

УДК : 616 - 098+ 616.37- 002+ 616.12 - 008. 331.1+ 616. 379 - 008.64+ 615. 272

Глушко Л.В., Романуха В.В.

Динаміка показників ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з метаболічним синдромом та їх корекція препаратами омега-3 поліненасичених жирних кислот

Кафедра терапії і сімейної медицини ФПО (зав. каф. – проф. Л.В.Глушко)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. З метою вивчення клініко-функціональних особливостей поєданого перебігу хронічного панкреатиту (ХП) з метаболічним синдромом (МС), порушень ліпідного та вуглеводного обміну та ефективності застосування омега-3 ПНЖК обстежено 84 хворих. Наявність метаболічних порушень (гіперглікемія, підвищення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) і індексу НОМА – ІР) та порушень ліпідного обміну (підвищення рівня загального холестерину (ЗХС), триацилгліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), підвищення коефіцієнту атерогенності (КА)) обґрунтовує доцільність застосування омега-3 ПНЖК у хворих з поєднаною патологією. Використання омега-3 ПНЖК у лікуванні пацієнтів із виявленими порушеннями сприяло вноуровнюванню показників (достовірно знизився індекс НОМА – ІР, ТГ, ХС ЛПДНЩ). Результати дослідження свідчать про позитивний вплив омега-3 ПНЖК на показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з метаболічним синдромом. Даною роботою пропонується новий спосіб корекції порушень метаболізму у хворих з ХП при поєднанні його з МС.

Ключові слова: хронічний панкреатит, метаболічний синдром, дисліпідемія, омега-3 ПНЖК.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

За останні 30 років у світі відзначено дворазовий приріст кількості хворих на гострий і хронічний панкреатит [3,4]. На сьогодні немає одностайної думки про патогенетичні причини метаболічних порушень у хворих на ХП. За даними багатьох авторів, дисбаланс секреторних та інкреторних речовин підшлункової залози може бути однією із ймовірних патогенетичних компонентів формування та прогресування метаболічного синдрому [1,3,4,5]. У наявних наукових публікаціях ми не знайшли інформації щодо порушень метаболізму у хворих на ХП в поєднанні з МС. На сьогоднішній день є переконливі докази застосування препаратів омега-3 ПНЖК в різних галузях медицини [2,7].

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності омега-3 ПНЖК у комплексному лікуванні ХП в поєднанні з МС на основі дослідження динаміки показників ліпідного та вуглеводного обміну.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 84 хворих на ХП в поєднанні з МС. Обстежені хворі були пацієнтами спеціалізованого гастроентерологічного відділення МКЛ №1 м. Івано-Франківська. Серед пацієнтів було 30 (35,7%) чоловіків і 54 (64,2 %) жінок. Вік обстежених коливався від 20 до 61 року і в середньому становив 48,3±4,1 роки. Хворі, які підлягали обстеженню, були нами рандомізовані за віком та статтю. Всім хворим, включеним у дослідження, після ознайомлення і підписання ними інформованої згоди проводилося загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження.

Діагноз ХП верифіковано за даними клінічного (скарги, анамнез, фізикальні дані) та лабораторно-інструментального обстеження (ультрасонографія органів черевної порожнини, показники зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ, показники гострої фази запалення). Діагноз МС верифіковано згідно з рекомендаціями Всесвітньої федерації по вивченню цукрового діабету (IDF) [8, 9]. Стан ліпідного обміну оцінювали на основі визначення рівня у сироватці крові ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ фотокориметричним способом за допомогою набору реактивів фір-

ми «LACHEMA» (Чехія) методом Златікс-Зака [10]. Визначення вмісту ХС ЛПНЩ (ммоль/л) проводили розрахунковим способом, використовуючи формулу $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПДНЩ + ХС\ ЛПВЩ)$. Рівень ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) визначали за співвідношенням $(ТГ * 2,29) / 5$ за умови, що концентрація ТГ не перевищувала 4,5 ммоль/л [6]. Для більш точного відображення сприятливих і несприятливих поєдань різних показників ліпідного обміну стосовно ризику розвитку атеросклерозу розраховували індекс атерогенності за формулою: $КА = (ЗХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$ [6]. Стан вуглеводного обміну оцінювали на підставі визначення рівня глюкози сироватки крові глюкозооксидантним методом. При наявності підвищеного рівня глюкози у крові хворим проводився глюкозотолерантний тест (ГТТ) за стандартною методикою, рекомендованою ВООЗ та National Diabetes Data Group (1979). Визначення вмісту імунореактивного інсуліну сироватки крові проводили методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США) з використанням набору реагентів ELISA фірми «DRG». Розрахунок індексів інсулінорезистентності проводили за формулами НОМА (Homeostasis Model Assessment) і Caro. $НОМА-ІР = (G * I) / 22,5$, де G – рівень глікемії натще (ммоль/л), I – рівень інсуліну натще (мкОД/мл), 22,5 – коефіцієнт [9]. Індекс Caro обчислювали за формулою: $глюкоза\ (ммоль/л) / інсулін\ крові\ натще\ (мкОД/л)$ [9].

