

Реферат

ВПЛИВ ДІССІНХРОНІЇ МІОКАРДУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Руденко Т.А.

Ключові слова: цукровий діабет, діссінхронія міокарду, морфофункціональні показники.

У роботі вивчено особливості впливу діссінхронного міокарду на морфофункціональні показники лівого шлуночку у хворих на цукровий діабет 2-го типу. В результаті проведених досліджень було виявлено, що у хворих формуються різні типи геометрії міокарду. Це проявляється змінами його функції, а саме зниженням діастолічного розслаблення при гіпертрофії та зниженням скоротливих властивостей міокарду.

Summary

EFFECT OF MIOCARDIAL DYSSYNCHRONOSIS ON THE MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II

Rudenko T.A.

Key words: diabetes mellitus, myocardial dyssynchronism, morphological and functional parameters.

This paper describes the effect produced by myocardial dyssynchronism on morcontraphological and functional parameters of left ventricle in patients with diabetes mellitus type II. The findings obtained showed the development of myocardial geometry of different types. This is manifested by its functions, and namely, by lowering of diastolic relaxation under hypertrophy and by reducing myocardial contractility.

УДК 616.12–005.4+616.36–003.826)–085.225–02:616.36–008

Склярів Є.Я., Файник А.Ф., Курляк Н.В.

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС У ПОЄДНАННІ З НАЖХП

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ. У хворих з кардіоваскулярною патологією, поширеним атеросклерозом та дисліпопротеїнемією у 90% випадків виявляють жирову інфільтрацію печінки, що в подальшому зумовлює розвиток стеатогепатиту. Для нормалізації ліпідного профілю рекомендують статини, які, крім цього, показані також й для лікування ІХС згідно вимог клінічних протоколів. Використання максимальних доз статинів, згідно низки досліджень, зумовлює виражене зниження рівня холестерину та ліпопротеїдів низької щільності, швидкий регрес атеросклеротичних бляшок, ремоделювання серця та судин. Разом з тим, при призначенні статинів у частини пацієнтів спостерігається явище “трансамініту”, яке обумовлене ухиленням печінкових ферментів в кров. Тому при наявності поєднаної патології необхідно враховувати можливість побічного впливу аторвастатину на функціональний стан печінки. Метою дослідження було вивчити зміни ліпідного спектру крові, рівня печінкових трансаміназ та швидкості метаболізму печінки у пацієнтів з ІХС, у поєднанні з НАЖХП, при курсовому призначенні аторвастатину. *Матеріали і методи.* Обстежено 25 хворих з ІХС, у поєднанні з НАЖХП, яким проводили загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження (антропометрію, визначення ліпідного спектру крові та рівня печінкових трансаміназ, електрокардіографію, ехокардіографію, ультрасонографію внутрішніх органів, 13С-метацетиновий дихальний тест). Усім пацієнтам призначали аторвастатин у дозі 20 мг на добу впродовж 12 тижнів і здійснювали порівняльний аналіз стану пацієнтів з ІХС, у поєднанні з НАЖХП, до і через 3 місяці після лікування. *Результати дослідження.* Курсовий прийом аторвастатину на амбулаторному етапі лікування ІХС, стабільної стенокардії, у поєднанні з НАЖХП зумовив достовірне зменшення атерогенних фракцій ліпідного спектру крові. Аналіз розподілу рівнів печінкових трансаміназ виявив зниження АЛТ, тоді як середня концентрація АСТ не змінилася ($p > 0,05$) та утримувалась вище показників норми. Після лікування аторвастатином спостерігалось достовірне зростання швидкості метаболізму печінки та її кумулятивної дози на 120 хвилині та відсутність вірогідних змін кумулятивної дози на 40 хвилині. *Висновки.* Призначення аторвастатину пацієнтам з ІХС, у поєднанні з НАЖХП, в дозі 20 мг на добу покращувало загальний стан хворих та призводило до достовірного зменшення рівнів проатерогенних фракцій ліпідного спектру крові і покращення показників 13С–метацетинового дихального тесту. Перед курсовим призначенням аторвастатину слід враховувати вихідний рівень печінкових амінотрансфераз з метою запобігання порушення функціонального стану печінки.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, аторвастатин, неалкогольна жирова хвороба печінки, 13С-метацетиновий дихальний тест, функціональний стан печінки

Вступ

НАЖХП (неалкогольну жирову хворобу печінки) розглядають в якості незалежного предиктора серцево-судинних захворювань, що відіграє

важливу роль у розвитку ішемічної хвороби серця [5,1]. Результати перехресних досліджень показують, що кількість серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з НАЖХП збільшується із під-

вищенням ступеня гістологічних змін в тканинах печінки [7].

