© Т.В. Мишанич, 2015

УДК 616.37-002-036.12: 616.12-005.4: 615.241] -085

Т.В. МИШАНИЧ
Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, Ужгород

МІСЦЕ ПРЕБІОТИКІВ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Проведено аналіз результатів обстеження 50 пацієнтів, хворих на хронічний панкреатит з ішемічною хворобою серця, які приймали пребіотик у поєднанні зі стандартним лікуванням. Одночасно зі стандартним обстеженням цим пацієнтам проводилося визначення ліпідного профілю, копрологічне дослідження, а також вивчення мікробіоценозу товстої кишки за групами до і після лікування. Оцінка ліпідного профілю у пацієнтів із поєднаною патологією підшлункової залози вказує на ймовірне підвищення індексу атерогенності. У хворих з ХП та ІХС спостерігаються виражені зміни кількісного та якісного складу мікробіоценозу товстої кишки. Комплексна терапія з використанням пребіотиків є ефективним методом нормалізації дисбіозу товстої кишки, а також показників ліпідного обміну у хворих на ХП із ІХС.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, лікування, пребіотики, товста кишка

Вступ. Актуальність проблеми коморбідності терапевтичних хворих зумовлена тенденцією до загального старіння населення, «омолодження» і збільшення кількості випадків хронізації захворювань, підвищенням впливу негативних факторів навколишнього довкілля [10, 17]. За результатами дослідження D.Campbell-Scherer (2010) кількість мультиморбідних станів збільшується з 10% у пацієнтів віком менше 19 років до 80% – у пацієнтів віком більше 80 років [16].

У таких випадках нерідко проблема пацієнта не вирішується, оскільки потрібна інтегральна оцінка стану здоров'я людини, призначення лікування з урахуванням взаємодії медикаментозних препаратів, надання рекомендацій щодо режиму і тривалості їх прийому [2, 3, 6].

Темп приросту поширеності гастроентерологічної патології в Україні за останній рік збільшився у два рази [12]. Поширеність хронічного панкреатиту (ХП) серед населення різних країн коливається від 0,2 до 0,7%, а серед хворих гастроентерологічного профілю вона досягає 6,0-9,0 %. За останні 30 років відзначено загальносвітову тенденцію до підвищення показників захворюваності панкреатитами більш ніж у 2 рази [11].

Медико-соціальне значення проблеми ХП обумовлено його широким розповсюдженням серед працездатного населення, при цьому інвалідизація при ХП сягає 15,0 % [8, 11].

Характерною рисою хронічного панкреатиту з прогресуючим перебігом є розвиток мальдигестії і мальабсорбції, а у 78-80% хворих розвивається синдром подразненої товстої кишки, зумовлені порушенням мікробно-асоціативних співвідношень у товстій кишці з підвищенням зростання протеолітичної і зниженням зростання сахаролітичної флори, а також наявністю в тонкій кишці синдрому надлишкового бактеріального росту [9].

Однією з найчастіших причин недостатньої ефективності ферментних препаратів при ХП є поєднання мальдигестії внаслідок панкреатичної недостатності з мальабсорбцією у поєднанні з синдромом надлишкового бактеріального росту (СНБР) в тонкій кишці [5, 14]. СНБР призводить до закислення дуоденального вмісту та інактивації панкреатичних ферментів.

Дослідження останніх років показали, що порушення складу кишкової флори тісно пов'язане із захворюваннями судин і серця: артеріальною гіпотонією, гіпертензією, гострою мезентеріальною ішемією, дисліпідемією тощо [3, 13].

В даний час, завдяки фундаментальним дослідженням у галузі теоретичної медицини, накопичилося достатньо фактів, які свідчать про те, що морфогенез різних захворювань, пов'язаний з патологією ліпідного обміну. Так, порушення обміну ліпідів лежить в основі більшості серцево-судинних захворювань (атеросклерозу судин, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії) [3].

Встановлено, що при дисліпідемії (облітеруючий атеросклероз, жирова інфільтрація печінки, метаболічний синдром тощо) відбуваються виражені дисбіотичні зміни кишки, наслідком яких є ендотоксемії, бактеріальна транслокація [15].

Існують два підходи в лікуванні кишкових дисбіозів [4]. Перший – полягає у заповненні корисних мікроорганізмів шляхом впровадження (інтервенції) чужих мікроорганізмів у кишку. При цьому, як лікувальні засоби використовують різні культури пробіотичних бактерій у формі спеціальних препаратів або збагачені цими бактеріями продукти харчування [3, 7].

