

**Белялов Ф.И., Буянт С., Суханова Е.В. Ишемическая болезнь сердца и патология билиарной системы.** В кн.: Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике. Иркутск 2007:14-16.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) часто встречаются среди населения и нередко сочетаются у одного и того же пациента. В перекрестном исследовании 473 пациентов N.Mendez-Sanchez и соавт. (2005) пациенты с ЖКБ имели значительно более высокий риск ИБС (16%), которая подтверждалась в стресс-тесте, чем в контрольной группе (4.5%). При многофакторном анализе с коррекцией по полу, возрасту и индексу массы тела относительный риск ЖКБ у пациентов с ИБС сохранялся высоким – 2.8.

В сибирском регионе у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями желчные камни выявлялись в 2.4 раза чаще, чем у лиц без кардиологической патологии (Решетников О.В. и др., 2004). В другом исследовании у пациентов с ЖКБ старше 50 лет признаки атеросклероза артерий выявляли до 86% случаев (Гусева С.Н., 2001).

Факты негативного влияния билиарной патологии на коронарное обеспечение миокарда описывались достаточно давно. Например, прием обильной пищи вызывал стенокардию у пациентов с ЖКБ, при этом не всегда регистрировались билиарные боли (Del Regno F, Del Grosso V., 1976). Миграция камней по желчевыводящим путям может привести к фатальному инфаркту миокарда (Бакулин И.Г. и соавт., 1999).

Подтверждением причинно-следственных связей между заболеванием желчевыводящих путей и ишемией миокарда служило исчезновение симптомов и электрокардиографических признаков после холецистэктомии (Petrovich L.J., 1981).

Кроме ухудшения коронарного кровообращения, описаны варианты холецистокардиального синдрома в виде кардиалгий, нарушений сердечного ритма и проводимости, перикардита, сухого кашля, одышки (Панфилов Б.К. и др, 2002; Чижиков Н.В., 1999). Следует отметить, что билиарная колика и острый холецистит могут вызвать неспецифические электрокардиографические изменения ST-T (Petrovich L.J., 1981; Krasna M.J., Flancbaum L., 1986).

Неблагоприятное влияние билиарной патологии на коронарное кровообращение, по-видимому, связано с рефлекторными воздействиями. Так в исследовании S.E.Martin и соавт. (1989) показано, что раздражение абдоминальных висцеральных хеморецепторов может привести, наряду с коронарной вазодилатацией, к вазоконстрикции.

Основанием для тесной взаимосвязи ИБС и билиарной патологии могут служить исследования, показывающие общность факторов риска обоих заболеваний. Известно, что ЖКБ чаще развивается у пациентов с дислипидемией (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме крови), сахарным диабетом, пожилых, с ожирением (Мараховский Ю.Х., 2003; Pi-Sunyer FX, 2002). Гиперхолестериновые камни желчного пузыря (ЖП) несколько чаще ассоциируются с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Kono S. et al, 1988).

В часто цитируемой работе N.Mendez-Sanchez и соавт. (2005) артериальная гипертензия также явилась значимым фактором риска развития ЖКБ. Не было выявлено связи частоты ЖКБ с курением (Kono S., 2005).

У пациентов с ЖКБ на аутопсии атеросклеротическое поражение сосудов более выражено, чем у пациентов без ЖКБ (Dickerman J.L., 1991). Кроме того, у пациентов с ИБС выявили атеросклеротическое поражение сосудов ЖП с нарушением микроциркуляторного русла – сужение, аневризматическое расширение, облитерация сосудов, атрерио-венозные шунты, – которые ассоциировались с воспалением стенки ЖП (Потапов А.А. и соавт., 1983). Вместе с тем, ЖКБ в настоящее время не относится к большим факторам риска атеросклероза сосудов и ИБС.

**Особенности лечения ИБС.** Лечение ИБС может существенно влиять на состояние желчевыводящих путей и билиарную патологию.

