

ID: 2013-03-8-A-2534

Оригинальная статья

Ревуцкая Е.А.

**Выбор терапии ишемической болезни сердца у пациентов с хроническим ишемическим панкреатитом***ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра терапии ФПК и ППС**Научный руководитель: д.м.н., доцент Липатова Т.Е.***Резюме**

В основе формирования функциональных изменений поджелудочной железы при хронической абдоминальной ишемии лежит нарушение кровоснабжения органа и изменение микроциркуляции, связанное с повышением в крови концентрации эндотелина-1 и снижением метаболитов оксида азота. Наиболее оптимальной и предпочтительной комплексной схемой лечения хронического ишемического панкреатита у пациентов с ХИБС является сочетание ферментных препаратов, спазмолитиков с ингибитором АПФ с доказанной клинической эффективностью (периндоприлом), бисопрололом и антагонистом кальция (амлодипином). На фоне указанной терапии регистрируются стабильное течение ХИБС, ремиссия панкреатита с улучшением экзокринной функции поджелудочной железы и позитивная динамика показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию.

**Ключевые слова:** хроническая абдоминальная ишемия, ишемический панкреатит, эндотелин-1, нитриты, лечение

**Введение**

Хроническая абдоминальная ишемия – это следствие расстройства кровоснабжения органов брюшной полости, вызванное нарушением проходимости непарных висцеральных артерий брюшной аорты. Наиболее частой причиной хронической абдоминальной ишемии является атеросклероз брюшного отдела аорты и ее непарных ветвей (55-88%) [3,6]. Больные с хронической абдоминальной ишемией в клинической практике встречаются значительно чаще, чем диагностируется эта патология. Среди умерших от ИБС, гипертонической болезни, атеросклероза церебральных артерий, артерий нижних конечностей и от их осложнений при аутопсии в 75,5% случаев выявляют атеросклероз брюшного отдела аорты и его ветвей [3,4]. Частое бессимптомное течение (32,2-98%) абдоминальной ишемии, неопределенная клиническая картина с различными «масками» затрудняют своевременную диагностику [4,6].

Хронический дефицит артериального кровообращения по непарным висцеральным артериям брюшной аорты в той или иной степени приводит к морфофункциональным изменениям практически всех отделов желудочно-кишечного тракта. Локализация ишемического повреждения органов пищеварения зависит от питающей их висцеральной артерии. Так, при поражении чревного ствола преимущественно страдают органы верхнего этажа брюшной полости: печень, поджелудочная железа, желудок, двенадцатиперстная кишка и селезенка. Стеноз или окклюзия верхней брыжеечной артерии проявляются нарушениями функций поджелудочной железы, тонкой кишки, а поражение нижней брыжеечной артерии чаще обуславливает ишемию толстой кишки [1,2]. Наиболее яркая клиническая картина хронической ишемии органов пищеварения наблюдается при поражении двух или трех висцеральных артерий [5].

Важным механизмом прогрессирования ишемических поражений органов пищеварения являются изменения микроциркуляции. Для хронической абдоминальной ишемии атеросклеротического генеза, как и в целом для атеросклероза, характерны эндотелиальная дисфункция, нарушение реологических свойств крови, гиперкоагуляция, повышение агрегационной способности тромбоцитов, генерализованный спазм артериол, что предрасполагает к микротромбозу и усугубляет гипоксию тканей [4,5].

Большинство исследований посвящено проблеме острого нарушения мезентериального кровообращения, что наблюдается в поздних стадиях заболевания, когда консервативная терапия не эффективна. Тогда как клиничко-морфологическая характеристика проявлений ишемического поражения органов пищеварения, аспекты патогенеза и возможности терапии при сочетанной кардиальной и абдоминальной патологии недостаточно изучены.

**Цель:** повышение эффективности лечения хронического панкреатита, ассоциированного со стенозирующим атеросклерозом брюшного отдела аорты, у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.

**Материал и методы**

Обследованы 100 пациентов со стенозирующим атеросклерозом висцеральных ветвей брюшной аорты и ишемической болезнью сердца, группу сравнения составили 25 пациентов старше 60 лет с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) без клиничко-инструментальных признаков стенозирующего атеросклероза висцеральных ветвей брюшной аорты. Средний возраст пациентов в основной группе составил 68,35±0,92 лет, в группе сравнения - 67,48±0,73 лет

Критерии включения в исследование: наличие гемодинамически значимого стеноза чревного ствола атеросклеротического генеза, подтвержденного при доплеровском исследовании. Критерии исключения из исследования: наличие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, определяющих тяжесть состояния и ограничивающих проведение диагностических исследований: хронической обструктивной болезни легких с дыхательной недостаточностью II-III степени; острой фазы инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, диагностированные опухоли любой локализации; экстравазальная компрессия чревного ствола; алкогольное поражение поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь, отказ больного от обследования.

