

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2016. №4

2011 йилдан чиқа бошлаган

ТОШКЕНТ ТИББИЙОТ АКАДЕМИЯСИ АХБОРОТНОМАСИ



ВЕСТНИК ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМА ЦИТОЛИЗА И ХОЛЕСТАЗА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С.

ГИПОТЕНЗИВ ПРЕПАРАТЛАРИ ҚАБУЛ ҚИЯЁТГАН АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯЛИ БЕМОРЛАРДА ЦИТОЛИЗ ВА ХОЛЕСТАЗ КЎРСАТКИЧЛАРИ

Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С.

INDICATORS OF SYNDROME OF CYTOLYSIS AND CHOLESTASIS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING USE OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

Inoyatova F.Kh., Hayitov M.S.

Ташкентская медицинская академия

Мақсад: артериал гипертензия билан касалланган беморларда узоқ муддат гипотензив дори воситалар қўлланилгандан сўнг келиб чиқадиган жигарнинг дори воситаларидан жароҳатланишидаги диагностика усулларини такомиллаштириш. **Тадқиқот ва усуллар:** таҳлил қилинган АГ билан касалланган беморларнинг 18 та касаллик тарихи (1-гурӯх), жигарнинг дори воситаларидан жароҳатланиши ва АГ билан касалланган 48 нафар беморлар гипотензив терапия билан боғлиқлигига кўра гурӯхларга бўлинди: 2-гурӯх (кальций антагонистларини узоқ муддат қабул қилган 26 нафар беморлар) ва 3-гурӯх (ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибиторлари билан даволанган 22 нафар беморлар), шунингдек 16 нафар амалий соғлом кишилар. Қон зардобиди биохимик кўрсаткичларни ўргандик: "AutohymolizerF1" биохимик анализатори орқали АлАТ, АсАТ, ГГПТ, ЩФ и ХЭ фаоллиги, билирубин миқдори ва унинг фракциялари, МДА, протромбин ва албумин миқдори, тимол синамасининг кўрсаткичлари аниқланди. **Натижа:** артериал гипертензия билан касалланган беморларда, айниқса кальций антогонистлари гипотензив дори воситаларини узоқ муддат давомида қабул қилувчиларда, 6,75% ҳолатларда асосан аралаш типдаги жигарнинг дори воситаларидан жароҳатланиши ривожланади. Гиперлипипероксидация, кам миқдордаги жигар ҳужайра етишмовчилиги ва холестатик синдром, цитолитик синдром ривожланиши аниқланди. **Хулоса:** артериал гипертензия билан касалланган беморларда жигарнинг дори воситаларидан жароҳатланишида асосий биохимик кўрсаткичларнинг ошиши, айниқса кальций антагонистлари узоқ муддат қўлланилганда кузатилади.

Калит сўзлар: артериал гипертензия, жигарнинг дори воситаларидан жароҳатланиши, кальций антогонистлари, ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибиторлари.

Objective: To optimize methods of diagnosis for liver drug damage (LDD) during long-term use of antihypertensive drugs in patients with arterial hypertension (AH). **Materials and Methods:** We analyzed 18 case of histories of patients with hypertension (group 1), 48 patients with hypertension and DLD, which depending on antihypertensive therapy were divided into groups: 2-1 (26 patients receiving long-term calcium antagonists) and 3 -1 (22 patients treated with ACEI) and 16 healthy volunteers. **Results:** In 6.75% of patients with hypertension treated for a long time antihypertensive drugs, especially calcium antagonists, developed LDD of mainly mixed type, in patients treated with ACEI developed LDD of transient nature. **Conclusions:** In patients with hypertension main biochemical criteria for liver drug damage increases, especially with prolonged use of calcium antagonists.

Key words: arterial hypertension, liver drug damage, calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10-28% от всех побочных реакций организма, связанных с применением фармакологических препаратов [8,15]. Спектр медикаментозных средств, вызывающих поражения печени постоянно расширяется, так как практически любой лекарственный препарат оставляет в ней «метаболический след» с дальнейшим развитием лекарственного гепатита и других поражений печени (митохондриальная цитопатия, лекарственно-индуцированный фиброз печени, лекарственный канальцевый холестаз, лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит, лекарственно-индуцированный билиарный сладж и др.) [11,15].