Ріноманітні порушення ліпідного обміну (гіперхолестеринемія, дисліпопротеїнемія) є важливим фактором, що сприяє розвитку атеросклеротичного ураження судин [4].

Гіперхолестеринемію серед населення України, згідно даних літератури, виявляють у 44% хворих, а гіпертригліцеридемію – у 23% пацієнтів [6,8]. Дисліпопротеїнемія є важливим фактором ризику, який асоціюється з АГ та ожирінням. Доволі частим наслідком ожиріння (у 60-90% випадків) є розвиток у пацієнтів неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [2,13]. Гіперліпідемія (гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія або їх поєднання) діагностується при НАЖХП у 20-81% випадків. У хворих з кардіоваскулярною патологією, поширеним атеросклерозом та дисліпопротеїнемією у 90% випадків виявляють жирову інфільтрацію печінки, що в подальшому зумовлює розвиток стеатогепатиту. Ураження паренхіми печінки при НАЖХП у пацієнтів з ІХС (ішемічною хворобою серця) і дисліпідемією виникає внаслідок порушення метаболічних процесів, які розвиваються у хворих, що не вживають алкоголь у дозах, достатніх для пошкодження печінки [3].

Сучасні підходи до лікування НАЖХП базуються на принципах, які включають зменшення маси тіла, корекцію дисліпідемії, застосування гепатопротекторів. Для нормалізації ліпідного профілю рекомендують статини [1], які, крім цього, показані також й для лікування ІХС згідно вимог клінічних протоколів.

Застосування аторвастатину у лікуванні ІХС обумовлено його прямою патогенетичною дією, що сприяє покращенню прогнозу життя і є важливим у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань [9,10]. Доведена здатність статинів при їх довготривалому застосуванні знижувати ризик виникнення нестабільної стенокардії, інфаркту міокарда, раптової коронарної смерті на 30-4.% (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, ASCOT-LLA) [12]. Використання максимальних доз статинів, згідно низки досліджень (REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006; SATURN, 2011), зумовлює виражене зниження рівня холестерину та ліпопротеїдів низької щільності, швидкий регрес атеросклеротичних бляшок, ремоделювання серця та судин [14]. Разом з тим, при призначенні статинів у частини пацієнтів спостерігається явище “трансамініту”, яке обумовлене ухиленням печінкових ферментів в кров [11]. Тому при наявності поєднаної патології необхідно враховувати можливість побічного впливу аторвастатину на функціональний стан печінки.

Мета дослідження

Вивчити зміни ліпідного спектру крові, рівня печінкових трансаміназ та швидкості метаболізму печінки у пацієнтів з ІХС, у поєднанні з

НАЖХП, при курсовому призначенні аторвастатину.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 25 пацієнтів з ІХС, у поєднанні з НАЖХП, що перебували на стаціонарному лікуванні з приводу загострення основного захворювання. Серед них 18 (72 %) чоловіків та 12 (28 %) жінок. Середній вік пацієнтів складав $64,2 \pm 0,8$ років. Діагноз ІХС встановлювали на підставі попередньо проведеної коронарографії, раніше перенесеного інфаркту міокарда чи позитивної проби під час тредміл-тесту.

Усім хворим проводили загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження (антропометрію, визначення ліпідного спектру крові та рівня печінкових трансаміназ, електрокардіографію, ехокардіографію, ультрасонографію внутрішніх органів, ^{13}C -метацетиновий дихальний тест).

Під час проведення антропометрії усім пацієнтам вимірювали зріст та масу тіла, вираховуючи індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле.