Всі обстежені склали 3 групи. В ^{ТМ} групу увійшли 42 хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з МС, компонентами якого було абдомінальне ожиріння, підвищення артеріального тиску (АТ) вище 130/85 мм.рт.ст. (або наявність діагностованої артеріальної гіпертензії), гіперглікемія натще більше 5,6 ммоль/л (або верифікований цукровий діабет (ЦД)). Пацієнти ІІ групи - 42 хворих на ХП в поєднанні з МС, компонентами якого було абдомінальне ожиріння, підвищення АТ вище 130/85 мм.рт.ст. (або наявність діагностованої артеріальної гіпертензії), гіперглікемія натще більше 5,6 ммоль/л (або верифікований ЦД), дисліпідемія. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Хворі І та ІІ груп у відповідності до застосованого лікування були розділені на дві підгрупи: ІА, ІІА – підгрупи отримували базову терапію; хворі ІБ та ІІБ – підгруп отримували базову терапію у поєднанні з омега-3 ПНЖК. В якості омега-3 ПНЖК використовувався вітчизняний препарат епадол в кількості 2 г/добу (Київський вітамінний завод). В якості базової терапії використовувався лікувальний комплекс: дієта №5, спазмолітики (но-шпа 2%-2мл д/м, папаверину гідрохлорид 2%-2мл д/м), анальгетики (спазмалгон 5,0 д/в), ферментні препарати (панкреатин 10тис ОД 3 рази на добу під час прийому їжі), кислотосупресори (омепразол 40мг 1 раз на добу), в разі необхідності призначали антибактеріальні препарати (цефтріаксон 1,0 д/м 2 р/д), інфузійна терапія. При наявності артеріальної гіпертензії - антигіпертензивний середник (амлодіпін 5 мг/добу, в подальшому дозу титрували в залежності від ефекту гіпотензивної терапії). При наявності порушення вуглеводного обміну хворим з порушенням толерантності до вуглеводів, глікемією натще призначено – дієту №9, хворим з верифікованим ЦД – дієту №9, гіпоглікемізуючий препарат сіофор, доза якого коливалась в межах від 1000 до 2000 мг/добу. При наявності дисліпідемії призначали гіполіпідемічний препарат симвастатин в дозі 20 мг/добу, ввечері.

Клінічні, інструментальні, лабораторні дослідження проводились всім хворим до лікування через 3 тижні та через 3 місяці після призначеного лікування.

Усі отримані протягом досліджень дані оброблені за допомогою програм «Statistica for Windows v. 7.1». Обраховувались середні арифметичні значення М, стандартні відхилення середньої (m) та відносні величини. Вірогідність різниці кількісних показників визначалися за допомогою t критерія Стьюдента. Роз-

Таблиця 1. Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на хронічний панкреатит при поєднанні його з метаболічним синдромом після проведення курсу базової терапії

Показники	Здорові особи (n=20)	ІА підгрупа (n=42)			ІІА підгрупа (n=42)		
		До лікування	Через 3 тижні	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 тижні	Через 3 місяці
Глюкоза крові, ммоль/мл	4,39±0,09	5,98±0,14 °	5,68±0,14 *°	5,53±0,12 *°	6,4±0,19 °	5,8±0,1 *°	5,52±0,1 *°
Імунореактивний інсулін, мкОд/л	8,21±0,33	27,84±1,57 °	24,11±1,01 *°	20,48±0,99 *°	30,32±1,7 °	27,28± 1,3 °	24,33±1,19 *°
Індекс НОМА-ІR	2,21±0,09	7,36±0,44 °	5,6±0,21 *°	4,9±0,2 *°	8,56±0,58 °	7,24±0,29 *°	6,8±0,3 *°
Індекс Саго	0,34±0,03	0,23±0,01 °	0,23±0,01 °	0,27±0,01 °	0,23±0,01	0,20±0,009	0,26±0,01 °
Загальний холестерин, ммоль/мл	4,28±0,14	4,36±0,07	4,34±0,05	4,35±0,07	5,39±0,1 °	5,21±0,07 °	5,13±0,09*°
Триацилгліцериди, мкОд/л	1,4±0,03	1,5±0,02	1,48±0,02	1,47±0,02	1,86±0,03 °	1,81±0,03 °	1,76±0,02*°
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,51±0,07	1,44±0,05	1,45±0,04	1,41±0,04	1,09±0,03 °	1,11±0,02 °	1,11±0,03 °
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,65±0,09	2,77±0,07	2,77±0,07	2,76±0,04	3,46±0,12 °	3,28±0,06*°	3,18±0,09*°
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,71±0,02	0,72±0,01	0,68±0,01	0,68±0,01	0,82±0,02 °	0,83±0,01 °	0,8±0,01*°
КА	2,48±0,02	2,51±0,08	2,58±0,03	2,61±0,08	4,08±0,16 °	3,72±0,13 °	3,66±0,13*°

Примітки: * - вірогідність різниці показників до і після лікування (p<0,05), ° - вірогідність різниці показників у порівнянні зі здоровими особами (p<0,05)

біжності між порівнюваними показниками вірогідні, якщо значення вірогідності більше або дорівнює 95% (p<0, 05).