Другий, більш доступний шлях – використання в лікуванні кишкових дисбіозів препаратів, що містять продукти життєдіяльності нормальної флори, так званих пребіотиків – спеціальних речовин, які, досягаючи товстої кишки, утворюють живильне середовище для власної нормальної флори, що в кінцевому підсумку, сприяє її нормалізації [4].

Мета дослідження. Визначити динаміку дисбіозу товстої кишки і показників ліпідного профілю на тлі комплексної терапії із застосуванням

пребіотика у хворих на хронічний панкреатит з ішемічною хворобою серця.

Матеріали та методи. Для виконання поставленої мети нами були відібрані 50 хворих на хронічний панкреатит з ішемічною хворобою серця. Всім хворим проведено загальне та біохімічне дослідження крові. Також вивчали вміст у крові загальних ліпідів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів, холестерину. При цьому обчислювали індекс атерогенності. Проведено електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження, ехокардіоскопію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, копрологічне дослідження, вивчення кількісного та якісного складу мікробіоценозу товстої кишки.

Всі пацієнти приймали стандартне лікування згідно з протоколами. Хворих розділили на дві групи по 25 осіб: I (n = 25) група приймала стандартне лікування; II група пацієнтів приймала стандартне лікування з пребіотиком (лактулозою – «Нормолакт» по 15 – 20 мл. 3 рази в день за 30 хв. до прийому їжі протягом 21 дня). Після закінчення курсу терапії всім хворим повторно проведено біохімічний аналіз крові, вивчення ліпідного профілю, а також копрологічне дослідження і бактеріологічне вивчення фекалій.

Результати досліджень та їх обговорення. У хворих на ХП з ІХС до проведеного курсу терапії спостерігали порушення ліпідного спектра крові: він стає атерогенним. У всіх обстежених хворих на ХП із ІХС при надходженні в клініку рівень загального холестерину склав 6,91 ± 0,14 ммоль/л (порівняно з показниками норми 3,1-5,2 ммоль/л), ЛПНЩ – 5,02 ± 0,2 ммоль/л (при нормі менше 3,9 ммоль/л), ЛПВЩ – 1,02 ± 0,08 ммоль/л (при нормі 0,9-1,8 ммоль/л). Визначений нами індекс атерогенності дорівнював 5,77 ± 0,2 (при нормі 2,2-3,5 ммоль/л). Рівень тригліцеридів у хворих на ХП з ІХС при першому обстеженні був підвищений до 2,7 ± 0,31 ммоль/л (при нормі 0,14-1,82 ммоль/л) (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка ліпідного спектра крові у обстежених хворих на ХП із ІХС

Показники та їх норма	Всі хворі (n=50) До лікування	Всі хворі (n=50) Після лікування
Заг. холестерин (3,1-5,2 ммоль/л)	6,91±0,14*	5,87±0,11*
ЛПНЩ (< 3,9 ммоль/л)	5,02±0,20*	3,08±0,03*
ЛПВЩ (0,9-1,8 ммоль/л)	1,02±0,08	1,76±0,04
Тригліцериди (0,14-1,82 ммоль/л)	2,7±0,31*	1,69±0,08*
Індекс атерогенності, визначений за формулою: ІА= (ЗХ-ЛПВЩ)/ЛПВЩ (2,2-3,5)	5,77±0,2	2,33±0,14

Примітка: * – показники до і після лікування відрізняються вірогідно (p<0,01).

Динаміка показників ліпідного обміну у всіх хворих на ХП із ІХС на 30-35 день спостереження показала, що рівень загального холестерину крові знизився в 1,17 разу (до 5,87±0,11 ммоль/л, p < 0,01); ЛПНЩ – в 1,62 разу (до 3,08 ± 0,03 ммоль/л, p < 0,01); рівень ЛПВЩ збільшився в 1,3 разу (до 1,76±0,04 ммоль/л). Індекс атерогенності при цьому зменшився в 2,4 разу (до 2,33 ± 0,14 ммоль/л), показник тригліцеридів крові – в 1,59 разу (до 1,69 ± 0,08 ммоль/л, p<0,01).

