивных веществ [1,15,16]. Наличие порто - системных шунтов способствует удлинению интервала QT, по-видимому, по причине снижения метаболизма вазоактивных веществ в печени [1,16,17]. Выявленные изменения со стороны сердечно – сосудистой системы у больных циррозом печени коррелируют с уровнем натрийуретического пептида. Перегрузка объемом, ведущая к активации нейрогормонов, включая норадреналин, ангиотензин II и альдостерон [18,25, 26] приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда, т.е. вызывает структурное ремоделирование с увеличенным накоплением коллагена в интерстиции, значительно увеличивает миокардиальную жесткость и обеспечивает выброс натрийуретических пептидов [4,17]. Со стороны морфометрических показателей сердца по дан-

ным ЭХО - кардиографии получены признаки как систолической, так и диастолической дисфункции среди пациентов с циррозом печени. Полученные данные сопоставимы с литературными данными и соответствуют Монреальским критериям цирротической кардиомиопатии [5,6,27]. Ухудшение диастолической функции ЛЖ происходит параллельно с прогрессированием цирротического процесса [19,28,29]. Появление диастолической дисфункции вместе с дилатацией полости ЛЖ предполагает, что пациенты с ЦП действительно имеют структурно - функциональную аномалию миокарда [20,21,22]. Задержка натрия не только способствует отеку миокарда, но и увеличивает преднагрузку, ведя к гипертрофии миокарда [21,23,24, 30]. Исходя из выше сказанного, проявления гепатокардиального синдрома среди пациентов с циррозом печени в большинстве случаев носят скрытый, латентный характер. На первое место выходят жалобы и клинические проявления декомпенсации основной патологии печени, тем самым «маскируя» поражения сердца и сосудов. Это может приводить к поздней диагностике такого осложнения, как гепатокардиальный синдром и соответственно к позднему лечению. При оценке эффективности комбинированной терапии с препаратом лизиноприл получены достоверные положительные результаты, которые проявлялись как со стороны сердечно – сосудистой системы, так и со стороны печени, что свидетельствует о патогенетическом влиянии ингибиторов АПФ, как на течение самого цирротического процесса, так и, особенно, на патофизиологические изменения в миокарде (улучшение электрофизиологических

процессов, улучшение диастолической функции ЛЖ). Кроме того, нами отмечено, снижение уровня натрийуретического пептида, что способствует уменьшению перегрузки объемом сердечно-сосудистой системы и может положительно влиять на гемодинамику у больных с циррозом печени.

Заключение

Пациенты с циррозом печени имеют признаки поражения сердечно – сосудистой системы в рамках гепатокардиального синдрома. Гепатокардиальный синдром носит малосимптомный характер, поэтому существует необходимость ранней диагностики данного осложнения. К методам такой диагностики можно отнести исследование уровня натрийуретического пептида сыворотки крови, ЭКГ, ЭХО- КГ и Допплер – ЭХО – КГ исследования. Существует необходимость медикаментозной коррекции гепатокардиального синдрома. Перспективным и эффективным препаратом для коррекции гепатокардиального синдрома служит препарат из группы иАПФ - лизиноприл, который может применяться в составе комплексной терапии у больных с циррозом печени. ■

Жмуров В.А., Кузьмина Ю.С., Мищенко Т.А., Жмуров Д.В., Ляпина М.В., Каземов В. В., Жмурова Е.А., Алекберов Р.И., Сметанин Е.И., Сейпилов А.А. ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет, г. Тюмень. Адрес для переписки: 625023, Россия, г. Тюмень ул. Одесская д.54

Литература:

1. Малиновская Ю.О., Моисеев С.В., Мойсюк Я.Г. Цирротическая кардиомиопатия и трансплантация печени. // Альманах клинической медицины. - 2016. - 44 (6). С. 775–784.
2. WHO Statistical Information System [Internet]. World Health Organization. Geneva 2008.
3. Xiao R.P., Cheng H., Zhou Y.Y. Recent advances in cardiac beta-adrenergic signal transduction. *Circ. Res.* 1999. P. 1092-1100.
4. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Дубров К.Ю. Современные представления о цирротической кардиомиопатии// Украинский терапевтический журнал. - 2009. - № 2. - С- 102- 105.
5. Moller S., Henriksen J.H. Cardiovascular complications of cirrhosis // *Gut.*— 2008.— Vol. 57.— P. 268—278.
6. Moller S., Henriksen J.H. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis: pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 36.— P. 785—794.
7. Прибылов С.А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета – блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т.Х. - № 1. – С. 47-53.
8. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN . Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites // *Circulation* – 1974.- 49(4)- P. 754-760.
9. Lee RF , Glenn TK, Lee SS . //Cardiac dysfunction in cirrhosis.// *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007 - 21(1) P:125-140.
10. Михеева О.М., Комиссаренко И.А., Дроздов В.Н. и др. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертензией на фоне патологии печени // *Consilium medicum.* 2007. Vol.9 (11). P.72-76.
11. Драпкина О.М., Тутнов Д.А. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени // *Российский мед.вестник.* 2008. Т. 13 (3). С. 43-48.
12. Ткачук Е.М. Изменения центральной гемодинамики при различных стадиях течения цирроза печени. // ISSN 2409-563X. *MEDICUS.* 2016. № 5 (11). С. 15-18.
13. Henriksen J.H., Gotze J.P., Fuglsang S. et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (pro - BNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. // *Gut.*2003. Vol.52.P.1511-1517.
14. Talwalkar J.A. Prevalence of Spontaneous Portosystemic Shunts in Patients With Portalpulmonary Hypertension and Effect on Treatment // *Gastroenterology.* 2011. - № 5 (141). - С. 1673–1679.

15. Lebrech D., Giuly N., Hadenque A. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. // *J. Hepatol.*1996. Vol.25.P.135-144.
16. Liu H., Ma Z., Lee S.S. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. // *Gastroenterology.*-2000. Vol.118.-P.937-944.
17. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени// *Терапевтический архив.* 2007. 79 (2). С. 73-77.
18. Iwao T., Oho K., Nakano R. et al. High plasma cardiac natriuretic peptides associated with enhanced cyclic guanosine monophosphate production in preascitic cirrhosis. // *J. Hepatol.* 2000. Vol.32.P.426-433.
19. Rayes N., Bechstein, W.O., Keck H. et al. Causes of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients. // *Zentralbl. Chir.*1995. Vol.120.P.435-438.
20. Пешкова С.В., Чистякова М.В., Говорин А.В., Калинкина Т.В. Клинико – патогенетические особенности цирротической кардиомиопатии. // *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник.* № 2. 2017. С. 64.
21. Прибылов С.А. Дисфункция миокарда у больных циррозом печени: клиническое значение предшественника мозгового натрийуретического пептида.// *WWW.MEDLINE.RU.* Том 7. Кардиология. 2006. С. 67-72.
22. Wong F., Liu P., Lilly L., Bomzon A., Blendis L. The role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. // *Clin. Sci.*1999. Vol.97.P.259-267.
23. Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р. Частота встречаемости ведущих диагностических критериев кардиомиопатии при циррозах печени.// *Доктор.ру.* 2014. 7. С. 9-13.
24. Мамаев С.Н., Каримова А.М., Ильясова Т.Э. Цирротическая кардиомиопатия. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010. 2 (3).С. 19-28.
25. Wong F., Siu S., Liu P., Blendis L.M. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? // *Clinical Science.*2001. Vol.101.-P.621-628. 23.
26. LaVilla G., Romanelli R.G., Casini Raggi V. et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis. // *Hepatology.*1992. Vol.16.P.156-161.
27. Ma Z, Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter.// *Hepatology.* 1996;24(2). С. 142-151.
28. Moller S., Hennksen J. Cardiovascular complications of cirrhosis. // *Gut.* 2008. 57 (2). С. 268-278.
29. Moller S, Henriksen J. H. Cirrhotic cardiomyopathy. // *Hepatology.* 2010. 53(1). С. 179-190.
30. Ward CA, Ma Z, Lee SS, Giles WR. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol.* 1997;273(2 Pt (1)):G537-44.