Развитие лекарственного гепатита зависит от фармакологических свойств конкретного лекарственного препарата, индивидуальных особенностей организма, дозы лекарства, длительности приема, а также от полипрагматии [4,8,10,13]. Следует отметить, что к наиболее широко и бесконтрольно применяемым лекарственным препаратам относятся гипотензивные лекарственные средства (ЛС) [5]. Бесконтрольный доступ к ним, длительный их прием зачастую вызывают ЛПП, на которые большинство пациентов не обращают внимание, так как клинические проявления маскируются под основное заболевание. Основная проблема терапии гипертензии заключается в постоян-

ном эффективном лекарственном лечении в течение многих лет. Поэтому важно сопоставить риск побочных эффектов от лекарственного лечения с риском осложнений некорректируемой гипертензии, который пропорционален степени подъема артериального давления до лечения и варьирует в соответствии с особенностями конкретного больного. Поэтому нет определенных схем лечения, подходящих для больших групп больных с гипертензией. В последнее время на фармацевтическом рынке появились новые гипотензивные препараты: антагонисты кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАФП). Однако исследования их гепатодепрессивного действия ранее не проводились.

Цель исследования

Оптимизация методов диагностики лекарственного поражения печени при длительном использовании гипотензивных препаратов у больных с эссенциальной гипертонией.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 722 историй болезни пациентов с гипертонической болезнью, находившихся на стационарном лечении в 1-й клинике ТМА в 2011-2014 гг. Отобрано истории болезни 18 больных с артериальной гипертонией (АГ), которые составили 1-ю группу. Кроме того, наблюдали 48 пациентов с АГ и ЛПП, которые в за-

висимости от гипотензивной терапии были разделены на группы: 2-ю группу составили 26 пациентов, длительно получавших антагонисты кальция, в 3-ю включены 22 больных, принимавших иАПФ. Контрольной группой служили 16 практически здоровых добровольцев.

При анализе результатов биохимического исследования у больных с ЛПП мы исходили из положения о наличии 4-х лабораторных синдромов, каждый из которых соответствует определенным морфологическим и функциональным изменениям в органе. Для диагностики цитолитического синдрома анализировали активность ферментов в сыворотке крови: АЛТ, АСТ; содержание прямого и непрямого билирубина, содержание малонового диальдегида (МДА) [1]. Для диагностики синдрома малой печеночно-клеточной недостаточности в сыворотке крови определяли активность холинэстеразы (ХЭ), содержание протромбина и альбумина. Для диагностики холестатического синдрома анализировали активность глутамил-транспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и содержание общего холестерина. Для оценки синдрома мезенхимального воспаления определяли содержание глобулинов, альбумин/глобулиновый индекс, проводили тимоловую пробу. Биохимические исследования выполнялись в биохимической лаборатории 1-й клиники ТМА на автоматическом биохимическом анализаторе «Autohumolizer F1» («Human», Германия) с помощью специальных наборов реактивов. Следует отметить, что основными биохимическими критериями диагностики ЛПП с уровнем достоверности 2b (описательные/ ретроспективные когортные исследования) служили:

– АЛТ: 5-кратное и более превышение верхней границы нормы;

– АЛТ: 3-кратное и более превышение верхней границы нормы при одновременном 2-кратном и более повышении концентрации билирубина;

– ЩФ: 2-кратное и более превышение верхней границы нормы (особенно значимо при сопутствующем повышении уровня ГГТП и отсутствии кистой патологии, способствующей повышению ЩФ). Согласно данным критериям различают 3 типа поражения печени (табл. 1).

Таблица 1

Типы лекарственных поражений печени

Тип поражения печени	АЛТ	ЩФ	АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	≥2	норма	≥5
Холестатический	норма	≥2	≤2
Смешанный	≥2	≥2	2-5

Статистическую обработку полученных результатов проводили на компьютере Pentium PNT с помощью пакета прикладных программ 2.1. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исследования по выявлению синдрома цитолиза у пациентов с АГ (1-я гр.) выявили отсутствие различий в активности АЛТ по сравнению с практически здоровыми лицами. У пациентов, получавших гипотензивную терапию, наблюдалось статистически достоверное повышение активности аминотрансфераз. Так, активность АЛТ у пациентов 2-й группы по сравнению с контролем и больными 1-й группы возрастала соответственно в 2,6 и 2,38 раза. У больных 3-й группы этот показатель увеличился только в 1,68 и 1,54 раза, а по сравнению с данными больных 2-й группы был достоверно ниже в 1,55 раза. Это свидетельствует о наличии цитолиза гепатоцитов у пациентов с ЛПП, особенно 1-й группы.