Після проведеного лікування у хворих II групи виявлена більш виражена позитивна динаміка показників ліпідного обміну. Рівень загального холестерину крові знизився в 1,24 разу (до 5,04±0,1 мммоль/л); ЛПНЩ – в 1,32 разу (до 3,15 ± 0,07 ммоль/л, p < 0,05); показник тригліцеридів крові – в 1,41 разу (до 1,67 ± 0,2 ммоль/л, p<0,05), індекс атерогенності – у 1,79 разу (до 1,58±0,11). Рівень ЛПВЩ збільшився в 1,2 разу (до 1,95 ± 0,08 ммоль/л, p<0,05). Важливо відзначити, що показники загальних ліпідів, тригліцеридів, ЛПВЩ, індексу атерогенності після лікування нормалізувалися (табл. 2).

У всіх хворих на ХП з ІХС при госпіталізації виявили порушення в кількісному і якісному складі мікрофлори товстої кишки. Ці порушення обумовлені змінами як аеробної, так і анаеробної флори. У обстежених хворих на ХП з ІХС спостерігали зниження загальної кількості E.coli у 40 (80 %) хворих, а також поява E.coli зі зміненими ферментативними властивостями, зокрема виділяли біовари зі слабоферментативними і гемолітичними властивостями. Слабоферментативну E.coli висіяли у 42,52 (85 %) хворих, гемолітичну кишкову паличку – у 9 (18 %) хворих. У більшості хворих, а саме – у 49 (78 %) – висіяна умовно-патогенна мікрофлора, переважно Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacea, Citrobacter freundii.

Зміни анаеробної флори характеризувалися зниженням рівня біфідобактерій у 100% хворих на ХП з ІХС, також у всіх обстежених пацієнтів виявлено зниження рівня лактобактерій нижче 10^6. У 11 (22%) хворих були висіяні грибки роду Candida spp. в титрі 10^3 і у 15 (30%) – Staphylococcus aureus в титрі 10^3 (табл. 3).

Таблиця 2

Динаміка ліпідного спектра крові у обстежених хворих на ХП із ІХС по групах

Показники, ммоль/л	I група (n=25)		II група (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Заг. холестерин (3,1-5,2 ммоль/л)	6,48±0,12	5,44±0,11	6,25±0,12*	5,04±0,1*
ЛПНЩ (< 3,9 ммоль/л)	4,35±0,14	3,08±0,09	4,16±0,13*	3,15±0,07*
ЛПВЩ (0,9-1,8 ммоль/л)	1,74±0,08	2,01±0,08	1,63±0,09	1,95±0,08
Тригліцериди (0,14-1,82 ммоль/л)	2,41±0,31	1,78±0,25	2,35±0,24*	1,67±0,2*
Індекс атерогенності (2,2 – 3,5)	2,72±0,11	1,7±0,1	2,83±0,12	1,58±0,11

Примітка: * – показники до і після лікування відрізняються вірогідно, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Частота порушень кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих на хронічний панкреатит із ішемічною хворобою серця

Показник і його норма	Всі хворі на ХП із ІХС (n = 50)	I (n=25)	II (n=25)
Біфідобактерії (10^9 і >)	50 (100 %)	100 %	100 %
Лактобактерії (10^6 і >)	50 (100 %)	100 %	100 %
Заг. кількість кишечних паличок (300-400 млн/г)	40 (80%)	75 %	89 %
Слабоферментативна кишечна паличка (до 10%)	42,5 (85 %)	73 %	82 %
Гемолітична кишечна паличка (відсутня)	9 (18 %)	12 %	11 %
Умовно-патогені ентеробактерії (відсутні)	49 (78 %)	42 %	57 %
Грибки роду Candida spp. (до 10^3)	11 (22%)	20 %	24 %
Коагулопозитивний стафілокок (до 10^3)	15 (30 %)	12 %	32 %

Отже, у всіх хворих на ХП з ІХС при бактеріологічному дослідженні калу виявили порушення кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки. Отримані результати свідчать про виражені зміни мікробіоценозу товстої кишки у хворих на хронічний панкреатит з ішемічною хворобою серця. Стосовно анаеробної флори, то у всіх пацієнтів спостерігалося зниження рівня біфідобактерій нижче 10^9, а також лактобактерій нижче 10^6 (табл. 3).

