

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЗМІН ГЕМОСТАЗУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

А.В. Заїка, І.В. Заїка

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: підшлункова залоза, зміни гемостазу, лікування хронічної серцевої недостатності, периндоприл.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є одним з найчастіших і найтяжчих ускладнень захворювань серцево-судинної системи, з яким доводиться мати справу практичному лікареві. Разом з циркуляторними розладами у пацієнтів з ХСН уражуються інші органи й системи, зокрема і органи черевної порожнини. Поєднана гастроентерологічна патологія логічна і пояснюється тісними анатомічними і функціональними зв'язками у цілісному організмі. Як відомо, зміни в системі гемостазу у хворих на ХСН у низці випадків відіграють провідну роль у розвитку дисфункції ендотелію [4], який є єдиним місцем синтезу фактора Віллебранда (ФВ), зміни його активності свідчать про порушення вазорегулювальної функції. У дослідженнях показано: при ХСН ендотеліальна дисфункція тісно пов'язана з ФВ, який є її інтегральним маркером, а його рівень визначає ступінь цих зрушень [3]. Проблема лікування ХСН полягає не лише в корекції гемодинамічних розладів, а й відновленні функціонального стану органів-мішеней, в тому числі й розробленні сучасних технологій лікування «застійної» підшлункової залози [2] шляхом включення в комплекс терапії блокатора АПФ периндоприлу (престаріуму) [1].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Активність ФВ в периферичній крові визначали за ступенем ристоміцініндукованої агрегації стандартних форманілізованих тромбоцитів лазерним агрегометром за методом С.М. Поливоди та співавторів [5]. Зміни активності ФВ досліджено у 46 хворих на ХСН, зумовлену дифузним кардіосклерозом у середньому віці 47,5 року, з яких ХСН 1 ст. (II ФК за NYHA — 1-ша група) спостерігалася у 20 пацієнтів; ХСН 2А ст. (III ФК за NYHA — 2-га група) — у 26. З метою контролю обстежено контрольну групу здорових (30 осіб порівнюваних за статтю та віком). Обстеження проводили до почат-

ку лікування та після нього. Периндоприл (престаріум) призначали один раз уранці в дозі 4 мг.

Крім зміни в системі гемостазу при ХСН стан скорочувальної функції міокарда лівого шлуночка характеризується прогресивним зменшенням з наростанням тяжкості серцевої недостатності й ураженням органів травного каналу, зокрема й підшлункової залози з виявом порушення структурно-функціональних розладів.

У низці випадків структурно-функціональні зміни підшлункової залози є наслідком проведення вазоактивної та інотропної терапії. Такі зміни ми спостерігали при вживанні коринфару, нітросорбїду, але механізму їхньої дії не вивчали.

Останні багаточетрові дослідження свідчать, що на ранніх етапах розвитку дисфункції лівого шлуночка виникають не тільки гемодинамічні розлади, а й активується нейрогуморальна та ренін-ангіотензивна системи, що призводить до порушення нейроендокринної регуляції органів травного каналу.

Для визначення патогенетичної терапії ми досліджували підшлункову залозу і спостерігали за її змінами.

Визначали ферменти підшлункової залози в крові і в соку до лікування периндоприлом та після.

До лікування у пацієнтів із ХСН ферменти були занижені, після нього ставали в нормі. Сік підшлункової залози одержували одноканальним зондом, що призначений для виділення жовчі. Після закінчення V фракції (іноді VI) виділення жовчі, через зонд ми вводили шприцом 0,5% розчин 20 мл соляної кислоти. Виділявся сік підшлункової залози рН 7,8—8,9, а шлунковий сік рН — 1,2—2,5—3 лакмусовий папірець диференціював її різницю.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Як засвідчили дослідження, до лікування відносно здорових спостерігалася достовірне збільшення активності ФВ: в пацієнтів 1-ї групи становило