Активность АСТ у больных 1-й группы по сравнению с практически здоровыми лицами статистически зна-

чимо возросла в 1,37 раза (табл. 2). У пациентов 2-й и 3-й групп наблюдалось еще большее увеличение этого показателя: соответственно в 1,51 и 1,58 раза, этого по сравнению с показателями пациентов 1-й группы активность АСТ имела тенденцию к увеличению. Как видно из полученных данных, активность АСТ во всех группах возрастала одинаково, что, видимо, было обусловлено наличием кардиомиопатии у обследованных больных. Более выражено это проявлялось при сочетании АГ с ЛПП.

При исследовании пигментного обмена у пациентов 1-й группы выявлено отсутствие гипербилирубинемии. Содержание общего, прямого и непрямого билирубина существенно не отличалось от нормы. Вместе с тем у больных с АГ в сочетании с ЛПП наблюдалось повышение содержания общего билирубина и его фракций. Так, у пациентов 2-й группы эти показатели по сравнению с данными практически здоровых лиц статистически значимо возрастали в 2,49; 2,7 и 2,41 раза, а по сравнению с показателями пациентов 1-й группы – в 2,35; 2,73 и 2,23 раза. В то же время у пациентов 2-й группы уровень общего, прямого и непрямого билирубина увеличилось по сравнению со здоровыми лицами соответственно в 1,89; 1,42 и 1,86 раза, а по сравнению с 1-й группой – в 1,79; 1,44 и 1,72 раза. Эти значения были ниже показателей пациентов 2-й группы в 1,31; 1,9 и 1,3 раза. При этом наиболее низкие значения были характерны для прямого билирубина. Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии некоторого холестаза у пациентов 2-й группы на фоне цитолиза гепатоцитов. Следовательно, для пациентов 2-й группы характерно развитие как цитолиза гепатоцитов, так и холестаза (ЛПП, развивающиеся по механизму митохондриальной цитопатии и стеатогепатита), а для пациентов 3-й группы – некоторого цитолиза.

Таблица 2

Показатели цитолитического синдрома у обследованных больных, $M \pm m$

Показатель	Практически здоровые, n=16	Группа больных		
		1-я, n=18	2-я, n=26	3-я, n=22
АЛТ, МЕ/л	43,26±2,87	47,12±2,96	112,33±9,67 ^{ab}	72,54±4,66 ^{ab}
АСТ, МЕ/л	29,11±2,02	39,98±2,57 ^a	43,82±2,78 ^{ab}	45,98±3,08 ^{ab}
Билирубин, мкмоль/л:				
- общий	13,44±0,78	14,19±1,12	33,41±1,98 ^{ab}	25,44±1,63 ^{ab}
- прямой	3,51±0,11	3,46±0,21	9,46±0,43 ^{ab}	4,98±0,18 ^{ab}
- не прямой	9,93±0,65	10,73±1,17	23,95±1,79 ^{ab}	18,46±1,02 ^{ab}
МДА, нмоль/мл	2,76±0,12	4,67±0,24a	6,73±0,44a,b	5,97±0,23a,b

Примечание. $p < 0,05$; а – по сравнению с практически здоровыми лицами; б – по сравнению с 1-й группой; в – по сравнению со 2-й группой.

Подтверждением мембранодеструктивных процессов в гепатоцитах является резкое увеличение уровня МДА у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно в 1,69; 2,44 и 2,16 раза. При этом содержание МДА во 2-й и 3-й группах было статистически значимо выше, чем в 1-й в 1,44 и 1,28 раза. Во 2-й группе уровень МДА был выше, чем у больных 3-й группы в 1,13 раза, что указывает на более выраженную мембранодеструкцию у пациентов 2-й группы. Здесь следует отметить, что наблюдаемая гиперлипเปอร์оксидация у пациентов с АГ, получавших гипотензивную терапию, может быть связана и с основной патологией. Некоторое увеличение уровня МДА у больных 2-й и 3-й групп указывает на усиление мембранодеструктивных процессов при наличии ЛПП, особенно при применении антагонистов кальция. Результаты исследования сыворотки крови пациентов с АГ (1-я гр.) указывают на сохранение показателей печеночно-клеточной недостаточности в пределах нормативных значений (табл. 3). В то же время у больных с АГ и наличием ЛПП, леченных гипотензивными препаратами, выявлялся гепатодепрессивный синдром. Так, активность ХЭ в сыворотке крови пациентов 2-й группы статистиче-

ски значимо снижалась в 1,42 и 1,36 раза, а в 3-й группе это снижение было менее выраженным. Различия между показателями 2-й и 3-й групп также носили статистически значимый характер. Так, у пациентов 2-й группы актив-

ность ХЭ был в 1,23 раза ниже, чем у больных 3-й группы, что свидетельствует о более глубокой гепатодепрессии у пациентов с АГ, леченных антагонистами кальция.

