



УДК 616.37-002.2:616.12-008.64



ХРИСТИЧ Т.М.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ

Резюме. Мета дослідження. Оцінити значимість змін ліпідного спектра крові у хворих на хронічний панкреатит з ішемічною хворобою серця в патогенезі коморбідності даних захворювань і в динаміці лікування полікозанолом.

Матеріали і методи. Дослідження проведене серед 22 пацієнтів (із них 10 пацієнтів із хронічним панкреатитом та дисліпідемією і 12 хворих із коморбідністю хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця при синдромі ХСН I–II А-Б стадії II–III функціонального класу) і серед 10 практично здорових осіб. Чоловіків було 13, жінок — 9, віком від 31 до 69 років. Пацієнтам двох груп додатково до протокольного лікування призначали полікозанол по 10 мг 1 раз під час вечері, курсом до 3 місяців. Для вивчення особливостей ліпідного спектра крові визначали рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів (використовуючи реактиви фірми Lachema (Чехія), методом Златікс — Зака). Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності визначали за допомогою розрахункового методу за формулою Фрідевальда (Friedewald) з урахуванням того, що концентрація тригліцеридів не перевищувала 4,5 ммоль/л. Крім цього, визначали холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності та індекс атерогенності, використовуючи загальноприйняті розрахункові методи.

Результати. У хворих із поєднаним перебігом хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця в більшості випадків має місце вірогідне ($p < 0,05$) підвищення показників загального холестерину, ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, тригліцеридів. При аналізі типів дисліпідемій встановлено, що частіше зустрічалися IIa і IIb типи (22 і 25 % відповідно), але при коморбідності частіше виявлявся IIa і IV тип дисліпідемій. У динаміці тримісячного лікування полікозанолом у хворих на хронічний панкреатит вірогідно підвищувалися показники холестерину ліпопротеїдів високої щільності і знижувалися показники тригліцеридів, що свідчить про гіполіпідемічний ефект препарату і про можливість використання його в поєднанні зі статинами з метою зменшення ризику кардіоваскулярних подій.

Висновок. Коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця підвищує ризик прогресування дисліпідемії та атеросклерозу. Підтвердженням цього є підвищений індекс атерогенності у даній групі пацієнтів поряд із вираженістю порушень ліпідного спектра крові. Додаткове до курсового лікування призначення полікозанолу хворим із хронічним панкреатитом та дисліпідемією, а також у поєднанні з ішемічною хворобою серця сприяє зниженню і нормалізації деяких показників ліпідного спектра крові. Це дозволяє рекомендувати препарат для тривалого лікування даних груп пацієнтів, у тому числі в поєднанні зі статинотерапією.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, ліпідний спектр крові, полікозанол.

© Христич Т.М., 2014
© «Гастроентерологія», 2014
© Заславський О.Ю., 2014

Відомо, що атеросклероз і метаболічні порушення при ньому є суттєвими чинниками у патогенезі не тільки ішемічної хвороби серця (ІХС), але й хронічного панкреатиту (ХП). До таких відносять хронічно перебігаючий оксидативний стрес, підвищення продукції прозапальних цитокінів, гіперліпідемію, гіпертригліцеридемію, особливо постпрандіальну [14]. Важливим для розуміння патогенезу ХП й ускладнень атеросклерозу є той факт, що високий рівень тригліцеридів (ТГ) сприяє утворенню модифікованих багатих на тригліцериди ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), порушенню вуглеводного обміну та активації тромбоутворення [2]. Поєднання гіпертригліцеридемії зі зниженням рівня ЛПВЩ розглядається як предиктор хронічного панкреатиту, цукрового діабету (такий механізм більш значущий у жінок, ніж у чоловіків), а післяпрандіальна ліпідемія може бути провідною причиною розвитку атеросклерозу у хворих із нормальним рівнем ліпідів натще (таке можливе і за ХП). Їхня висока концентрація в крові після їди є навіть більш сильним предиктором серцево-судинних захворювань, ніж рівень тригліцеридів натще [20]. Отже, гіпертригліцеридемія виступає як спільний механізм формування жирової інфільтрації підшлункової залози (що може сприяти формуванню у подальшому стеатопанкреатиту, неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози поряд із неалкогольною хворобою печінки або самостійно) і розвитку судинного атеросклерозу за коморбідного перебігу ХП із ІХС, призводячи в низці випадків до виникнення цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

У патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів набуває значення обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот [11]. Вони утворюються внаслідок інтенсивного гідролізу тригліцеридів під впливом ліпази, ендотеліальної ліпопротеїліпази, що перетворюють його на гліцерин і жирні кислоти. Але в післяпрандіальний період, особливо при формуванні атеросклеротичних процесів, активність ендотеліальної ліпопротеїліпази знижується, що призводить до накопичення в крові ліпопротеїдів, збагачених тригліцеридами. Конкуренція за активність ендотеліальної ліпопротеїліпази підвищується за гіпертригліцеридемії натще. Таким чином, судинний ендотелій постійно контактує з ремувантами (часточки, що бідні на ТГ, багаті на холестерин) атерогенних ліпопротеїдів, вільними жирними кислотами, що підвищує оксидацію білків і пероксидацію ліпідів, пошкоджує структуру ліпідного шару клітинних мембран, індукує запальну малоінтенсивну генералізовану реакцію [22]. Перевантаження клітин підшлункової залози холестерином може викликати мітохондріальну дисфункцію і запустити процес апоптозу [18], що в кінцевому результаті призводить до фіброзування (як кінцевої стадії запального процесу, а при дисліпідемії — через ліпоїдоз, стеатоз підшлункової залози) [12].