По данным исследования Coronary Drug Project фибраты, которые снижают уровень триглицеридов и повышающие уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме крови, способствуют образованию билиарных камней или холецистита и нежелательны при ЖКБ.

**Нитраты** являются одними из основных антиангинальных препаратов. Действие нитратов на ЖП изучено достаточно хорошо – эти препараты являются экзогенными донорами оксида азота (NO), обладающим миорелаксирующими свойствами (Greaves R. et al, 1998, Khoursheed M., 1998). Нитраты значительно повышают объем ЖП (+114%) и замедляют его опорожнение на 5–40 мин после еды, снижают на 25% фракция выброса ЖП (Acalovschi M. et al, 1999; Greaves R. et al, 1998). В исследовании L.Madacsy и соавт. (2002) показано, что нитраты повышают сократимость ЖП в ответ на введение холецистокинина у пациентов, не отвечавших ранее на стимулятор. Вместе с тем, в тесте стимуляции жирной пищей нитроглицерин не оказал существенного влияния на сократимость пузыря (Katevuo K., Kanto J., 1976).

Найдено только одно исследование влияния нитратов на желчевыводящую систему у пациентов с ИБС, в котором показано, что изосорбита динитрат не влиял на объем ЖП в межпищеварительном периоде, но значительно снижал постпрандиальную сократимость как в острой пробе так и при длительном применении препарата (Hamankiewicz M. et al, 2001).

Клинические исследования подтверждают способность нитроглицерина облегчать билиарную колику (Hassel B., 2003).

**Антагонисты кальция.** Нифедипин – дигидропиридиновый антагонист кальция – снизил степень сокращения ЖП после холецистокинина у здоровых добровольцев с 72 до 51% (Clas D. et al, 1989). Нифедипин увеличивает объем ЖП в межпищеварительном периоде, снижает сократимость ЖП (Jonderko K. et al, 1991). Такой эффект позволяет применять препараты этой группы для лечения билиарной колики, но с другой стороны, требуется исследования влияние на риск образования желчных камней. Верапамил повышал объем ЖП в межпищеварительном периоде на 61–74%, а в постпрандиальный период – на 4.6-61.2% по сравнению с исходными данными (Karicioglu S. et al, 2000).

Нифедипин снизил базальное давление сфинктера Одди, амплитуду частоту и длительность сокращения у здоровых добровольцев (Guelrud M. et al, 1988). Этот эффект еще более выражен при дискинезии сфинктера Одди. Нифедипин, как и нитроглицерин, облегчает билиарные боли (Sand J.A. et al, 1993).

**Бета–блокаторы.** Факты участия адренорецепторов в регуляции моторной функции билиарного тракта описанные выше, послужили основанием для изучения эффектов бета–адреноблокаторов. В исследованиях выявлено, что пропранолол блокирует расслабление ЖП, вызванное электрической стимуляцией и изопrenalином (Khoursheed M., 1998). Doggrell S.A. и Scott G.W. (1980) показали, что стимуляция альфа–адренорецепторов вызывает сокращение ЖП, а бета–адренорецепторов – расслабление ЖП. В то же время применение 80 мг пропранолола у добровольцев не вызвало существенных изменений ОЖП натощак и после стимуляции пищей (Sengupta S. et al, 2002).

Радикальное лечение ЖКБ является наиболее эффективным при билиарной патологии, в то же время наличие ИБС создает существенные препятствия для холецистэктомии (Гусева С.Н. и др, 2001; Филижанко В.Н. и др, 2000).

У пациентов с ИБС бета–адреноблокаторы обязательно используются в периоперационном периоде для снижения риска инфаркта миокарда и других сердечно–сосудистых осложнений (Lindenauer P.K. et al, 2005; Roy A., Roy V., 2005).

Инвазивное лечение ИБС также может влиять на состояние желчевыводящих путей и билиарную патологии. У пациентов после *кардиохирургических операций*, включая транслюминальную коронарную ангиопластику, описаны случаи острого холецистита, что связывают с гипоперфузией желчного пузыря (Saito A. et al, 1997; Sekiguchi M. et al, 2004).