Методы исследования включали ультразвуковую доплерографию брюшного отдела аорты, эхокардиографию, фиброгастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерную томографию, копрологическое исследование и определение активности эластазы -1 в кале. С учетом степени гемодинамических нарушений по брюшной аорте и ее непарным висцеральным ветвям и оценки дисфункции органов пищеварения выделяли IV функциональных

класса абдоминальной ишемической болезни [3]. Определение концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора «Endothelin 1-21» (Biomedica, Австрия), исследование суммарного уровня нитритов в плазме крови - с использованием готовой тест-системы (R&D Systems, Total Nitric Oxide Assay).

Проводили спазмолитическую, гиполлипидемическую, антиагрегантную и энзимотерапию. Среди обследованных пациентов с хроническим ишемическим панкреатитом и ИБС, наряду со стандартным лечением панкреатита, 50 получали терапию периндоприлом, амлодипином и бисопрололом (группа I), 50 – периндоприлом, изосорбида мононитратом и бисопрололом (группа II). Оценку динамики проявлений внешнесекреторной недостаточности проводили на основании клинико-лабораторных критериев через 6 и 12 месяцев лечения.

Полученные материалы обрабатывали с использованием статистических пакетов программ «EXCEL» и «Statistical Package for Social Science» (SPSS) version 14.0, применяли критерии достоверности Стьюдента и Манна-Уитни.

### Результаты

Среди обследованных пациентов у 72% пациентов диагностировали ИБС. Стабильную стенокардию II-III функциональных классов, у 28% - постинфарктный кардиосклероз или атеросклеротическую болезнь сердца с нарушением ритма. У всех пациентов коронарная патология имела стабильный характер.

В клинической картине хронического ишемического панкреатита преобладал болевой абдоминальный синдром. У 74% пациентов чаще регистрировались ранние боли, 26% - отмечали постоянную абдоминальную боль. Боль наиболее часто локализовалась в эпигастральной области (52%) или в левом подреберье (18%), у 30% пациентов имела опоясывающий характер. Помимо этого часть пациентов (28%) отмечала боль в пилородуоденальной области, что свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс желудка и двенадцатиперстной кишки. Болевой синдром, помимо приема пищи, провоцировали физическая нагрузка, приступ аритмии, эффекта от приема антацидных препаратов отсутствовал, с целью купирования болевого синдрома пациенты принимали спазмолитики или нитраты.

При анализе проявлений диспепсического синдрома был выявлен широкий спектр жалоб, характеризующих как желудочную диспепсию – тошнота (32%), тяжесть в эпигастральной области (56%), отрыжка воздухом (68%), так и признаки нарушенного полного пищеварения – метеоризм (100%), неустойчивость стула (68%) или диарея (30%). При оценке трофологического статуса было отмечено, что нормальную массу тела имели 10% пациентов, пониженное питание или недостаточность питания определили у 38% больных. В большинстве случаев пациенты имели избыточную массу тела (26%) или страдали ожирением I-III степеней (26%).

По данным ультразвукового исследования поджелудочной железы все пациенты имели признаки хронического панкреатита: повышенная эхогенность и неоднородность паренхимы поджелудочной железы, неровность и нечеткость ее контуров, расширение главного панкреатического протока (18%). При анализе показателей копрограммы были выявлены признаки экзокринной недостаточности поджелудочной железы: умеренная (44%) и выраженная (56%) креаторея, умеренная стеаторея встречалась в 60%, а выраженная в 40% случаев. Средний уровень панкреатической эластазы составил 128,8±40,4 мкг/г кала.

Анализ показателей доплерографии свидетельствует, что для пациентов со стенозом висцеральных ветвей брюшной аорты атеросклеротического генеза характерно ускорение скоростных потоков и увеличение индекса резистентности и индекса атеросклерозности. Под влиянием нагрузки основные гемодинамические показатели чревного ствола, селезеночной артерии и верхней брыжеечной артерии возрастали в большей степени, чем у практически здоровых лиц и достоверно превосходили значения в покое.

У пациентов с ишемическим хроническим панкреатитом установлено двухкратное увеличение уровня эндотелина-1 и достоверное снижение нитритов плазмы крови по сравнению с показателями у практически здоровых лиц и пациентов с ХИБС без клинико-инструментальных признаков стенозирующего атеросклероза висцеральных ветвей брюшной аорты. Уровень эндотелина-1 крови коррелировал со степенью недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы ( $r = 0,588$ ).