Для діагностики абдомінального типу ожиріння, згідно рекомендацій International Diabetes Federation (2005), вимірювали обвід талії (ОТ) на рівні пупка та проводили оцінку цього показника абдомінального ожиріння (окружність талії у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см).

Ліпідний спектр крові оцінювали за вмістом загального холестерину сироватки крові (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) та холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ). Активність АлАТ та АсАТ сироватки крові визначали за методом Райтмана-Френкеля із застосуванням набору “PLIVA-Lachema” (Чеська Республіка).

Ультрасонографію гепатобіліарної системи проводили натще на апараті Philips HDI – 1500 з датчиком для сканування із частотою 3,5 МГц. При цьому визначали розміри часток печінки, щільність її паренхіми, ступінь жирової інфільтрації, наявність фіброзу, діаметр ворітної вени (VP). Жирову інфільтрацію печінки діагностували за умови збільшення розмірів печінки, дифузного однорідного підвищення її ехогенності, наявності ефекту дистального затінення, розширенні діаметру ворітної вени.

Функціональний стан мікросомальних ензимних систем гепатоцитів визначали за допомогою ^{13}C -метацетинового дихального тесту, перорально призначаючи метацетин, помічений нерадіоактивним ізотопом вуглецю ^{13}C .

Ефективність призначеного лікування оцінювали після 12-тижневого застосування аторвастатину у дозі 20 мг 1 раз на добу. Таким чином, здійснювали порівняльний аналіз стану пацієнтів з ІХС, у поєднанні з НАЖХП до і через 3 місяці після лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми “Microsoft Excel” з використанням t-критерію

Ст'юдента та кореляційного аналізу Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

У всіх хворих відзначено вісцерально-абдомінальний тип відкладення жирової тканини. ІМТ коливався від 27,0 до 37,9, склавши в середньому $31,1 \pm 1,04$ кг/м². Згідно анамнестичних даних, у 80% випадків при амбулаторному зверненні ці пацієнти скаржилися на відчуття важкості в правому підребер'ї, загальну слабкість, іноді розпирання в епігастральній ділянці з іррадіацією в праве підребер'я, що об'єктивно

вказувало на можливий розвиток патології гепатобіліарної системи. При об'єктивному обстеженні у 75% випадків нижній край печінки виходив за межі реберної дуги.

За даними ехолокації внутрішніх органів виявлялась гепатомегалія різного ступеня. У 65% пацієнтів діагностували застій жовчі та перегин шийки жовчного міхура. Збільшення діаметру ворітної вени діагностували у 50% випадків. Гіперехогенність паренхіми печінки знаходили у 85% випадків (табл.1).

Табл. 1
Дані ультразвукового обстеження печінки

Ультразвукові критерії	Пацієнти даної групи n=25
розмір печінки, мм	156,4±1,2*
гіперехогенність тканини печінки	85%
діаметр портальної вени, мм	12,17±0,36*
наявність коллатералей	25%
застій жовчі та перегин шийки жовчного міхура	65%

Примітка: *–достовірно, n–кількість хворих у групі

Таким чином, у пацієнтів цієї групи, за даними анамнезу, об'єктивного обстеження та ультразвукографії внутрішніх органів, спостерігалися ознаки жирової інфільтрації печінки.

У всіх хворих з даною коморбідною патологією спостерігалася дисліпідемія, гіперхолестери-

немія, що супроводжувалася незначним підвищенням рівня АсАТ та пограничними значеннями АлАТ на тлі зменшення швидкості метаболізму печінки та кумулятивної дози ¹³С–метацетинового тесту на 40 і 120 хвилинах (табл.2).