Виділяють 5 класів ліпопротеїдів. Усі вони мають подібну структуру та складові (тригліцериди, нестерифікований холестерин, ефіри холестерину, фосфо-

ліпіди та апопротеїди). Аполіпопротеїди — це білкові компоненти ліпопротеїдів, і класифікуються вони за буквами алфавіту: А, В, С. Виділено понад 20 аполіпопротеїдів, визначено їхні можливості, мутації в структурних та регуляторних генах.

Відомо, що холестерин у плазмі крові має дві складові: екзогенний холестерин, що надходить із харчовими продуктами, та ендогенний — утворюваний в організмі. Питома вага екзогенного холестерину значно менша і становить приблизно 25–30 %, що обмежує корекцію гіперхолестеринемії за рахунок дієти [5].

Слід відмітити, що в організмі холестерин не перебуває у вільному стані. Він зв'язаний із білками і входить до складу ліпопротеїдів, що здійснюють транспорт холестерину з печінки до периферичних клітин (ліпопротеїди дуже низької щільності — ЛПДНЩ, а також ліпопротеїди низької щільності) та у зворотному напрямку — ліпопротеїди високої густини — ЛПВЩ.

Холестерин та тригліцериди, що входять до складу харчових продуктів, надходять до кишечника, де всмоктуються і стають складовою крупних ліпопротеїдових частинок — хіломікронів. Вони складаються на 90 % з ТГ, 5 % — це холестерин, 4 % — фосfolіпіди та 1 % — білки.

Головна функція хіломікронів — транспорт ТГ і холестерину через лімфу до плазми крові. У капілярах жирової та м'язової тканини хіломікрони під впливом ліпопротеїліпази гідролізуються з виділенням вільних жирних кислот та моногліцеридів і перетворюються у частинки, що є бідними на ТГ і багатими на холестерин (ремонтантні частинки). Чим більше таких частинок трансформуються в м'язах за умов активного фізичного навантаження чи в клітинах жирової (переважно абдомінальної) тканини, тим менше їх надійде до печінки і стане матеріалом для утворення атерогенних класів ліпопротеїдів. Залишки хіломікронів завдяки наявності в їх складі апо-Е визначаються відповідними рецепторами печінки, захоплюються та надходять до неї [1]. Отже, при коморбідності ХП із ІХС не можна не враховувати функціональний стан печінки, від діяльності якої залежить вуглеводний, жировий обмін та ендокринний статус.

Подальший транспорт холестерину здійснюється в складі ЛПДНЩ. На відміну від хіломікронів, що переносять екзогенні ТГ, ЛПДНЩ є головною транспортною формою ендогенних тригліцеридів. ЛПДНЩ формуються в печінці та складаються переважно з ТГ (65 %). У капілярах жирової та м'язової тканини ЛПДНЩ під впливом ліпопротеїліпази гідролізуються з утворенням ТГ і відщепленням жирних кислот. Унаслідок у ЛПДНЩ зменшується вміст ТГ і збільшується питома вага етерифікованого холестерину, що сприяє їхньому перетворенню в ліпопротеїди проміжної щільності (ЛППЩ). Вони частково катаболізуються в печінці шляхом рецепторопосередкованого ендцитозу і частково — за допомогою печінкової ліпази, втрачають більшу частку ТГ та перетворюються на ЛПНЩ. Серед усіх класів ліпопротеїдів ЛПНЩ містять найбільшу кількість холестерину (70 %), і саме їм відводять провідну роль у транспорті холестерину з печінки до периферичних клітин. Тому цей клас розгля-

дають як найбільш атерогенний, а за рівнем холестерину ЛПНЩ визначають ризик розвитку атеросклерозу та оцінюють ефективність гіполіпідемічної терапії [3].

Надходження холестерину до клітин печінки забезпечується наявністю на мембрані клітин специфічних рецепторів, які розпізнають білки, що входять до складу ЛПНЩ (апо-В і апо-Е). Після зв'язування з рецепторами ЛПНЩ шляхом ендцитозу надходять до клітин, де відбувається деградація захоплених ліпопротеїдових частинок у лізосомальному апараті. У лізосомах з ЛПНЩ виділяється вільний холестерин, що за механізмом зворотного зв'язку є інгібітором ендогенного синтезу холестерину.

Зворотний транспорт із периферичних клітин до печінки здійснюється ЛПВЩ, склад яких суттєво відрізняється від ліпопротеїдів низької щільності складом апобілків. ЛПВЩ вміщують білкові частки (Апо-А-I та апо-А-II), 30 % фосfolіпідів, 18 % холестерину. Активність зворотного транспорту холестерину залежить від кількості ЛПВЩ, рецепторів до Апо-А-I та їх ідентифікації. Навантажені холестерином ЛПВЩ розглядаються як незалежний фактор ризику атеросклерозу, саме співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ визначає ризик розвитку захворювання [13].

Крім того, відомим фактом є властивість ліпопротеїдів низької щільності знижувати продукцію інсуліну бета-клітинами підшлункової залози (ПЗ) (як прояв ліпотоксичності), і властивість аполіпопротеїду В діяти контрінсулярно, конкуруючи з інсуліном за специфічні рецептори. З урахуванням отриманих даних поєднання ІХС із ХП має взаємообтяжливий перебіг завдяки деяким ланкам спільного патогенезу (дисліпідемії, особливо гіпертригліцеридемії, інсулінорезистентності, персистенню хронічної генералізованої малоінтенсивної запальної реакції, ендотеліальної дисфункції), що зумовлює клінічну картину, перебіг і прогноз захворювань і представляє клінічний інтерес, особливо при хронічній серцевій недостатності, що є прогностично несприятливим ускладненням захворювань серцево-судинної системи, а за коморбідності з ХП — його перебігу.