Таблица 3

Показатели синдрома малой печеночно-клеточной недостаточности у обследованных больных, $M \pm m$

Показатель	Практически здоровые, n=16	Группа больных		
		1-я, n=18	2-я, n=26	3-я, n=22
ХЭ, мкмоль/с*л	79,36±5,03	75,97±4,97	55,78±3,73 ^а	68,46±4,02 ^{а,б,в}
Альбумин, г/л	46,50±3,21	47,11±3,33	41,01±3,12	43,23±3,07
Общий белок, г/л	73,46±4,12	72,07±5,13	70,77±5,31	71,42±4,30
Протромбин, мкмоль/л	1,65±0,07	1,79±0,10	1,37±0,08 ^{а,б}	1,51±0,09 ^{б,в}
МСМ, усл. ед.	0,218±0,015	0,343±0,024 ^а	0,432±0,022 ^{а,б}	0,375±0,021 ^{а,б,в}

Примечание. То же, что и к табл. 2.

В то же время, если у пациентов 1-й группы содержание общего белка и альбуминов оставалось в пределах значений практически здоровых лиц, то у пациентов 2-й и 3-й групп отмечалась лишь тенденция к снижению этих показателей. Более выраженное снижение изучаемых показателей зарегистрировано у пациентов, принимавших антагонисты кальция. Содержание общего белка в сыворотке крови больных сохранялось в пределах нормативных значений.

В то же время уровень протромбина у пациентов 1-й группы имел тенденцию к увеличению. У больных 2-й группы этот показатель статистически значимо снижался в 1,21 и 1,31 раза, а в 3-й группе наблюдалась лишь тенденция к его снижению и статистически значимое снижение в 1,18 раза по сравнению с 1-й группой. Различия в уровне протромбина у пациентов 2-й и 3-й групп были статистически не значимыми. Возможно, что незначительное снижение содержания протромбина у пациентов с АГ связано с исходно его высоким уровнем, так как для данной категории больных, особенно пожилого возраста, характерна гиперкоагуляция с риском развития тромбозов.

Следовательно, синтетическая функция печени при АГ существенно не изменяется, однако наслоение ЛПП приводит к замедлению синтетических процессов в гепатоцитах, указывая на синдром малой печеночно-клеточной недостаточности. Наиболее отчетливо это наблюдается при лечении антагонистами кальция.

При исследовании показателей холестаза у пациентов 1-й группы с АГ выявлено отсутствие данного синдрома. Активность ГГПТ и ЩФ была в пределах контрольных значений (табл. 4). Однако уровень общего холестерина у больных этой группы по сравнению с практически здоровыми лицами статистически значимо возрос в 1,31, что свидетельствовало о наличии гиперхолестеринемии и атеросклероза.

Таблица 4

Показатели синдрома холестаза у обследованных больных, $M \pm m$

Показатель	Практически здоровые, n=16	Группа больных		
		1-я, n=18	2-я, n=26	3-я, n=22
ГГПТ, МЕ/л	35,12±1,22	39,01±2,12	109,77±7,34 ^{а,б}	70,65±4,39 ^{а,б}
ЩФ, МЕ/л	83,79±4,22	88,37±5,42	231,86±17,18 ^{а,б}	119,98±8,37 ^{а,б}
Холестерин, ммоль/л	4,18±0,22	5,48±0,29 ^а	8,22±0,56 ^{а,б}	7,09±0,45 ^{а,б}

Примечание. То же, что и к табл. 2.

При наслоении ЛПП у больных с АГ было выявлено развитие синдрома холестаза. Так, у пациентов 2-й группы по сравнению с практически здоровыми лицами и больными 1-й группы активность ГГПТ статистически значимо возросла в 3,13 и 2,81 раза. У пациентов 3-й группы активность изучаемого фермента увеличилась соответственно в 2,01 и 1,81 раза. При этом оказалось, что активность ГГПТ по сравнению с показателями 3-й группы пациентов была достоверно выше в 1,55 раза, что сви-

детельствовало о более выраженном разрушении как гепатоцитов, так и клеток эпителия желчных протоков.