Табл. 2
Показники ліпідного спектру крові, ¹³С–метацетинового тесту та печінкових амінотрансфераз у пацієнтів з ІХС, у поєднанні з НАЖХП (M±m)

Показники	До лікування n=25	Після лікування n=25	Ймовірність похибки, р
ЗХ, ммоль/л	6,08±0,13	4,84±0,2	<0,01
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,25±0,07	1,06±0,05	<0,01
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,89±0,15	3,12±0,22	<0,01
ТГ, ммоль/л	2,33±0,24	2,00±0,16	>0,05
АлАТ, мкмоль/л	0,72±0,05	0,56±0,03	<0,05
АсАТ, мкмоль/л	0,57±0,03	0,51±0,02	>0,05
Швидкість метаболізму печінки, (% ¹³ С/год)	15,08±0,61	18,03±1,26	<0,01
Кумулятивна доза на 40 хвилині, (% ¹³ С)	7,38±0,40	8,20±0,57	>0,05
Кумулятивна доза на 120 хвилині, (% ¹³ С)	13,27±0,67	16,05±1,12	<0,01

Примітки: n – кількість хворих у групі

Через 12 тижнів після призначення аторвастатину в комплексні терапії ІХС, стабільної стенокардії у поєднанні з НАЖХП в дозі 20 мг на добу відзначено суттєве покращення загального стану пацієнтів, що проявлялося не лише зменшенням кількості скарг з боку серцево-судинної системи, а й покращенням загального стану пацієнтів, що проявлялося зникненням відчуття важкості в правому підребер'ї та загальної слабкості.

Курсовий прийом аторвастатину на амбулаторному етапі лікування ІХС, стабільної стенокардії, у поєднанні з НАЖХП зумовив достовірне зменшення атерогенних фракцій ліпідного спектру крові. Середній вміст холестерину зменшився з $6,08 \pm 0,13$ ммоль/л до $4,84 \pm 0,2$ ммоль/л (p<0,01), а концентрація ХС ЛПНЩ впала з $3,89 \pm 0,15$ ммоль/л до $3,12 \pm 0,22$ ммоль/л. Разом з тим, аторвастатин незначно зменшував рівень тригліцеридів з $2,33 \pm 0,24$ ммоль/л до $2,00 \pm 0,16$

ммоль/л (p>0,05), що вірогідно обумовлено розвитком жирової інфільтрації печінки.

Аналіз розподілу рівнів печінкових трансаміназ виявив тенденцію до зниження АлАТ з $0,72 \pm 0,05$ ммоль/л до $0,56 \pm 0,03$ ммоль/л (p<0,05), тоді як середня концентрація АсАТ не змінилася (p>0,05) та утримувалась вище показників норми.

Найбільш інформативні результати були одержані за допомогою ¹³С–метацетинового дихального тесту. Швидкість метаболізму печінки до лікування аторвастатином була зниженою у всіх пацієнтів даної групи та коливалася від 10,2 до 17,2 (%¹³С/год), що було обумовлено різним ступенем жирової інфільтрації печінки. Аналогічні зміни спостерігалися при дослідженні кумулятивної дози на 40 хвилині, значення яких коливалися від 3,6 до 9,3 (%¹³С) і в середньому склали $7,38 \pm 0,40$ (%¹³С). Слід звернути увагу на неспівпадіння між низькою кумулятивною дозою

на 40 хвилині, яка в нормі повинна становити не менше 10,0 (%¹³C) та швидкістю метаболізму, що очевидно зумовлено зменшенням кількості функціонуючих гепатоцитів.

Швидкість метаболізму після лікування аторвастатином зросла з 15,08±0,61 (%¹³C/год) до 18,03±1,26 (p<0,05). Подібна тенденція виявлена при дослідженні показників кумулятивної дози на 120 хвилині, що проявлялося збільшенням цього показника з 13,27±0,67 (%¹³C) до 16,05±1,12 (%¹³C) (p<0,05). Разом з тим не відмічалось вірогідних змін кумулятивної дози на 40 хвилині (p>0,05). Даний факт, очевидно, пов'язаний з наявністю у третини пацієнтів важкої коморбідної патології (перенесений інфаркт міокарда, стентування) на тлі поєднання ІХС з вираженим ожирінням, що зумовлювало різке погіршення загального стану пацієнтів.

Висновки

1. Призначення аторвастатину пацієнтам з ІХС, у поєднанні з НАЖХП, в дозі 20 мг на добу покращувало загальний стан хворих без виражених змін функціонального стану печінки та призводило до достовірного зменшення рівнів проатерогенних фракцій ліпідного спектру крові.

2. Виявлені позитивні зміни показників ¹³C–метацетинового дихального тесту після курсового призначення аторвастатину, що проявлялось зростанням швидкості метаболізму та кумулятивної дози на 120 хвилині.