Медикаментозна корекція порушень ліпідного обміну для зниження ризику серцево-судинних захворювань та їх ускладнень (з урахуванням результатів крупних досліджень) зводиться до призначення статинів із метою зменшення вмісту в крові холестерину ЛПНЩ [9, 10]. Але незалежно від агресивного зниження ХС ЛПНЩ, що досягається за допомогою статинів, у 66,7 % хворих все ж відбуваються повторні серцево-судинні події (незалежно від дозування статинів). Вони також виникали незалежно від показників, яких досягали на статинотерапії, оскільки ця група фармакологічних засобів не має значного впливу на показники ТГ (при гіпертригліцеридемії), ремнантних ліпопротеїдів, що циркулюють у крові [17], та суттєво не впливає на атеросклеротичні зміни артеріальної стінки, швидкість затримки в ній ліпопротеїдів, прогресування ендотеліальної дисфункції, зниження серцево-судинної смертності. Вірогідна відмінність зафіксована лише щодо зниження частоти госпіталізацій із приводу серцево-судинних подій. Крім того, при їх застосуванні під-

вищуються показники печінкових ферментів і ефекти рабдоміолізу, виявлена неоднаковість клінічної ефективності та безпеки застосування для різних статинів. У 2011 році Управління по контролю якості продуктів і ліків США (FDA) рекомендувало з обережністю призначати симвастатин у дозі 80 мг на добу, зважаючи на ризик розвитку міопатій і рабдоміолізу. До того ж в останні роки активно обговорюється питання впливу статинів на вуглеводний обмін, що раніше в пацієнтів не був порушеним. У 2010 році опублікована стаття К. Koh та ін. [19], де показано, що аторвастатин у дозі 10, 20, 40 і 80 мг вірогідно зменшував показники ХС ЛПНЩ (39, 47, 52 і 56 % відповідно), рівень аполіпопротеїду В (33, 37, 42 і 46 % відповідно) після 2 місяців лікування порівняно з вихідними даними (для всіх $p < 0,001$). Тим не менш аторвастатин у дозі 10, 20, 40 і 80 мг вірогідно підвищував рівень інсуліну натще (у середньому на 25, 42, 31 і 45 % відповідно) і рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) на 2, 5, 5 і 5 % при порівнянні з вихідними даними (для всіх $p < 0,05$). Препарат у дозі 10, 20, 40 і 80 мг зменшував чутливість тканин до інсуліну (на 1, 3, 3 і 4 % відповідно). Результати канадського популяційного дослідження з вивчення ризику виникнення ЦД серед пацієнтів, яких вперше лікували статинами з серпня 1997 до 31 березня 2010 року (А.А. Carter та ін.), опубліковані в травні 2013 р. в *British Medical Journal* (2013, Vol. 346), показали, що ризик ЦД виникав при використанні аторвастатину (1,22; 95% ДІ 1,15–1,29), розувастатину (1,18; 95% ДІ 1,10–1,26) і симвастатину (1,10; 95% ДІ 1,04–1,17). Абсолютний ризик розвитку ЦД склав 31 і 34 випадки на 10 000 пацієнтів, нижчим він був для симвастатину (26 випадків на 10 000 пацієнтів на рік) у порівнянні з правастатином (23 випадки). Це сприяло висновку про високий ризик виникнення ЦД при застосуванні статинів у лікуванні дисліпідемій (особливо аторвастатину і симвастатину), про необхідність прискіпливо ставитися до їх призначення особам похилого віку, жінкам із високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу. Ускладнює лікування таких хворих довготривалий термін (1–2 роки), за який можна отримати клінічний ефект щодо уповільнення прогресування атеросклеротичних ускладнень [8].

Але немає таких ліків, що приносили б тільки користь здоров'ю, не викликаючи додаткових ризиків. Тому співвідношення ризику і позитивних результатів кожного препарату постійно переглядається при накопиченні нових даних.

Як показали результати опитування, причинами відмови пацієнтів від лікування статинами є негативний вплив на функцію печінки, що проявляється підвищенням показників трансаміназ у 2,0–2,5 рази; неможливість приймати алкоголь; висока ціна; небажання використовувати препарати синтетичного походження; відсутність досягнення цільових показників ліпідного профілю навіть при повному дотриманні режиму прийому препарату [6]. За таких умов, мабуть, стратегічно вірним є пошук нових фітопрепаратів, що були б здатні паралельно зі статинами впливати на корекцію гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії з метою як лікування, так і профілактики серцево-судинних захворю-

вань, їх прогресування та появи ускладнень, особливо за коморбідності захворювань. На сучасному етапі препарати рослинного походження займають відповідну нішу серед медикаментозних засобів, що в першу чергу пояснюється безпечністю використання, позитивним впливом на тонус серцево-судинної системи і разом із корекцією модифікованих факторів ризику (способу життя) можуть діяти відповідно до ефекту медикаментозного лікування.

В Україні з'явився новий фітопрепарат, що поліпшує ліпідний спектр крові, — полікозанол. Це запатентований продукт, який містить природну суміш вищих первинних аліфатичних спиртів, що виділені й очищені з воскової маси цукрової тростини (*Saccharum officinarum*, L.). До його складу входять 1-октакозанол, 1-дитриаконтанол, 1-триаконтанол, 1-тетракозанол, 1-тетраатриаконтанол, 1-гексакозанол, 1-гептакозанол і 1-нонакозанол. Уміст кожного компоненту в полікозанолі в кожній партії стандартизовано в вузькому діапазоні і є стабільним при зберіганні. Таблетка покрита оболонкою, містить 10 мг полікозанолу. За призначенням він є допоміжним засобом, який додається до рекомендацій про харчування і здоровий спосіб життя, що сприятиме зниженню загального холестерину та рівня ХС ЛПНЩ. Важливим для використання за коморбідного перебігу ХП із ІХС є його ефект при гіперхолестеринемії II типу, включаючи підтип Іа (характерним є підвищення ЗХС та ХС ЛПНЩ) і підтип Ів (комбінована гіперхолестеринемія, для якої характерне підвищення ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ), що супроводжують ІХС і ХП. Полікозанол ефективний, безпечний і легко переноситься хворими з гіперхолестеринемією II типу та пацієнтами з вторинною гіперхолестеринемією, що виникає внаслідок ЦД або нефротичного синдрому, які вважаються факторами ризику кардіоваскулярних подій. Препарат також може використовуватись як альтернатива аспірину (за необхідності), тобто як антитромбоцитарний засіб. Він впливає на синтез простагландину, знижує рівень тромбоксану А₂, підвищуючи рівень простагліну, тим самим запобігаючи агрегаційним процесам.