118,8 ± 2,8 (11,3%; здорові — 106,2 ± 3,4; P < 0,01), у хворих 2-ї групи — 132,7 ± 5,4 (25,0%; P < 0,001). У всіх групах обстежених під впливом периндоприлу достовірно знизилася активність ФВ і станова: в 1-й групі — 109,1 ± 2,4 (7,7%; P < 0,01); у 2-й — 116,3 ± 3,5 (12,4%; P < 0,02). Вказані зміни відбувалися на тлі достовірного збільшення ударного індексу (УІ): 1-ша група: з (37,5 ± 1,8) до (42,3 ± 1,6) см³/м², 12,8%, P < 0,05; 2-га група — з (33,2 ± 1,5) до (39,5 ± 1,3) см³/м², 19,0%, P < 0,01; а також серцевого індексу (СІ): 1-ша група — з (2,8 ± 0,1) до (2,9 ± 0,1) л/(хв×м²), 3,6%, P < 0,05; 2-га група — з (2,6 ± 0,1) до (2,8 ± 0,1) л/(хв×м²), 7,7%, P < 0,05 лівого шлуночка (ЛШ), фракції викиду ЛШ: 1-ша група — з (61,5 ± 1,9) до (68,2 ± 2,4)%, P < 0,05; 2-га група — з (52,3 ± 2,0) до (64,9 ± 2,3)%, P < 0,001; і швидкості циркуляторного скорочення волокон міокарда: 1-ша група — з 1,19 ± 0,01 до 1,21 ± 0,01, 1,7%, P < 0,05; 2-га група — з 1,17 ± 0,01 до 1,20 ± 0,01, 2,6%, P > 0,05. При курсовому лікуванні периндоприлом спостерігалася і зменшення загального периферичного судинного опору: 1-ша група — з (1886,3 ± 113,5) до (1561,2 ± 101,3) дін × с × см⁻⁵, 17,2%, P < 0,02; 2-га група — з (2103,5 ± 106,2) до (1801,5 ± 92,7) дін × с × см⁻⁵, 14,4%, P < 0,05. Разом з тим достовірно збільшувалися показники регіонарного кровообігу та зменшувалися питомі об'єми крові (рідини) в черевній порожнині. Так, у 1-й групі УО кровообігу в черевній порожнині зростає на 12,7%: з (27,6 ± 1,2) до (31 ± 3) мл/хв, P < 0,05; ХО — на 5,3%: з (1,9 ± 0,1) до (2,0 ± 0,1) л/хв, P > 0,05; а питомий об'єм крові (рідини) в черевній порожнині зменшувався на 6,3%: з (9,5 ± 0,2) до (8,9 ± 0,2) мл / 100 г тканини, P < 0,01. Водночас позитивні зміни спостерігалися і з боку функціонального стану підшлункової залози. Так, вміст амілази і трипсину в дуоденальному секреті під впливом лікування периндоприлом у 1-й групі практично нормалізувався: амілаза — з (9,5 ± 0,2) до (9,8 ± 0,4) г/л, 3,2%, P > 0,05; трипсин — з (3,20 ± 0,02) до (3,32 ± 0,03) мкмоль/л, 3,8%, P < 0,001; здорові відповідно — (9,7 ± 0,2) г/л та (3,31 ± 0,05) мкмоль/л; в 2-й групі дані показники також істотно зростали: амілаза — з (8,7 ± 0,3) до (9,4 ± 0,3) г/л, 8,0%, P > 0,05; трипсин — з (3,15 ± 0,04) до (3,30 ± 0,06) мкмоль/л, 4,8%, P < 0,05. При цьому ми виявили достовірну зворотню кореляційну залежність між активністю ФВ та вмістом амілази в сироватці крові (r1 = -0,405, P < 0,01; r2 = -0,412, P < 0,01), що свідчить про роль підвищення активності ФВ в генезі функціональних розладів в підшлунковій залозі.