3. Перед курсовим призначенням аторвастатину слід враховувати вихідний рівень печінкових амінотрансфераз з метою запобігання порушення функціонального стану печінки.

Перспективи подальших розробок

Розробка критеріїв відбору пацієнтів з ІХС, у поєднанні з НАЖХП, для проведення їм статинотерапії, залежно від порушення функціонального стану печінки на основі показників ¹³C–метацетинового дихального тесту, даних ультрасонографії внутрішніх органів та рівня печінкових амінотрансфераз.

Література

1. Бабак О.Я. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Новости медицины и фармации. - 2012. - №8 (410) - С.10.
2. Горбась И.М. Многофакторная профилактика сердечно-сосудистых осложнений / И.М. Горбась, Е.И. Митченко, А.Э. Багрич // Здоров'я України. - 2007. - №22 (179). - С.12-14.
3. Долженко М.М. Неалкогольная жировая болезнь печени как новый фактор ризику ішемічної хвороби серця / М.М. Долженко, А.Я. Базилевич, Ю.В. Лимар [та ін.] // Ліки України. - 2011. - №8(154). - С.73-77.
4. Ефимов А.С. Дислипотеинемия и ее роль в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.С. Ефимов, Л.К. Соколова // Эндокринология. - 2013. - т.18, №3. - С.28-33.
5. Івачевська В.В. Оцінка якості життя пацієнтів із поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та стабільними формами ішемічної хвороби серця / В.В. Івачевська, І.В. Чопей // Гастроентерологія. - 2014. - №3(53). - С.35-37.
6. Мітченко О.І. Індекс лептин/адипонектин як новий додатковий сурогатний маркер атеросклеротичного ураження / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновська, [та ін.] // Український кардіологічний журнал. - 2012. - №2. - с.40-47.8

7. Фадєєнко Г.Д. Ранні ознаки атеросклерозу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / Г.Д. Фадєєнко, Т.А. Соломенцева, І.Є. Довганюк, К.А. Ситник // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - №4 (78). - С. 32-37.
8. Чернишов В.А. Взаємозв'язок дисліпідемії з іншими чинниками серцево-судинних захворювань у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / В.А. Чернишов, О.Г. Гапонова, Л.В. Богун // Український терапевтичний журнал. - 2010. - №3. - С.35-41
9. Area M. Treating statin-intolerant patients / M. Area, G. Pigna // Diabets Metab Syndr Obes. - 2011. - Vol.4. - P.155-66.
10. Athyros V.G. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis / V.G. Athyros, K. Tziomalos, T.D. Gossios [et al.] // Lancet. - 2010. - Vol.376(9756) - P.1916-1922.
11. Carmelo A.C. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy / A.C. Carmelo, M.P. Gaspare, A. Angela [et al.] // Amer. J. Epidemiol. - 2010. - Vol.171(11). - P.1195-1202
12. Gaspardone A. Atorvastatin: its clinical role in cerebrovascular prevention / A. Gaspardone, M. Area // Drugs. - 2007. - Vol.67, Suppl.1 - P.55-62.
13. Tarquini R. Non-alcoholic fatty liver disease: a new challenge for cardiologists / R. Tarquini, C. Lazzari, M. Boddy [et al.] // G. Ital. Cardiol. (Rome). - 2010. - Vol.11 (9). - P.660 - 669.
14. Nissen S.E. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi [et al.] // JAMA. - 2006. - Vol.295 (13). - P.583 - 584.