Рекомендується починати лікування з дози 10 мг 1 раз на добу під час вечері, оскільки біосинтез холестерину активується вночі. За необхідності дозу можна подвоїти через 2 місяці до 20 мг/добу (залежно від рівня холестерину, що перевіряється кожні 8 тижнів). Курс лікування від 6 місяців і більше. Лікування в дозі 10 мг знижує рівень ХС ЛПНЩ на 20–25 % впродовж перших 6 місяців, при дозуванні 20 мг — на 25–30 %, значно поліпшується показник співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ. Це засвідчує дозозалежний ефект препарату [20].

Доказова база ефективності застосування полікозанолу достатня (за участі близько 30 000 пацієнтів). Клінічні дослідження включали короткотривалі й довготривалі рандомізовані плацебо-контрольовані й порівняльні дослідження ефективності препарату зі статинами (ловастатин, правастатин і симвастатин), фібратами (безафібрат і гемфіброзил), аципімоксом і пробуколом. Результати показали, що 10 мг полікозанолу за ефективністю еквівалентні 20 мг ловастатину, 10 мг правастатину і 10 мг симвастатину, і до того ж полікозанол значніше підвищував показники ХС ЛПВЩ (на 17 %),

не мав такої кількості побічних ефектів, як статини [15], особливо гепатотоксичної дії, тоді як ловастатин і правастатин значно підвищували рівень трансаміназ і креатинфосфокінази. При порівняльному дослідженні дії полікозанолу і симвастатину у дозі 10 мг/добу впродовж 8 тижнів у пацієнтів із гіперхолестеринемією II типу [21] і супутнім ЦД 2-го типу полікозанол порівняно з симвастатином значно підвищував ХС ЛПВЩ і не мав побічної дії. У дослідженні, що було проведене А.А. Сергієнко зі співавт. (2013 р.), встановлено, що ефективність полікозанолу (20 мг/добу впродовж 3 місяців) у лікуванні дисліпидемії, корекції інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з такою ж дозою симвастатину. Отже, полікозанол має дозозалежний вплив на рівень ХС ЛПВЩ, у той час як тригліцериди знижуються незалежно від дозування препарату.

Слід відзначити, що полікозанол знижує рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, подавляючи його синтез у момент між утворенням ацетату і мевалонату, не подавляючи ГМГ-КоА-редуктазу, значно підвищуючи рецепторзалежний процесінг ЛПНЩ, що підтверджується поглинанням їх гепатоцитами і стимуляцією їхнього катаболізму. Тобто полікозанол знижує рівень холестерину не тільки в крові, але й у таких тканинах, як печінка, серце і жирова тканина, маючи антиоксидантну дію. Крім того, він попереджує потовщення інтими судин, проліферацію гладких м'язів і утворення атеросклеротичних змін та тромбоз.

Виходячи з вищезазначеного, представляло інтерес визначити стан показників ліпідограми у хворих за коморбідного перебігу хронічного панкреатиту з ІХС та роль полікозанолу (фітостатину) в корекції дисліпидемії у хворих на хронічний панкреатит із ІХС.

Мета дослідження: дослідити зміни ліпідограми у хворих на хронічний панкреатит з ІХС, у тому числі в динаміці лікування полікозанолом.

Матеріали і методи

Дослідження проведені серед 22 пацієнтів, які були розподілені на відповідні групи. Групу практично здорових (ПЗО) склали 10 осіб (чоловіків — 5 (50 %), жінок — 5 (50 %)). Першу групу склали 10 хворих на ХП із дисліпидемією (чоловіків — 7 (70,0 %), жінок — 3 (30,0 %)). Другу групу склали 12 хворих на ХП із ІХС (чоловіків — 6 (54,5 %), жінок — 6 (45,5 %)). Вік пацієнтів коливався в межах від 31 до 69 років. Обстежені рандомізовані за віком, статтю і тривалістю захворювань.

Діагноз ХП встановлювали згідно з «Клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит», Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271. Діагноз ІХС виставляли згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «кардіологія». Клінічний діагноз обґрунтовували на підставі результатів клініко-інструментального обстеження з проведенням загальних клінічних досліджень, електрокардіографії, ехокардіографії, рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

Критеріями включення були характерні для хронічного панкреатиту довготривале тютюнокуріння,

зловживання алкоголем, абдомінальний больовий синдром, періодичні диспептичні розлади — нудота, відчуття дискомфорту, важкості, розпирання у верхній частині живота, епігастральній ділянці, хронічний пронос або запор, чергування проносів із запорами тощо; підтвердження морфологічних змін структури ПЗ, встановленої за показниками ультрасонографічних досліджень, а також порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ; наявність інформованої згоди хворого на участь у дослідженні. Критеріями включення у дослідження хворих із ІХС, стабільною стенокардією напруги I–II ФК, ХСН II А-Б, ФК II-III (НУНА) були: компенсована ХСН I або II ФК; відсутність нападів стенокардії протягом 3 міс.; регулярний прийом інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів до ангіотензину II, β -блокаторів, статинів і антитромбоцитарних препаратів протягом 3 міс.; синусові аритмії, порушення збудливості міокарда; підписана інформована згода пацієнта.