При обследовании, проведенном через 12 месяцев от начала лечения, среди пациентов с хроническим ишемическим панкреатитом и ХИБС (группы I), получавших в комплексном лечении ингибитор АПФ (периндоприл) в сочетании с бисопрололом и амлодипином сохранялась клинико-инструментальная ремиссия панкреатита. Ремиссии панкреатита соответствовало повышение уровня эластазы-1 кала до 167,5±48,3 мкг/г кала, уменьшение концентрации эндотелина-1 и некоторое повышение уровня нитритов крови. Среди пациентов, получающих терапию, включающую периндоприл, бисопролол и изосорбида мононитратом, сохранялся диспепсический синдром различной степени выраженности, уровень панкреатической эластазы в кале и показателей эндотелиальной дисфункции оставался без существенной динамики.

**Таблица. Динамика уровня эндотелина-1 и концентрации нитритов в крови у пациентов с ХИБС и хроническим ишемическим панкреатитом**

Группа обследованных	Эндотелин-1, фмоль/мл	Концентрация нитритов плазмы, мкмоль/л
Пациенты с ХИБС без стенозирующего атеросклероза брюшной аорты, n=100	0,38±0,03	18,37±1,07
Пациенты с ХИБС и хроническим ишемическим панкреатитом, n=25	0,62±0,04*	12,27±0,92*
<i>через год наблюдения</i>		
Пациенты с ХИБС и хроническим ишемическим панкреатитом (группа I), n=50	0,45±0,03 <sup>#</sup>	16,73±1,27 <sup>#</sup>
Пациенты с ХИБС и хроническим ишемическим панкреатитом (группа II), n=50	0,57±0,07	13,25±0,87

Примечание: \* – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ХИБС без стенозирующего атеросклероза брюшной аорты ( $p < 0,05$ ); <sup>#</sup> - показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов до лечения ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Характерными клиническими проявлениями хронического ишемического панкреатита служат приступообразный болевой синдром в эпигастральной области и (или) в левом подреберье, возникающий после приема пищи, при физической нагрузке или приступе аритмии, отсутствие эффекта от приема антацидных препаратов и купирование болевого синдрома приемом спазмолитиков или нитратов. Клиническая картина хронической абдоминальной ишемии достаточно вариабельна, характер болевого синдрома, проявлений желудочной и кишечной диспепсии свидетельствует о поливалентности поражения органов пищеварительной системы на фоне стенозирования нескольких ветвей брюшной аорты, что затем подтверждено при доплерографическом исследовании.

Достоверной зависимости интенсивности абдоминалгии и экзокринной недостаточности поджелудочной железы в зависимости от функционального класса абдоминальной ишемии нами установлено не было. Это свидетельствует о том, что течение хронической абдоминальной ишемии определяется не глубиной нарушения липидного обмена, а в большей степени связано с особенностями кровоснабжения, состоянием микроциркуляции и цитопротективными свойствами органов пищеварительной системы.

Наиболее оптимальной и предпочтительной комплексной схемой лечения хронического ишемического панкреатита у пациентов с ХИБС является сочетание ферментных препаратов, спазмолитиков с ингибитором АПФ с доказанной клинической эффективностью (периндоприлом), бисопрололом и антагонистом кальция (амлодипином). На фоне указанной терапии регистрируются стабильное течение ХИБС, ремиссия панкреатита с улучшением экзокринной функции поджелудочной железы и позитивная динамика показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию.

### Заключение

1. В основе развития ишемического панкреатита важное значение приобретает нарушение нейроэндокринной регуляции, характеризующееся повышением концентрации в крови эндотелина-1 и снижением уровня нитритов. Эти показатели тесно коррелируют с тяжестью экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

2. Применение комбинации периндоприла, бисопролола и амлодипина в комплексном лечении ХИБС у пациентов с хроническим ишемическим панкреатитом способствует стабильному течению ХИБС, ремиссии панкреатита с улучшением экзокринной функции поджелудочной железы и сопровождается позитивной динамикой показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию.

### Литература

1. Давыдов Ю.А. Инфаркт кишечника и хроническая мезентериальная ишемия. - М.,1997. - 208 с.
2. Кузнецов М.Р., Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г. и др. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: клинические варианты и тактика лечения // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1999 – №4. – С.35–39.
3. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. – М.: Анахарсис, 2003. – 134с.
4. Логинов А.С., Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г. Хроническая абдоминальная ишемия: клинические проявления, диагностические возможности и тактика лечения // Тер.архив. - 2000. Т. 72, № 2. С. 36-40.
5. Петровский Б.В., Гавриленко А.В. Хроническая абдоминальная ишемия: 35-летний опыт хирургического лечения // Анналы хирургии. – 2003. - №3. - С.10-14
6. van Bockel J.H., Geelkerken R.H., Wasser M.N. Chronic splanchnic ischaemia // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2001. N1. P.99-119.