Властивості периндоприлу

На сьогодні інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори кальцієвих каналів займають чільне місце в терапії хворих на ІХС та ХСН. У літературі вказується на можливий вагомиметичний вплив інгібіторів АПФ, що дає підстави зробити припущення про їхню здатність істотно впливати на функціональний стан підшлункової залози та жовчного міхура. Окрім того, в

дослідженнях доведено, що на тлі лікування АПФ спостерігається достовірне зниження рН, яке може призводити до істотного закиснення складового дванадцятипалої кишки, внаслідок чого виникає денатурація панкреатичних ферментів і преципітація жовчних кіст.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту знижують не тільки після-, а й переднавантаження в зв'язку з венодилатацією і зменшенням венозного повернення крові. На відміну від вазодилаторів вплив цих засобів не супроводжується симпатичною стимуляцією серцевої діяльності. Відсутність рефлекторного посилення при вазодилатації, викликаній застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, може бути пояснена даними про автокринну дію ангіотензину II на симпатико-адреналову систему (зниження рівня норадреналіну, після- та переднавантаження). Отже, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту поліпшують показники гемодинаміки, в тому числі в органах черевної порожнини.

Важливе значення має властивість блокаторів АПФ зменшувати післянавантаження та поліпшувати діастолічну функцію серця.

Низкою досліджень доведено сприятливий вплив периндоприлу на центральний і регіонарний кровообіг. При цьому спостерігається позитивна дія препарату на зниження рівня післянавантаження і регіонарний розподіл серцевого викиду, зниження потреби міокарда в кисні, запобігання загибелі кардіоміоцитів, зменшенні гіпертрофії міокарда, зниженні активності ренін-ангіотензинової системи і рівня альдостерону. Так, збільшувався кровообіг у нирках, плечовій артерії та в органах черевної порожнини, а також у судинах мікроциркуляції. Таким чином, однією з головних функцій периндоприлу на рівні стінки судин є його участь у регуляції процесів росту гладеньких м'язів.

Пригнічення утворення ангіотензину II з допомогою периндоприлу сприяє зменшенню вираженості гіпертрофії і поліпшенню функції судин.

За даними багатьох авторів, периндоприл є сильним відновлювачем. Його антиоксидантні властивості довели в дослідженнях багато вчених. Окрім того, периндоприл має модулюючу дію щодо вивільнення оксиду азоту (NO) ендотелієм судин. Встановлено, що NO володіє потужним вазодилатуючим ефектом. Дефіцит ендогенного NO зумовлює зниження вазодилатації, підвищення загального периферичного опору і погіршення кровообігу в регіонарних органах, зокрема в підшлунковій залозі та жовчному міхурі. Дослідження свідчать, що і при захворюванні органів травлення в них також знижується ендогенний NO. Ці механізми ведуть до ефективного збереження функції лівого шлуночка. Застосування периндоприлу в дозі 4—8 мг на добу викликає виражене гальмування активності ангіотензинперетворювального ферменту і поліпшення кровообігу щонайменше протягом 24 год після одноразового застосування.

Блокатори кальцієвих каналів дають протиішемічний ефект, який забезпечується зниженням

післянавантаження за рахунок вазодилатуючої дії і зменшення потреби міокарда в кисні. Разом з тим препарати здатні прямо впливати на тонус коронарних судин, зменшуючи коронарний опір. Однак блокатори кальцієвих каналів знижують і моторну активність жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, кислотоутворювальну функцію шлунка за рахунок вивільнення гастрину з G-клітин, і таким чином впливають на жовний міхур та підшлункову залозу. Разом з тим ця група лікарських засобів, викликаючи істотну вазодилатацію периферичних вен та знижуючи венозне повернення крові, призводить до її депонування в органах черевної порожнини, що може бути одним з побічних чинників, які спричиняють набряк підшлункової залози та стінки жовчного міхура, порушуючи їхню функціональну активність.

Після курсового лікування периндоприлом одночасно відмічалось зменшення загального периферійного судинного опору і достовірно збільшення показників регіонарного кровообігу та зменшення питомих об'ємів крові (рідини) у черевній порожнині.

Одночасно позитивні зміни спостерігалися й у функціональному стані підшлункової залози.

Таким чином, ХСН, ускладнена «застійною» підшлунковою залозою, супроводжується істотними порушеннями її функціонального стану, які перебігають на тлі змін системного кровообігу та супроводжуються вираженою активністю ФВ. Курс лікування периндоприлом дає змогу не тільки поліпшити стан центрального і регіонарного кровообігу, зменшити рівень застійних процесів у підшлунковій залозі та поліпшити її функціональний стан, а й підвищити ендотеліопротекторний ефект шляхом зменшення активності ФВ.