Критерії виключення були наступними: хворі з онкологічними захворюваннями, у тому числі раком ПЗ; особи, що перенесли гострий панкреатит, загострення/декомпенсацію хронічного захворювання або оперативне втручання впродовж останніх 4 тижнів; особи, які зловживали наркотиками в анамнезі; відмова хворого брати участь у дослідженні. Критеріями виключення також були ХСН неішемічної етіології (кардіоміопатії; ревматизм, легеневе серце тощо); стенокардія напруги, що вимагає прийому нітрогліцерину або нітратів подовженої дії; перенесений гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 міс.; інші тяжкі супутні захворювання серцево-судинної системи в стані декомпенсації; інсульт або транзиторна ішемічна атака давністю менше 6 міс., бронхіальна астма, онкологічні та хронічні інфекційні хвороби, хронічне захворювання нирок та/або швидкість клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв, інсулінозалежний цукровий діабет, дисфункція щитоподібної залози, а також виражена патологія опорно-рухового апарату, через наявність якої неможливо виконати тест із 6-хвилинною ходьбою; відмова хворого брати участь у дослідженні.

Хворі на ХП за коморбідного перебігу з ІХС отримували відповідне лікування, що не змінювалось, а додатково призначали полікозанол (фітостатин) у дозі 10 мг 1 раз/добу під час вечері. До курсового лікування хворих на ХП із дисліпідемією додатково призначали полікозанол за такою ж схемою. Відповідно до Рекомендацій з діагностики, профілактики й лікування дисліпідемій Української асоціації кардіологів (2011) рекомендувалася гіполіпідемічна дієта і модифікація способу життя. Курс лікування продовжувався 3 місяці.

У динаміці лікування досліджували ліпідний спектр плазми крові, рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ (визначали фотокolorиметричним способом за допомогою реактивів фірми Lachema (Чехія) методом Златікс — Зака). Рівень холестерину ЛПНЩ визначався розрахунковим методом за формулою Фрідевальда (Friedewald): $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,2)$ (ммоль/л), за умови, що концентрація ТГ не перевищує 4,5 ммоль/л; визначення

ХС ЛПДНЩ проводили розрахунковим способом, використовуючи формулу: $ХС\ ЛПДНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПНЩ + ХС\ ЛПВЩ)$. Індекс атерогенності (ІА) вираховували за формулою: $ІА = (ЗХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$.

Статистичну обробку отриманих даних виконували на персональному комп'ютері ViewSonic із використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel та за допомогою комп'ютерних програм BioStat, Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft Inc., США). Вираховували середню арифметичну величину (М), її помилку (m), критерій Стюдента (t), можливість (p) із забезпеченням вірогідності не менше 95 %.

Результати досліджень та їх обговорення

У групі хворих на ХП із дисліпідемією встановлено переважання I–II ст. ожиріння та біліарної патології. Середній показник ІМТ у групі хворих становив $(27,28 \pm 0,67)$ кг/м², а в групі за коморбідного перебігу — $(28,24 \pm 1,01)$ кг/м².

У групах хворих, які обстежувалися, було виявлено вірогідне підвищення показників загальних ліпідів і ЗХС плазми крові, ТГ і зниження показників ХС ЛПВЩ, що відображено в табл. 1.

До призначення фітостатину у всіх хворих були (вірогідно $p < 0,05$) підвищеними ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і ТГ (рис. 1).

Рівень ХС ЛПВЩ як антиатерогенного фактора плазми крові був вірогідно знижений в обох групах хворих (відносно показника групи практично здорових), що може не тільки засвідчувати вираженість атеросклеротичних змін, але й підкреслювати значення такої етіопатогенетичної ланки розвитку хронічного панкреатиту, як гіпертригліцеридемія, особливо за ліпогенного ХП у цієї групи хворих [7]. Такі зміни, як відомо, підвищують ризик розвитку атеросклерозу і можливість його ускладнень, у тому числі в групі хворих за поєднаного перебігу з ХП [4]. Підтвердженням такого припущення є підвищений індекс атерогенності в обстежених хворих за коморбідного перебігу хронічного панкреатиту та ІХС.

При аналізі типів дисліпідемій було встановлено, що частіше зустрічалися IIa і IIb типи дисліпідемій (22 і 25 % відповідно), але за коморбідності з ІХС реєстрували дисліпідемії IIa і IV типу, що засвідчувало ймовірність атеросклеротичних змін у судинах, у тому числі у хворих на ХП.

Аналізуючи отримані дані щодо впливу 3-місячного лікування полікозанолом на показники ліпідограми (рис. 2), можна сказати, що у хворих на ХП вірогідно підвищилися показники ХС ЛПВЩ і вірогідно знизилися показники ТГ, що дозволяє говорити про достатню гіполіпідемічну ефективність, яка може бути профілактикою розвитку ХП (тригліцеридного за етіологією) та агресивного розвитку атеросклерозу, що довгий час клінічно не проявляється у таких хворих.