При сравнительном анализе активности ЩФ в сыворотке крови выявлено, что у пациентов 2-й группы этот показатель был достоверно выше, чем у практически здоровых лиц и больных 1-й группы соответственно в 2,77 и 2,62 раза. У пациентов 3-й группы активность ЩФ возросла соответственно в 1,43 и 1,36 раза. При этом активность ЩФ была достоверно выше, чем у больных 3-й группы в 1,93 раза, что свидетельствовало о более выраженном разрушении клеток эпителия желчных протоков.

При наслоении ЛПП у больных с АГ отмечалось развитие более выраженной гиперхолестеринемии, чем у пациентов 1-й группы. Так, у пациентов 2-й группы по сравнению с практически здоровыми лицами и больными 1-й группы содержание общего холестерина статистически значимо возросло соответственно в 1,97 и 1,5 раза. У пациентов 3-й группы содержание общего холестерина увеличилось соответственно в 1,7 и 1,29 раза. При этом содержание общего холестерина по сравнению с 3-й группой было достоверно выше в 1,16 раза, что свидетельствовало о нарушении холестерина экскреторной функции печени и снижении активности 7- α холестерингидроксилазы.

Вместе с тем представляло интерес изучение показателей мезенхимального воспаления. У пациентов 1-й группы с АГ результат тимоловой пробы был статистически значимо выше в 1,21 раза, что свидетельствует о наличии слабовыраженной воспалительной реакции. В то же время у пациентов 2-й и 3-й групп показатели синдрома мезенхимального воспаления были статистически значимо выше. Так, у больных 2-й группы с ЛПП на фоне АГ показатель тимоловой пробы по сравнению с показателями практически здоровых лиц и больных 1-й группы был статистически значимо выше соответственно в 2,88 и 2,38 раза. У пациентов 3-й группы значения тимоловой пробы возрастали в 2,32 и 1,92 раза. При этом у пациентов 2-й группы значения тимоловой пробы были в 1,24 раза выше, чем в 3-й группе.

Другой показатель мезенхимального воспаления – содержание глобулинов в сыворотке крови – несколько возрос у всех обследованных больных. Сравнив уровень глобулинов, мы отметили, что у пациентов 2-й группы он был несколько выше, чем в 3-й группе, что указывало на более выраженное мезенхимальное воспаление при длительном использовании антагонистов кальция.

Как было отмечено ранее, при гепатоцеллюлярном типе поражения печени отмечается увеличение содержания АЛТ ≥ 2 , уровень ЩФ остается в норме; при холестатическом типе активность АЛТ сохраняется в пределах нормы, ЩФ ≥ 2 ; при смешанном типе поражения – АЛТ ≥ 2 , ЩФ

≥2. Основываясь на этих данных, мы проанализировали тип поражения печени под воздействием гипотензивных препаратов. Активность АЛТ и ЩФ у пациентов 2-й группы увеличивалась в 2,5 и 2,77 раза, а у пациентов 3-й группы – соответственно в 1,68 и 1,43 раза. На основании этого можно сказать, что у пациентов 2-й группы высок риск развития смешанной формы ЛПП. Менее выраженный подъем изучаемых ферментов у пациентов 3-й группы указывает на транзиторный характер ЛПП. В этих случаях целесообразно по возможности снизить дозу или сменить гипотензивный препарат. В то же время больным 2-й группы целесообразно отказаться от дальнейшего потребления антагонистов кальция и провести соответствующую терапию ЛПП.

Анализ полученных данных показал, что гепатотоксичность могут вызывать гибель клеток по механизмам как некроза, так и апоптоза, а соотношение между этими процессами определяется дозой, применением протекторов и другими факторами [2,12]. Основными этапами некроза является повреждение плазматической мембраны, набухание митохондрий и всей клетки, потеря внутриклеточных компонентов, дезинтеграция ядра с последующим фагоцитозом погибших гепатоцитов. Некротическая смерть клетки сопровождается развитием активного воспалительного процесса и повреждениями окружающих тканей.