Як бачимо, за результатами мікробіологічного обстеження вмісту товстої кишки у хворих на ХП із ІХС, представленими в таблиці 3, менш виражені порушення наявні у хворих I групи. У цій групі у 3 (12 %) хворих висіяли коагулопозитивний стафілокок. Зміни у хворих II групи характеризувалися появою слабоферментативних форм E.coli у 82 % хворих, умовно-патогенної мікрофлори – у 57% пацієнтів, коагулопозитивного стафілокока у титрі 10^3 – 32 %.

Динаміка змін кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих на ХП з ІХС за групами до і після лікування представлена в таблиці 4.

Як видно, за результатами повторного мікробіологічного обстеження вмісту товстої кишки у хворих на ХП з ІХС, представленими в таблиці 4, менш виражену динаміку цих показників отримали у хворих першої групи, тобто у хворих, які приймали тільки стандартне лікування. У II групі, пацієнти якої в комплексній терапії додатково отримували пребіотик («Нормолакт»), динаміка змін кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки була більш позитивною. У цій групі після лікування не висіяли коагулопозитивний стафілокок і грибки роду Candida spp. У всіх пацієнтів спостерігалося підвищення рівня лактобактерій і у 49 (98 %) – біфідобактерій. Рівні гемолітичних кишкових паличок і умовно-патогенних ентеробактерій істотно знизилися (до 5-6 % відповідно).

При призначенні препарату «Нормолакт» у пацієнтів із порушенням ліпідного обміну спостерігалося вірогідне поліпшення не тільки мікробного спектра товстого кишечника, про що судили при повторному мікробіологічному дослідженні калу, а і ліпідного спектра крові (рівні тригліцеридів, індексу атерогенності в крові). Препарат практично позбавлений побічних ефектів і немає вікових і соматичних обмежень.

Таблиця 4

Динаміка змін кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих на ХП із ІХС по групах до і після лікування

Показник і його норма	І група (n=25)		ІІ група (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Біфідобактерії (10^9 і >)	100%	84%	100%	98%
Лактобактерії (10^6 і >)	100%	80%	100%	100%
Заг. кількість кишкових паличок (300-400 млн/г)	75%	84%	89,0%	90%
Слабоферментативні кишкові палички (до 10%)	73%	79%	82%	87%
Гемолітичні кишкові палички (відсутні)	12%	3%	11%	5%
Умовно-патогенні ентеробактерії (відсутні)	42%	2%*	57%	6%*
Грибки роду Candida spp. (до 10^3)	20%	-	24%	-
Коагулопозитивний стафілокок (до 10^3)	12%	3%	32%	-

Таким чином, синдром надлишкового бактеріального росту – дисбіоз – як результат хронічного панкреатиту займає одну з ключових позицій при порушеннях обміну ліпідів і, відповідно, обумовлених їм захворюваннях серцево-судинної системи. Разом з тим, терапевтами і кардіологами при лікуванні таких хворих, як правило, не ставляться завдання щодо нормалізації кількісного і якісного складу кишкової флори з точки зору патогенетичної спрямованості. Про них згадують при скаргах хворих або отриманні "поганого" аналізу фекалій. У такому випадку дисбіотичні порушення розглядаються як супутня "гастроентерологічна" патологія, але ніяк не прояв основного захворювання.

Проведені дослідження продемонстрували ефективність препарату «Нормолакт» як засобу патогенетичної спрямованості для корекції ліпідного обміну при захворюваннях травної та серцево-судинної систем. Враховуючи доступність даного препарату, з'являється перспектива у лікуванні і профілактиці різних клінічних проявів дисліпідемій.

Висновки. 1. У хворих на ХП з ІХС характерною особливістю порушення ліпідного профілю є збільшення індексу атерогенності, рівня загального холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів, що супроводжується зменшенням ЛПВЩ.

2. У хворих на ХП з ІХС спостерігається виражене порушення кількісного та якісного складу мікробіоценозу товстої кишки.