Зниження гіпертригліцеридемії на момент завершення лікування підкреслює значимість полікозанолу як рослинного препарату, що може бути рекомендований і для лікування, і для профілактики атерогенних дисліпідемій. Значний гіпохолестеринемічний ефект

Таблиця 1 — Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на хронічний панкреатит із дисліпідемією і на ХП із ІХС, у тому числі в динаміці лікування полікозанолом

Показник	Хворі на ХП (n = 10)			Хворі на ХП із ІХС (n = 11)			Практично здорові (n = 10)
	до лікув.	після лікув.	Δ, %	до лікув.	після лікув.	Δ, %	
Загальний ХС, ммоль/л	6,46 ± 0,22*	5,32 ± 1,49	-18	7,32 ± 0,15*	5,80 ± 0,22**	-21	4,8 ± 0,8
ТГ, ммоль/л	2,37 ± 0,16*	2,09 ± 0,69**	-12	2,53 ± 0,20*	2,06 ± 0,14**	-19	1,43 ± 0,40
ЛПНЩ, ммоль/л	4,32 ± 0,40*	3,18 ± 0,30	-26	5,14 ± 0,30*	3,68 ± 0,2**	-28	2,81 ± 0,29
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,08 ± 0,14*	0,95 ± 0,14	-12	1,15 ± 0,11*	0,94 ± 0,12	-19	0,65 ± 0,06
ЛПВЩ, ммоль/л	1,06 ± 0,20*	1,19 ± 0,29**	12	1,03 ± 0,18	1,18 ± 0,09**	15	1,34 ± 0,07
ІА	5,09	3,47	-32 %	6,11	3,92	-36 %	2,58

Примітки: * — показники хворих відносно практично здорових відрізняються вірогідно (p < 0,05);

** — вірогідність відмінності (p < 0,05) порівняно з показниками хворих після лікування;

Δ, % (дельта, %) — відсоток приросту або зменшення вмісту ліпідів у динаміці лікування полікозанолом.

встановлено і в групі хворих за коморбідного перебігу з ІХС (рис. 3), де лікування полікозанолом проводили в комбінації із статинами у стартових дозах (аторвастатином або розувастатином).

Тим не менш за 3 місяці лікування в більшості пацієнтів не вдалося досягнути цільових значень показників ліпідного спектра крові, що підкреслює необхідність подальшого лікування 6–12 місяців і більше, як вказують літературні джерела.

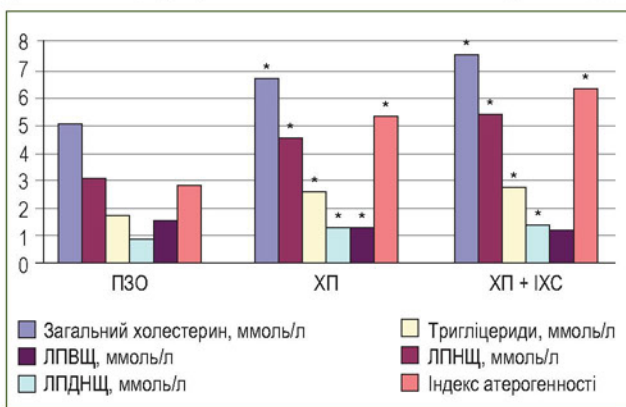
Отже, полікозанол (фітостатин) є сумішшю жирних спиртів, що виділена з воскової маси цукрової тростини, і має гіполіпідемічну дію, підвищуючи рівень ХС ЛПВЩ, захищаючи ХС ЛПНЩ від руйнування при впливі вільних радикалів, знижуючи гіпертригліцеридемію, пригнічуючи надлишкову агрегацію тромбоцитів, поліпшуючи ефективність статинотерапії при комбінованому застосуванні. У цій ситуації слід акцентувати увагу на тому, що неможливим і категорично неправильним є лікування дисліпідемії за типом курсової терапії, тобто 2–3 місяці лікуємо, місяць відпочиваємо. Для досягнення прогностично значущих змін ліпідного спектра слід надавати перевагу довготривалому (6–12 місяців) призначенню невисоких стартових доз

гіполіпідемічних препаратів (10 або 20 мг на добу) щодоби у комбінації з полікозанолом. Це водночас має більш значний вплив на показники ліпідного спектра, але не буде пов'язаним із проявами побічних ефектів, що характерні для статинотерапії у високих дозах.

Призначення полікозанолу в комбінації зі статинами у стартових дозах дає можливість досягти більш широкого та значущого впливу на всі ланки порушеного ліпідного спектра (гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, знижений рівень ХС ЛПВЩ), що був би неможливим при ізольованому призначенні лише статинів. Це є найбільш важливим саме за умови коморбідного перебігу захворювань та надає можливість рекомендувати його застосування не тільки при супутньому цукровому діабеті та метаболічному синдромі, але й при коморбідному перебігу ХП із ІХС, а також у пацієнтів із порушенням функцій печінки за хронічної серцевої недостатності та при хронічному панкреатиті із гіпертригліцеридемією, без ризику виникнення побічних ефектів.

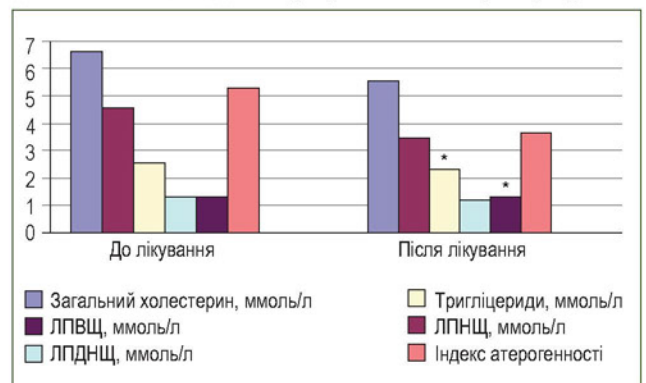
Висновки

1. Полікозанол у комплексному лікуванні хворих із ХП у поєднанні з гіперліпідемією та ішемічною хворобою серця сприяє поліпшенню показників ХС ЛПВЩ, ТГ і атерогенного індексу, що дозволяє говорити про достатню гіполіпідемічну ефективність препарату.