References

1. Babak O.Ja. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni i kardiovaskuljarnij risk: sovremennij vzgljad na problemu. Optimizacija terapii / O.Ja. Babak, E.V. Kolesnikova. // Novosti mediciny i farmacii. - 2012. - №8 (410) - S. 10.
2. Gorbas' I.M. Mnogofaktornaja profilaktika serdechno-sosudistyh oslozhenij / I.M. Gorbas', E.I. Mitchenko, A.Je. Bagrij // Zdorovja Ukraini. - 2007. - №22 (179). - С.12-14.
3. Dolzhenko M.M. Nealkogol'na zhirova hvoroba pechinki jak novij faktor riziku ishemichnoi hvorobi serca / M.M. Dolzhenko, A.Ja. Bazilevich, Ju.V. Limar [ta in.] // Liki Ukraini. - 2011. - №8(154). - S.73-77.
4. Efimov A.S. Dislipoproteinemija i ee rol' v razvitii i progressirovanii ishemicheskoi bolezni serca u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa / A.S. Efimov, L.K. Sokolova // Endokrinologija. - 2013. - t.18, №3. - S.28-33.
5. Ivachevs'ka V.V. Ocinka jakosti zhittja pacientiv iz poednanim perebigom nealkogol'noi zhirovoi hvorobi pechinki ta stabiilnimi formami ishemichnoi hvorobi serca / V.V. Ivachevs'ka, I.V. Chocej // Gastroenterologija. - 2014. - №3(53). - S.35-37.
6. Mitchenko O.I. Indeks leptin/adiponektin jak novij dodatkovij surogatnij marker aterosklerotichnogo urazhennja / O.I. Mitchenko, V.Ju. Romanov, K.O. Janovs'ka, [ta in.] // Ukrain's'kij kardiologichnij zhurnal. - 2012. - №2. - s.40-47.8
7. Fadeenko G.D. Ranni oznaki aterosklerozu u hvorih na nealkogol'nu zhirovu hvorobu pechinki / G.D. Fadeenko, T.A. Solomenceva, I.E. Dovganjuk, K.A. Sitnik // Suchasna gastroenterologija. - 2014. - №4 (78). - S. 32-37.
8. Chernishov V.A. Vzaemovz'jazok dislipidemii z inshimi chinnikami sercevo-sudinnih zahvorjuvan' u pacientiv z arterial'noju hipertenzieju / V.A. Chernishov, O.G. Gaponova, L.V. Bogun // Ukrain's'kij terapevtichnij zhurnal. - 2010. - №3. - S.35-41
9. Area M. Treating statin-intolerant patients / M. Area, G. Pigna // Diabets Metab Syndr Obes. - 2011. - Vol.4. - P.155-66.
10. Athyros V.G. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis / V.G. Athyros, K. Tziomalos, T.D. Gossios [et al.] // Lancet. - 2010. - Vol.376(9756) - P.1916-1922.
11. Carmelo A.C. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy / A.C. Carmelo, M.P. Gaspare, A. Angela [et al.] // Amer. J. Epidemiol. - 2010. - Vol.171(11). - P.1195-1202
12. Gaspardone A. Atorvastatin: its clinical role in cerebrovascular prevention / A. Gaspardone, M. Area // Drugs. - 2007. - Vol.67, Suppl.1 - P.55-62.
13. Tarquini R. Non-alcoholic fatty liver disease: a new challenge for cardiologists / R. Tarquini, C. Lazzari, M. Boddy [et al.] // G. Ital. Cardiol. (Rome). - 2010. - Vol.11 (9). - P.660 - 669.
14. Nissen S.E. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi [et al.] // JAMA. - 2006. - Vol.295 (13). - P.583 - 584.

Реферат

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Склярів Е.Я., Файнік А.Ф., Курляк Н.В.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аторвастатин, неалкогольная жировая болезнь печени, ¹³C-метацетиновый дыхательный тест, функциональное состояние печени