Таким образом, ишемическая болезнь сердца и желчнокаменная болезнь тесно связаны, что обусловлено общностью факторов риска и патогенетических механизмов. В лечении

ИБС нужно учитывать влияние препаратов на функцию желчного пузыря при сопутствующей билиарной патологии.

1. Джавадян А.М., Галицкий А.В. Стенокардия у пациентов с обтурацией шейки желчного пузыря. *Сов мед* 1968;31(3):69-75.
2. Acalovschi M, Spirchez Z, Hamoudi WT. Gallbladder hyporesponsiveness to an exogenous nitric oxide donor, glyceryl trinitrate, in patients with advanced liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3005-3009.
3. Breimer L.H., Wannamethee G., Ebrahim S., Shaper A.G. Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. *Clin Chem.* 1995;41(10):1504-8.
4. Clas D., Hould F.S., Rosenthal L. et al. Nifedipine inhibits cholecystokinin-induced gallbladder contraction. *J Surg Res.* 1989;46(5):479-83.
5. Del Regno F., Del Grosso V. Stenocardia caused by gallbladder disease. *Physiopathological and clinical findings.* *Minerva Med.* 1976;67(63):4203-14.
6. De Santis A., Attili A.F., Corradini G.S. et al. Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample. *Hepatology.* 1997;25(4):787-90.
7. Dickerman J.L. Gallbladder disease and coronary artery disease: is there a link? *J Am Osteopath Assoc* 1991;91(4):359-61
8. Diehl A.K, Haffner S.M., Hazuda H.P., Stern M.P. Coronary risk factors and clinical gallbladder disease: an approach to the prevention of gallstones? *Am J Public Health.* 1987;77(7):841-5.
9. Djousse L., Levy D., Cupples A. et al. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study. *Am J Card* 2001;87:1196-200.
10. Doggrell S.A., Scott G.W. The occurrence of postsynaptic alpha- and beta-adrenoceptors in the guinea-pig gall bladder. *Br J Pharmacol.* 1980;71(1):185-9.
11. Emdin M., Passino C., Michelassi C. et al. Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001;22:1802-1807.
12. Endler G., Hamwi A., Sunder-Plassmann R. et al. Is Low Serum Bilirubin an Independent Risk Factor for Coronary Artery Disease in Men but Not in Women? *Clin Chem* 2003; 49(7):1201-1204.
13. French A.B. Gallbladder disease and angina pectoris. *Ann Intern Med.* 1992;116(3):218-20.
14. Gallbladder disease as a side effect of drugs influencing lipid metabolism. Experience in the Coronary Drug Project. *N Engl J Med.* 1977;296(21):1185-90.
15. Greaves R., Miller J., O'Donnell L. et al. Effect of the nitric oxide donor, glyceryl trinitrate, on human gall bladder motility. *Gut.* 1998;42(3):410-3.
16. Guelrud M., Mendoza S., Rossiter G. et al. Effect of nifedipine on sphincter of Oddi motor activity: Studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia. *Gastroenterology* 1988;95:1050-5.
17. Hamankiewicz M., Kucio C., Czapla J., Wojcik P. The effect of long-term administration of isosorbide 5-mononitrate (Mononit), nitric oxide donor, on gallbladder emptying in patients with chronic stable angina. *Wiad Lek.* 2001;54(3-4):137-42.
18. Hassel B. Treatment of biliary colic with nitroglycerin. *Lancet.* 1993;342(8882):1305.
19. Hunt S.C., Kronenberg F., Eckfeldt J.H. et al. Association of plasma bilirubin with coronary heart disease and segregation of bilirubin as a major gene trait: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis.* 2001 Feb 15;154(3):747
20. Jonderko K., Nowak A., Kasicka-Jonderko A. et al. Effect of nifedipine on interdigestive gallbladder volume and postprandial gallbladder emptying in man. *Dig Dis Sci.* 1991;36(10):1434-40.
21. Kapicioglu S., Senturk O., Bambul N., Ylgun K. et al. The Action of a Calcium Channel Blocker (Verapamil) on Gallbladder Contractions in Humans. *Eastern J Med* 2000;5:55-7.
22. Khoursheed M., Krajci D., Oriowo M.A. et al. Neurogenic Control of the Ovine Gallbladder: Ultrastructural and Functional Study. *Digestion* 1998;59:335-342