При этом наличие быстро окисляемых липидов в печени достаточно, чтобы стать триггером каскада ПОЛ [9]. Второй толчок – это стимуляция образования свободных радикалов – дополнительный источник окислительного стресса, инициирующий ПОЛ и преодолевающий механизмы нормальной клеточной защиты и приводящий к появлению некроза и вторичного воспаления [3,14]. Согласно результатам недавно проведенных исследований, «второй толчок» является источником свободных радикалов, способных вызывать окислительный стресс [3].

Непосредственной причиной некроза является окислительный стресс и пероксидация липидов, образование аддуктов ксенобиотиков с биологически важными макромолекулами; повреждение митохондрий и нарушение продукции энергии, разрушение цитоскелета. Наблюдаемая нами гиперлипเปอร์оксидация у больных с артериальной гипертензией и ЛПП, видимо, запускает апоптоз через специальные «рецепторы смерти» на поверхности клетки или нерецепторным путем, что ведет к активации регуляторных белков, которые останавливают митотическую активность клетки, вызывают фрагментацию ДНК и дегградацию жизненно важных белков [9,12].

С другой стороны, стеатоз, развивающийся при повреждении печени под влиянием лекарств, каким-то образом повышает чувствительность гепатоцитов к токсическому воздействию ФНО-α и/или других цитокинов [11]. Существует гипотеза, что такая сенсбилизация включает повышение восприимчивости гепатоцитов к дефициту АТФ, развивающемуся вследствие адаптационных изменений митохондрий в ответ на избыток субстратов окисления. Этот процесс зависит от антиоксидантного потенциала клетки. В норме гепатоциты резистентны к проапоптотическому действию ФНО-α [2,7,8].

Вместе с тем следует отметить, что наблюдаемая нами эндотоксинемия на фоне цитокиновой атаки на гепатоциты печени при внутрипеченочном холестазах вызывает «кислородный взрыв» клетки, который ассоциируется также с нарастанием пула молекул средней массы на фоне дисфункции системы ПОЛ и АОС, сопровождающейся истощением потенциала антиоксидантной системы и значимым нарастанием уровня МДА. Выявленные в изучаемых показателях изменения свидетельствуют о высокой чувствительности к повре-

ждающему действию как цитокинов, так эндотоксинов печени, которая в свою очередь обеспечивает их клиренс.

Наблюдаемый патологический процесс в гепатоцитах сопровождается холестазом, который в общем виде представляет собой нарушение синтеза, секреции и оттока желчи на уровне желчных канальцев на фоне эндотоксемии и усиление процесса апоптоза гепатоцитов происходит гибель клеток желчных капилляров и выход ферментов в плазму крови [2,6,15]. В данной ситуации мы наблюдаем достоверный рост активности ГПТ. Схожая динамика наблюдается относительно фермента ЩФ. Причиной этого является расположение вблизи друг от друга в мембране эпителия желчевыводящих протоков изучаемых ферментов, именно поэтому при деструкции мембран их активность в кровотоке повышается одновременно и почти в равной степени.

Таким образом, у пациентов с АГ, длительно получающих гипотензивные препараты, могут развиваться лекарственные поражения печени. Сравнение двух классов широко применяемых гипотензивных препаратов – антагонистов кальция и иАПФ показало, что более гепатотоксичными являются антагонисты кальция. При длительном их применении мы наблюдали развитие всех 4-х синдромов поражения печени: цитолитического, холестатического, гепатодепрессии и мезенхимального воспаления. По выраженности этих синдромов при лекарственном поражении антагонистами кальция можно расположить в следующем порядке: синдром холестаза → синдром цитолиза → синдром мезенхимального воспаления → синдром гепатодепрессии. В этих случаях целесообразнее назначать препараты, ликвидирующие явления холестаза, в сочетании с гепатопротекторами.

Выводы

1. У 6,75% пациентов с артериальной гипертензией, в течение длительного времени получавших гипотензивные препараты, в основном антагонисты кальция, развивается лекарственное поражение печени, в основном смешанного типа.
2. Гипотензивная терапия у пациентов с артериальной гипертензией приводит к развитию цитолитического синдрома (повышение уровня АЛТ, гипербилирубинемия).
3. У больных с артериальной гипертензией отмечается гиперлипипероксидация. Наслоение лекарственного поражения печени резко усугубляет имеющиеся нарушения, особенно при длительном использовании антагонистов кальция.