У больных с сердечно-сосудистой патологией, распространенным атеросклерозом и дислипидемией у 90% случаев определяют жировую инфильтрацию печени, что в дальнейшем обуславливает развитие стеатогепатита. Для нормализации липидного профиля рекомендуют статины, которые, кроме этого, показаны также и для лечения ИБС в соответствии с требованиями клинических протоколов. Использование максимальных доз статинов, согласно ряду исследований, обуславливает ярко выраженное снижение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, быстрый регресс атеросклеротических бляшек, ремоделирование сердца и сосудов. Вместе с тем при назначении статинов у части пациентов наблюдается явление “трансамината”, которое обусловлено выделением печеночных ферментов в кровь. Поэтому в случае сочетанной патологии необходимо учитывать возможность побочного влияния аторвастатина на функциональное состояние печени. Целью исследования было изучение изменений липидного спектра крови, уровня печеночных трансаминаз и скорости метаболизма печени у пациентов с ИБС, в сочетании с НАЖБП, при курсовом назначении аторвастатина. Материалы и методы. Обследовано 25 больных с ИБС, в сочетании с НАЖБП, которым проводили общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования (антропометрию, определение липидного спектра крови и уровня печеночных трансаминаз, электрокардиографию, эхокардиографию, ультрасонографию внутренних органов, ¹³C- метацетиновый дыхательный тест). Всем пациентам назначали аторвастатин в дозе 20 мг в сутки на протяжении 12 недель и осуществляли сравнительный анализ состояния пациентов с ИБС, в сочетании с НАЖБП, до и через 3 месяца после лечения. Результаты исследования. Курсовой прием аторвастатина на амбулаторном этапе лечения ИБС, стабильной стенокардии, в сочетании с НАЖБП обусловил достоверное уменьшение атерогенных фракций липидного спектра крови. Анализ распределения уровня печеночных трансаминаз показал снижение уровня АлАТ, в то время как средняя концентрация АсАТ не изменялась ($p > 0,05$) и удерживалась выше показателей нормы. После лечения аторвастатином наблюдалось достоверное повышение скорости метаболизма печени и ее кумулятивной дозы на 120 минуте и отсутствие достоверных изменений кумулятивной дозы на 40 минуте. Выводы. Назначение аторвастатина пациентам с ИБС, в сочетании с НАЖБП, в дозе 20 мг в сутки улучшало общее состояние больных и обеспечивало достоверное снижение уровня проатерогенных фракций липидного спектра крови и улучшение показателей ¹³C-метацетинового дыхательного теста. Перед курсовым назначением аторвастатина следует учитывать исходный уровень печеночных аминотрансфераз с целью предупреждения нарушений функционального состояния печени.

Summary

INFLUENCE OF ATORVASTATIN ON LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CONCOMITANT NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Sklyarov Ye.Ya., Faynik A.F., Kuryak N.V.

Key words: ischemic heart disease, atorvastatin, non-alcoholic fatty liver disease, ¹³C-methacetin breath test (MBT), liver function.

Introduction. Patients with cardiovascular disorders, atherosclerosis and dyslipoproteinaemia in 90% of cases are diagnosed to have fatty liver that consequently leads to the development of steatohepatitis. In order to normalize the lipid profile, statins are often prescribed that, in addition, are also recommended to include in the therapy of ischemic heart disease in accordance with current clinical protocols. According to some studies, statins taken in the maximum doses, cause a marked decrease in the level of cholesterol and low density lipoproteins, rapid regression of atherosclerotic plaques, and remodelling of the heart and vessels. However, the statin administration may be associated with such a phenomenon as transaminitis, which is caused by the release of liver enzymes into the blood. Therefore, in the case of comorbidity it is important to take into account the possible side effect of atorvastatin on the functional state of the liver. The aim of the study was to investigate the changes in blood lipid profile, liver transaminase levels and liver metabolism rate in patients with coronary artery disease, in combination with NAFLD in the course of treatment with atorvastatin. Materials and methods. The study involved 25 patients with coronary artery disease and concomitant NAFLD who underwent clinical, laboratory and instrumental studies (anthropometry, blood lipids and liver enzymes assessment, electrocardiography, echocardiography, ultrasonography of the internal organs, ¹³C-methacetin breath test). All patients received atorvastatin in a dose of 20 mg per day for 12 weeks. A comparative analysis of patients' condition was based on the findings obtained 3 months prior and after the course of treatment. Results. Taking atorvastatin along the out-patient course of treatment of coronary artery disease, stable angina, and concomitant NAFLD led to a significant decrease in atherogenic lipid fractions in the blood. Analysis of the hepatic transaminase distribution demonstrated a decrease of ALT levels, while the average concentration of AST did not change ($p > 0,05$) and held above normal. Having completed the

therapy with atorvastatin, we observed a significant increase in the rate of liver metabolism and its cumulative dose on 120th minute, and the absence of significant changes in a cumulative dose on the 40th minute. Conclusions. Atorvastatin in a dose of 20 mg per day improves the general condition of the patients and provided significant reduction in pro-atherogenic lipid fractions in the blood and improvement of 13C-methacetin breath test. Prior the administration of atorvastatin it is important to take into account initial liver transaminases in order to prevent impairment of the liver functioning.