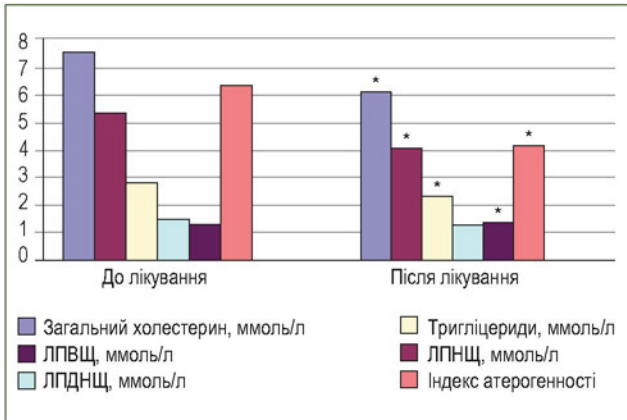


Примітка. * — вірогідність відмінності (p < 0,05) порівняно з показниками практично здорових осіб.

Рисунки 1 — Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на хронічний панкреатит із дисліпідемією і на ХП із ІХС



Примітка. * — вірогідність відмінності (p < 0,05) порівняно з показниками хворих після лікування. **Рисунки 2 — Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на хронічний панкреатит в динаміці лікування полікозанолом**



Примітка. * — вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показниками хворих після лікування.
Рисунок 3 — Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на ХП із ІХС в динаміці лікування полікозанолом

2. За коморбідного перебігу ХП із ІХС препарат у комбінації зі статинами в стартових дозах покращує показники ліпідного спектра плазми крові при лікуванні впродовж 3 місяців.

3. Хворим на хронічний панкреатит у поєднанні з гіперліпідемією, а також за коморбідності з ІХС з метою поліпшення холестеринового обміну рекомендується призначати полікозанол упродовж 3 місяців по 10 мг 1 раз на добу під час вечері, оскільки холестерин виробляється вночі.

Список літератури

- Амосова Е.Н. Клиническая кардиология: В 2 т. / Е.Н. Амосова. — К., 1998. — 497 с.
- Бондарчук О.Н. Течение и лечение ишемической болезни сердца при сопутствующем хроническом панкреатите: Автореферат дис... канд. мед. наук. — К., 2005. — 20 с.
- Ивашкин В.Т. Лечение хронического панкреатита / В.Т. Ивашкин, Г.А. Минасян // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — № 4. — С. 10-17.
- Кендзерська Т.Б. Патогенетична роль підшлункової залози в розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому. Ч.2. Абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, АГ, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія / Т.Б. Кендзерська, Т.М. Христинич // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 2. — С. 85-92.
- Колкина В.Я. Гиперлипидемия и острый панкреатит / В.Я. Колкина // Вестник клуба панкреатологов. — 2009. — № 3 (4). — С. 24-26.
- Митченко О.И. Возможность оптимизации стандартной гиполлипидемической терапии у пациентов с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом / О.И. Митченко, В.Ю. Романов // Здоров'я України. — 2012. — № 2. — С. 2-3.
- Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий пожилых больных ИБС и холестерозом желчного пузыря / О.Н. Овсянникова, Л.А. Звенигородская, А.А. Ильченко [и др.] // Клини. геронтология. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 12-15.
- Порівняльний аналіз ефективності полікозанолу та симвастатину в корекції порушень ліпідного обміну, параметрів інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет

2-го типу з дисліпопротеїдемією / О.О. Сергієнко, В.О. Сергієнко, М.Є. Гоцько [та ін.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2013. — № 2 (43). — С. 21-29.

9. Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом по лечению дислипидемий. Ч. 1. // Укр. тер. журн. — 2011. — № 4. — С. 5-17.

10. Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом по лечению дислипидемий. Ч. 4. // Укр. тер. журн. — 2013. — № 2. — С. 12-23.

11. Христинич Т.Н. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца / Т.Н. Христинич, Т.Б. Кендзерская, М.В. Дяк // Гастроэнтерология: міжвідомчий збірник. — 2004. — Вып. 35. — С. 374-380.

12. Христинич Т.М. Патогенетична роль підшлункової залози в розвитку і прогресуванні метаболічного синдрому. Ч. 1. Інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, дисліпопротеїдемія, активація вільнорадикального окислення / Т.М. Христинич, Т.Б. Кендзерська // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 1 (3). — С. 20-27.

13. Целуйко В.И. Курс лекций по клинической кардиологии. — Х.: Гриф, 2004. — 573 с.

14. Чернышов В.А. Постпщевая липидемия и воспаление: взаимосвязь с образом жизни и метаболическим синдромом / В.А. Чернышов, Л.В. Бозун // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 2 (70). — С. 130-137.

15. Effects of addition of policosanol to omega-3 fatty acid therapy on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolaemia / G. Castano, L. Fernandez, R. Mas [et al.] // Drugs. — 2005. — Vol. 6, № 4. — P. 207-219.

16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J. Blackwell L. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // Lancet. — 2012. — Vol. 380 (9841). — P. 581-590.

17. Cromwell W.C. Low-density lipoprotein and apolipoprotein B: clinical use patients with coronary heart disease / W.C. Cromwell, T.A. Barringer // Curr. Cardiol. Resp. — 2009. — Vol. 5. — P. 338-367.

18. Johansen C.T. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes / C.T. Johansen, R.A. Hegele // Curr. Opin. Lipidol. — 2011. — Vol. 22. — P. 247-253.

19. Аторвастатин приводит к развитию инсулинорезистентности и увеличивает гликемию у пациентов с гиперхолестеринемией / K. Koh, M. Quon, S. Han, Y. Lee, S. Kim // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 55. — P. 1209-1216.