ВИСНОВКИ

1. Розлади системного кровообігу при ХСН призводять до порушення функціонального стану підшлункової залози, в генезі яких відіграє певну роль і підвищення активності ФВ.

2. Включення в комплекс лікування периндоприлу в добовій дозі 4 мг істотно знижує активність ФВ, нормалізує його та функціональний стан підшлункової залози.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Визир В.А., Березин А.Е.* Применение коверекса (периндоприла) — ингибитора ангиотензинпревращающего фермента второго поколения в лечении больных гипертонической болезнью // Укр. кардіол. журн.— 1999.— № 6.— С. 31—35.
2. *Кошля В.І., Зайка А.В.* Сучасна технологія та лікування «застійної» підшлункової залози /реєстр галузевих нововведень.— 2002.— № 16—17, Реєстр №237/17/02.— С. 129.
3. *Морозова О.В.* Зміни рівня фактора Виллебранда при лікуванні козааром хворих на стенокардію напруги

ускладнену гіпертонічною хворобою // Проблеми старення и долголетия.— 2002.— № 3.— С. 327—328.

4. *Поливода С.Н., Черепок А.А., Серега Н.А.* Методические подходы к определению фактора Виллебранда у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики: Зб. наук. ст.— Запоріжжя, 1999.— Вип. 4.— С. 235.
5. Спосіб визначення активності фактора Виллебранда: Пат. 35204 А Україна, МПК 6 G01N33/00/ Поливода С.М., Черепок О.О., Середа Н.А. (Україна).— № 99094907; Заявл. 02.09.99; Опубл. 15.03.01; Бюл. № 2.

КОРРЕКЦІЯ НАРУШЕНЬ ФУНКЦІИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЇ ЖЕЛЕЗИ И ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.В. Зайка, И.В. Зайка

Влияние периндоприла на функциональное состояние поджелудочной железы и изменение гемостаза было изучено у 46 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Как показали проведенные исследования, после лечения периндоприлом наблюдались положительные изменения функционального состояния поджелудочной железы.

Нормализовались показатели амилазы крови, амилазы и трипсина в дуоденальном содержимом сока поджелудочной железы. На УЗИ — нормализовалась эхогенность, размеры поджелудочной железы за счет уменьшения ее отека.

После лечения достоверно уменьшалась активность фактора Виллебранда (ФВ), увеличение ударного объема левого желудочка, фракции выброса левого желудочка, уменьшалось общее периферическое сопротивление. Периндоприл снижает уровень постнагрузки, снижает потребность миокарда в кислороде, предупреждает гибель кардиомиоцитов, уменьшает гипертрофию миокарда, снижает активность ренин-ангиотензивной системы и уровня альдостерона. После проведенного курсового лечения периндоприлом улучшается состояние центрального и регионарного кровообращения, уменьшается уровень застойных процессов в поджелудочной железе и повышается ее функциональное состояние, уменьшается активность ФВ.

Данная статья имеет большое практическое значение в плане дифференциального лечения больных с ХСН.

**CORRECTION OF PANCREAS FUNCTION DISTURBANCES
AND HOMEOSTASIS CHANGES DURING THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH CHRONIC HEART FAILURE**

A.V. Zaika, I.V. Zaika

Effects of perindopril on the pancreas functional state and changes of homeostasis have been studied in 46 patients with chronic heart failure (CHF). The investigations, carried out after perindopril treatment, showed positive changes of pancreas functional state.

Thus, parameters of blood amylase and tripsine in duodenal content of pancreatic juice were normalized. Ultrasound investigations showed normalization of echogenicity, dimensions of pancreas due to decrease of its swelling.

After the treatment the activity of Willebrandt factor (WF) decreased, left ventricular stroke index and ejection fraction increased, total peripheral resistance decreased.

Perindopril decreases the level of post-load, reduces oxygen myocardial consumption, prevents cardiomyocytes loss, decreases myocardial hypertrophy, and reduces activity of renin-angiotensin system and aldosterone level. After the carried out course of perindopril treatment the state of central and regional circulation improved, the level of congestive processes in pancreas lowered and its functional state rose, WF activity decreased.

This article has a great practical significance from the point of view of differential treatment of patients with CHF.