УДК: 616.832.9-002.1-008.8-078:577.175.5

Сохань А.В.

УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА В СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МЕНИНГИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Харьковский национальный медицинский университет

В исследовании проведена оценка значения уровня кортизола в спинномозговой жидкости в ранней диагностике и прогнозе острых менингитов различной этиологии. Для этого были обследованы пациенты с менингококковыми, пневмококковыми, энтеровирусными, герпесвирусными менингитами и с менингизмом на фоне острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВИ). Показано значительное повышение показателей уровня кортизола в СМЖ при острых нейроинфекциях, что может быть использовано для дифференциальной диагностики, оценки степени тяжести и прогноза исходов заболевания.

Ключевые слова: нейроинфекция, менингит, кортизол, спинно-мозговая жидкость.

Инфекционные заболевания нервной системы являются не только жизнеугрожающими состояниями, но и имеют социальное значение, так как часто приводят к ограничению или утрате трудоспособности. Все острые нейроинфекции отличаются тяжестью течения, высокой летальностью (10 - 60%), частотой органического поражения нервной системы и последующей интеллектуальной или неврологической недостаточностью (в 20 - 40% случаев) даже в случае использования адекватной специфической терапии [1-4]. Исследования, проводимые в последние годы, показывают снижение смертности при острых нейроинфекциях в случае использования в остром периоде заболевания коротких курсов глюкокортикостероидов. Тем не менее, мало что известно об их уровнях и значимости у пациентов с острыми нейроинфекциями, в особенности в остром периоде заболевания.

В результате исследования патогенеза инфекционных поражений центральной нервной системы (ЦНС) доказано, что неблагоприятные исходы связаны не только с повреждающими факторами микроорганизма, но и с развитием иммунных реакций в мозге. Провоспалительные ответы играют важную роль в патогенезе острого инфекционного менингита, их модуляция может быть важным компонентом в управлении заболеванием [5-8]. В связи с наличием ряда морфофункциональных особенностей ЦНС, таких как наличие гематоэнцефалического барьера, отсутствие лимфатических сосудов и лимфатического дренажа, отсутствие большинства механизмов иммунологического контроля и др., патогенез нейроинфекционных поражений имеет значительные особенности, многие из которых до сих пор остаются не ясными. Хотя известно, что экзогенные кортикостероиды могут улучшить исход бактериального менингита,

меньше известно о роли важных эндогенных противовоспалительных медиаторов, таких как кортизол в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) в течении острых менингитов различной этиологии. Предполагается, что высокие уровни как кортизола, так и IL-10, наблюдаются в СМЖ у детей с бактериальным менингитом, что может подавлять интенсивность интратекального воспаления и ограничить его вредные эффекты [9-10]. Хотя кортизол имеет эффекты, подобные эффектам ИЛ-10, ни одно исследование этого гормона в СМЖ во время острого менингита у взрослых до сих пор не сообщалось в литературе. В то же время в ряде исследований доказаны наличие повышения уровней кортизола в сыворотке крови детей с бактериальными менингитами [10-13]. Кроме того, высокий уровень кортизола в сыворотке крови коррелирует с неблагоприятным исходом сепсиса [14-15].

Кортизол является жизненно важным для выживания хозяина во время стресса [16]. Доказано физиологическое повышение уровней кортизола в сыворотке крови как реакция на стресс различной этиологии, что связано с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Однако избыточное высвобождение или длительное воздействие высоких уровней кортизола может оказывать неблагоприятное влияние на ткани мозга, особенно в гиппокампе и лобной коре, где повышена концентрация кортикоидных рецепторов. Во время экспериментальных исследований на грызунах, показано, что кортизол снижает жизнеспособность нейронов при воздействии токсичных продуктов обмена, во время гипоксии, ишемии, гипогликемии, дефицита АТФ [17, 18]. Так же доказано, что разнообразие фармакологических эффектов глюкокортикоидов обуславливает не только их высокую терапевтическую