20. Policosanols as nutraceuticals: fact or fiction / C.P. Marinangeli, P.J. Jones, A.N. Kassis, M.N. Eskin // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 2010. — Vol. 50, № 3. — P. 259-267.

21. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events / S. Mora, N. Rifai, J.E. Buring, P.M. Ridker // Circulation. — 2008. — Vol. 118, № 10. — P. 993-1001.

22. Musa-Veloso K. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid dose-dependently reduce fasting serum triglycerides / K. Musa-Veloso, M.A. Binns, A.C. Kocenas // Nutr. Rev. — 2010. — Vol. 68. — P. 155-167.

Отримано 08.06.14 ■

Христинич Т.Н.

Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ И КОМОРБИДНОСТИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Резюме. Цель исследования. Оценить значимость изменений липидного спектра крови у больных хроническим панкреатитом с ишемической болезнью сердца в патогенезе коморбидности данных заболеваний и в динамике лечения поликозанолом.

Материалы и методы. Исследование проведено среди 22 пациентов (из них 10 пациентов с хроническим панкреатитом и дислипидемией и 12 больных с коморбидностью хронического панкреатита и ишемической болезни сердца при синдроме ХСН I–II A–B стадии II–III функционального класса) и среди 10 практически здоровых лиц. Мужчин было 13, женщин — 9, в возрасте от 31 до 69 лет. Пациентам двух групп дополнительно к протокольному лечению назначали поликозанол по 10 мг 1 раз во время ужина, курсом до 3 месяцев. Для изучения особенностей липидного спектра крови определяли уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов (используя реактивы фирмы Lachema (Чехия), методом Златикс — Зака). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности определяли с помощью расчетного метода по формуле Фридевальда (Friedewald) с учетом того, что концентрация триглицеридов не превышала 4,5 ммоль/л. Кроме этого, определяли холестерин липопротеидов очень низкой плотности и индекс атерогенности, используя общепринятые расчетные методы.

Результаты. У больных с сочетанным течением хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца в большинст-

ве случаев имеет место достоверное ($p < 0,05$) повышение показателей общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов. При анализе типов дислипидемий установлено, что чаще встречались IIa и IIb типы (22 и 25 % соответственно), но при коморбидности чаще выявлялся IIa и IV тип дислипидемий. В динамике трехмесячного лечения поликозанолом у больных хроническим панкреатитом достоверно повышались показатели холестерина липопротеидов высокой плотности и снижались показатели триглицеридов, что свидетельствует о гиполипидемическом эффекте препарата и о возможности использования его в сочетании со статинами с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых событий.

Заключение. Коморбидность хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца повышает риск прогрессирования дислипидемии и атеросклероза. Подтверждением этого является повышенный индекс атерогенности у данной группы пациентов наряду с выраженностью нарушений липидного спектра крови. Дополнительное к курсовому лечению назначение поликозанола больным с хроническим панкреатитом и дислипидемией, а также в сочетании с ишемической болезнью сердца способствует снижению и нормализации некоторых показателей липидного спектра крови. Это позволяет рекомендовать препарат для длительного лечения данных групп пациентов, в том числе в сочетании со статинотерапией.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, липидный спектр крови, поликозанол.

Khrystych T.M.

Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

BLOOD LIPIDS IN CHRONIC PANCREATITIS COMBINED WITH CORONARY HEART DISEASE: LIMITATIONS OF CORRECTION

Summary. Objective. To evaluate the significance of changes in blood lipids in patients with chronic pancreatitis and coronary heart disease in the pathogenesis of comorbidity of these disorders and in the dynamics during treatment with policosanol.

Materials and Methods. The study was carried out in 22 patients (including 10 patients with chronic pancreatitis and dyslipidemia and 12 patients with comorbidity of chronic pancreatitis and coronary heart disease in chronic heart failure syndrome of I–II A–B stage II–III functional class) and in 10 apparently healthy volunteers. There were 13 men, 9 women aged from 31 to 69 years. Two groups of patients, in addition to the treatment protocol, were administered 10 mg of policosanol once daily during dinner, for up to 3 months. To study the blood lipids features there was determined the level of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, triglycerides (using reagents of Lachema company (Czech Republic) by Zlatkis — Zak method). Level of low density lipoprotein cholesterol was determined using the calculation method by Friedewald equation considering that the concentration of triglycerides did not exceed 4.5 mmol/l. In addition, very low density lipoprotein cholesterol and atherogenic index were measured using conventional calculation methods.

Results. In patients with chronic pancreatitis associated with coronary heart disease, in the majority of cases there is a significant

($p < 0.05$) increase in parameters of total cholesterol, low and very low density lipoproteins, triglycerides. When analyzing the types of dyslipidemia, it was found that the more common types were IIa and IIb (22 and 25 %, respectively), but in comorbidity, IIa and IV types of dyslipidemia were detected more often. In the dynamics of three-month treatment with policosanol, in patients with chronic pancreatitis the parameters of high density lipoprotein cholesterol increased and indices of triglycerides decreased, indicating lipid-lowering effect of the drug and the possibility of using it in combination with statins to achieve a reduction in risk of cardiovascular events.

Conclusion. Comorbidity of chronic pancreatitis with coronary heart disease increases the risk of dyslipidemia and atherosclerosis progression. Proof of this is the increased atherogenic index in this group of patients, along with the severity of blood lipids disorders. Additional to the course of treatment administration of policosanol to patients with chronic pancreatitis and dyslipidemia, as well as in combination with coronary heart disease promotes decrease and normalization of some parameters of blood lipids. This allows you to recommend the drug for long-term treatment of these groups of patients, including in conjunction with statin therapy.

Key words: chronic pancreatitis, coronary heart disease, blood lipids, policosanol.