23. Kono S., Eguchi H., Honjo S. et al. Cigarette smoking, alcohol use, and gallstone risk in Japanese men. *Digestion* 2002;65(3):177-83.
24. Krasna M.J., Flancbaum L. Electrocardiographic changes in cardiac patients with acute gallbladder disease. *Am Surg* 1986;52(10):541-3
25. Krishnamurthy G.T., Brown P.H. Comparison of fatty meal and intravenous cholecystokinin infusion for gallbladder ejection fraction. *J Nucl Med.* 2002;43(12):1603-10.
26. Kronenberg F., Coon H., Gutin A. et al. A genome scan for loci influencing anti-atherogenic serum bilirubin levels. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(9):539-46.
27. Madacsy L., Velosy B., Szepes A. et al. Effect of nitric oxide on gallbladder motility in patients with acalculous biliary pain: a cholescintigraphic study. *Dig Dis Sci.* 2002;47:1975-1981.
28. Martin S.E., Pilkington D.M., Longhurst J.C. Coronary vascular responses to chemical stimulation of abdominal visceral organs. *Am J Physiol.* 1989;256(3 Pt 2):H735-44.
29. Mendez-Sanchez N., Bahena-Aponte J., Chavez-Tapia N.C. et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):827-30.
30. Nitroglycerin for Biliary Colic. *Medical Sciences Bulletin* 1994.
31. Novotny L., Vitek L. Inverse Relationship Between Serum Bilirubin and Atherosclerosis in Men: A Meta-Analysis of Published Studies. *Experimental Biology and Medicine* 2003; 228(5):568-571.
32. Okamoto M., Yamagata Z., Takeda Y. et al. The relationship between gallbladder disease and smoking and drinking habits in middle-aged Japanese. *J Gastroenterol* 2002;37(6):455-62.
33. Petrovich L.J., Adyanthaya A.V., Smith G.B. et al. Ischemic electrocardiographic pattern secondary to gallbladder disease: Evaluation of possible mechanisms. *Cardiovasc Dis.* 1981;8(1):56-64.
34. Pi-Sunyer F.X. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res* 2002;10 Suppl 2:97S-104S.:97S-104S.
35. Saito A., Shirai Y., Ohzeki H. et al. Acute acalculous cholecystitis after cardiovascular surgery. *Surg Today.* 1997;27(10):907-9.
36. Sand J., Nordback I., Koskinen M. et al. Nifedipine for supprent Type II sphincter of Oddi dyskinesia. *Am J Gastroenterol* 1993;88:530-535.
37. Sand J.A., Frey T., Malminiemi K., Nordback I.H. Nifedipine is not feasible for biliary pain in patients with gallbladder stones. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999;37(12):608-12.
38. Schwertner H.A., Fischer J.R. Jr. Comparison of various lipid, lipoprotein, and bilirubin combinations as risk factors for predicting coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;150:381-7.
39. Sekiguchi M., Murayama T. Relationship between symptoms of ischemic heart disease and upper abdominal digestive organ disease. *J Anesth.* 2004;18(3):234-5.
40. Sengupta S., Cooney R., Baj M. et al. Prokinetic effect of indoramin, an alpha-adrenergic antagonist, on human gall-bladder. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(10):1801-3.
41. Siegel A., Kuhn J.C., Crow H., Holtzman S. Gallbladder ejection fraction: correlation of scintigraphic and ultrasonographic techniques. *Clin Nucl Med.* 2000;25(1):1-6.
42. Tamargo J.L., Delpon E. Optimisation of b-blockers pharmacology. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(Suppl. 5):S8-S10.