3. Комплексна терапія з використанням пребіотиків є ефективним методом нормалізації дисбіозу товстої кишки, а також показників ліпідного обміну у хворих на ХП з ІХС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бєлоусов Ю.В. Коморбідності при захворюваннях травної системи / Ю. В. Бєлоусов // Здоров'я дитини. — 2012. — № 1 (36). — С. 134—136.
2. Бєлялов Ф.І. Лікування внутрішніх хвороб в умовах коморбідності / Ф.І. Бєлялов. — Іркутськ: РІО ІГМАПО, 2012. — 283 с.
3. Біоценоз кишечника і серцево-судинний континуум / Г.А. Артюнов, Л.І. Кафарський, В.К. Власенко [та ін.] // Серцева недостатність. — 2004. — Т. 5, № 5. — С. 224 — 229.
4. Бондаренко В.М., Грачова Н.М. Дисбактеріози кишечника у дорослих / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачова. — М., 2003.
5. Вашеняк А.А. Морфологічна діагностика хронічного гастриту: методичні рекомендації / А.А. Вашеняк, О.Г. Курик, М.Ю. Коломоєць. — М.: МЗ Укр. Укр. центр наукової мед. інформації та патентно-ліцензійної роб., 2011. — 27 с.
6. Гуменюк А.Ф. Аспекти раціонального лікування серцево-судинних хворих з поліморбідних поразками / А.Ф. Гуменюк // Укр. мед. ж-л. — 2009. — № 5 (73). — С. 25—32.
7. Дослідження пристінкової мікрофлори шлунково-кишкового тракту у людини в нормі і при патології / А.А. Воробйов, Ю.В. Несвижський, Е.М. Липницький [та ін.] // Вісник РАМН. — 2004. — № 2. — С. 43—47.
8. Коганов К.А. Хронічний панкреатит і методи корекції екзокринної недостатності / К.А. Коганов // Рос. мед. ж-л. — 2009. — Т. 17, № 5. — С. 328—331.
9. Костюкевич О.І. Хронічний панкреатит: від патогенезу до терапії / О.І. Костюкевич // Російський медичний журнал. — 2009. — Т. 17, № 19 — С. 1283—1288.

10. Морфологічні та функціональні зміни тонкої кишки при хронічних панкреатиті / Н.Б. Губергриц, Ю.В. Ліневський [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 4 (60). — С. 11—19.
11. Особливості хронічних панкреатитів на Закарпатті / В.Ю. Коваль, О.О. Болдіжар, Е.Й. Архій [та ін.] // Гастроентерологія. — 2013. — № 3 (49). — С. 45—47.
12. Сучасні погляди на проблему дисбіозу кишечника та терапевтичні аспекти відновлення еубіоза: [керівництво для лікарів] / Г.В. Дзяк, І.І. Гриценко, Л.Г. Шостакович-Корецька. — К., 2004. — С. 26—32.
13. Ревуцька Е.А. Перебіг хронічного ішемічного панкреатиту в пацієнтів з ішемічною хворобою серця / Е.А. Ревуцька // Бюлетень медичних інтернет-конференцій. — 2013. — Вип. № 3. — Т. 3. — С. 572—574.
14. Термінова О.А. Стан кишкового травлення в хворих на хронічний панкреатит / О.А. Термінова. — Ульяновськ: ГОУ ВПО Мордов. держ. ун. ім. Н.П. Огарьова, 2009.
15. Фадеєнко Г.Д. Кишкова мікрофлора та її роль при дисліпідемії / Г.Д. Фадеєнко // Мистецтво радість. — 2010. — С. 35—40.
16. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. Evid / D. Campbell-Scherer // Based Med. — 2012. — № 15 (6). — P. 165—166.
17. Caughey G.E. Multimorbidity research challenges: where to go from here? / G.E. Caughey, E.E. Roughead // Journal of Comorbidity. — 2011. — № 1. — P. 8—10.

T.V. MYSHANYCH

Uzhhorod National University, Medical Faculty, Chair "Propedevtika of internal medicine", Uzhhorod

PLACE OF PREBIOTICS IN COMPLEX THERAPY AT PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND ISCHEMIC HEART DISEASE

The results of examination of 50 patients with chronic pancreatitis combined with ischemic heart disease which in addition to standard treatment took a prebiotic are analysed. Simultaneously with a standard survey of these patients was conducted lipid profile, as well as examination and scatological microbiocenosis colon groups before and after treatment. Evaluation of the lipid profile of patients with combined pathology of the pancreas indicates a probable increase in the index eterogennosti. In patients with CP and IHD observed marked changes in the quantitative and qualitative composition microbiocenosis colon. Combined therapy with ispolzyvaniem prebiotics is an effective method of normalization of dysbiosis, colon and lipid metabolism in patients with CP and IHD.

Key words: chronic pancreatitis, ischemic heart disease, treatment, prebiotics, colon

Стаття надійшла до редакції: 13.07.2014 р.