Литература

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1989. – №1. – С. 41-43.
2. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 2. – С. 6-11.
3. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – №1. – С. 20-29.
4. Каримов Х.Я., Ирискулов Б.У., Дадажанов Ш.Н., Бобоев К.Т. Индивидуальные свойства организма от конституциологии до генетического полиморфизма – Ташкент: Фан, 2014. – 150 с.
5. Кацунг Б. Базисная и клиническая фармакология. – М., 1998. – Т. 1. – 573 с.
6. Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. 16, №6. – С. 9-15.
7. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: Пособие для врачей. – М., 2011. – 28 с.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практик. руководство / Пер. с англ.; Под ред. З.Т. Апросиной, Н.А. Мухина. – М: ГЭОТАР-Медиа, 1999. – 864 с.
9. Caro A.A., Cederbaum A.I. Oxidative stress, toxicology and pharmacology of CYP2E1 // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – Vol. 44. – P. 27-42.
10. Crews K.R., Hicks J.K., Pui C.H. et al. Pharmacogenomics and

individualized medicine: Translating science into practice // Clin. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 92, №4. – P. 467-475.

11. Farrell G.C. Drugs and steatohepatitis // Semin. Liver Dis. – 2002. – Vol. 22. – P. 185-194.

12. Individual response to drug therapy: Bases and study approaches // Rev Invest Clin. – 2012. – Vol. 64, №4. – P. 364-376.

13. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research // Pharmacogenetics. – 2008. – Vol. 8. – P. 283-289.

14. Lucena M.I., Garcia-Martin E., Andrade R.J. et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury // Hepatology. – 2010. – Vol. 52, №1. – P. 303-312.

15. Teschke R. Drug-induced liver diseases // Z. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 40. – P. 305-326.

ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМА ЦИТОЛИЗА И ХОЛЕСТАЗА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С.

Цель: оптимизация методов диагностики лекарственного поражения печени при длительном использовании гипотензивных препаратов у больных с эссенциальной гипертонией. **Материал и методы:** проанализировано 18 историй болезни больных с артериальной гипертонией, обследованы 48 пациентов с АГ и ЛПП, 26 из которых длительно получали антагонисты кальция, а 22 иАПФ, а также 16 практически здоровых добровольцев. **Результаты:** у 6,75% пациентов с артериальной гипертонией, получавших в течение длительного времени гипотензивные препараты, особенно антагонисты кальция, развивается ЛПП основного смешанного типа, у пациентов, принимающих иАПФ, ЛПП носит транзиторный характер. **Выводы:** у больных с артериальной гипертонией повышаются основные биохимические критерии лекарственного поражения печени, особенно при длительном использовании антагонистов кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертония, лекарственное поражение печени, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Содержание

Обзоры

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Асадуллаев Н.С., Сафаров М.Т.....3

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА E

Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш., Утегенова С.К., Саматова И.Р., Бригида К.С.....7

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БРУЦЕЛЛЕЗА

Миррахимова Н.М., Ахмедова Х.Ю., Рузимуратов М.А., Ибрагимов А.А.....11

ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Нишанов Д.А., Абдуллаходжаева М.С., Абдужаббаров С.Б., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю.....15

ВРОЖДЕННЫЕ РАСЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА

Шамсиев Ж.А., Шамсиев Р.А.....20

Экспериментальная биология и медицина

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В ТКАНИ МОЗГА С АКТИВНОСТЬЮ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА В ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ

Абдуллаева М.И., Иноятлова Ф.Х., Сафарова С.Ч.....27

ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ СОСУДОВ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ ТРАВМЫ И НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Миршарапов У.М., Сагдуллаева М.К., Каттаходжаева Д.У.....30

Клиническая медицина

РОЛЬ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ

Акилов Х.А., Хаккулов Э.Б., Пайзиев Х.М.....33

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЛКА P 53 И БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА BCL2 У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДЕФИЦИТОМ И НЕДОСТАТКОМ ВИТАМИНА D

Алиева Н.Р.....36

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ

Гафуров Г.А., Ризаев Ж.А.....39

ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Журабекова А.З., Кангилбаева Г.Э.....44

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У ЛЮДЕЙ ПРИ СМЕРТЕЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРЕ

Индиаминов С.И.....48

ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМА ЦИТОЛИЗА И ХОЛЕСТАЗА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иноятлова Ф.Х., Хайитов М.С.....51

ВЛИЯНИЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПОРАЖЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А., Сибиркина М.В.....56

СИМУЛЬТАННЫЕ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Каримов Ш.И., Беркинов У.Б., Сахибоев Д.П., Ирназаров А.А., Тажиев С.З.....56