Результати дослідження та їх обговорення

Зміни показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих після проведеного трьохмісячного курсу базисної терапії відображено в таблиці 1.

Як видно з табл.1 відзначається позитивний ефект від базисної терапії, що полягав у достовірному (p<0,05) зниженні рівня глюкози сироватки крові, імунореактивного інсуліну, індексу НОМА-ІR, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА у пацієнтів ІА та ІІА підгруп. Проте, отримані дані зберігали різницю (p<0,05) із показниками здорових осіб, що свідчить про недостатній ефект від проведення базисної терапії та потребує включення в комплексну терапію препарату, здатного ефективно впливати на виявлені порушення.

Дані показників вуглеводного та ліпідного обміну після проведення курсу лікування із застосуванням препарату омега-3 ПНЖК, представлені у таблиці 2.

Аналізуючи динаміку показників вуглеводного та ліпідного обміну (табл. 2), після трьохмісячного комплексного лікування із включенням препарату омега-3 ПНЖК нами відмічено достовірне (p<0,05) зменшення рівня інсуліну сироватки крові та індексу НОМА-ІR та наближення значень до показників здорових осіб. Зокрема, рівень інсуліну достовірно знизився в 1,5 та 1,6 (p<0,05) рази, показник НОМА-ІR – в 1,7 та 1,8 (p<0,05) рази у хворих ІБ та ІІБ груп відповідно. Індекс Саго у групах, що приймали омега-3 ПНЖК, достовірно зріс на 23,3% у ІБ та на 17,8% у ІІБ підгрупі, проте різниця між показниками в порівнянні із групами, що приймали базову терапію, виявилась недостоюрою (p>0,05).

Після проведеного трьохмісячного курсу лікування у пацієнтів ІІБ групи нами відзначено достовірне зниження рівня ТГ в сироватці крові на 25,2% (p<0,05), в порівнянні з групою, яка приймала тільки базове лікування, де даний показник знизився на 5,37% (p<0,05). Рівень ХС ЛПДНЩ також достовірно знизився на 9,75% (p<0,05) у пацієнтів ІІБ підгрупи. Нами виявлено вірогідну відмінність даного

Таблиця 2. Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на хронічний панкреатит при поєднанні його з метаболічним синдромом після проведення курсу лікування із застосуванням препарату омега-3 ПНЖК

Показники	Здорові особи (n=20)	І Б підгрупа (n=42)			ІІ Б підгрупа (n=42)		
		До лікування	Через 3 тижні	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 тижні	Через 3 місяці
Глюкоза крові, ммоль/мл	4,39± 0,09	5,92±0,14 °	5,41±0,14*°	5,4±0,11*°	6,38±0,19 °	5,48±0,12*°	5,37±0,07*°
Імунореактивний інсулін, мкОд/л	8,21± 0,33	27,8± 1,57 °	24,7±0,93	17,93±0,79 *°	30,3± 1,7 °	20,68±0,56*°	19,42±1,06*°
Індекс НОМА-ІR	2,21± 0,09	7,32± 0,44 °	4,82± 0,19*°	4,36±0,11*°	8,53± 0,58 °	5,01±0,19*°	4,64±0,2*°
Індекс Саго	0,34± 0,03	0,22± 0,01 °	0,26±0,01°	0,3±0,01	0,23±0,01	0,23±0,008 °	0,28±0,008 °
Загальний холестерин, ммоль/мл	4,28± 0,14	4,71±0,07°	4,88±0,04 °	4,86±0,05 °	5,36±0,1 °	5,21±0,07 °	5,12±0,08*°
Триацилгліцериди мкОд/л	1,4± 0,03	1,56± 0,02	1,53± 0,02 °	1,48±0,06	1,84± 0,03 °	1,81±0,03 °	1,39±0,04*°
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,51± 0,07	1,27±0,05	1,38±0,03 °	1,34±0,03 °	1,09± 0,03 °	1,11±0,02 °	1,17± 0,03*°
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,65± 0,09	2,77±0,07	2,65±0,07	2,66±0,07	3,45±0,12 °	3,22± 0,13 °	3,16± 0,13*°
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,71± 0,02	0,71±0,01	0,69±0,01	0,68±0,01	0,81± 0,02	0,78± 0,01*	0,74±0,01*°
КА	2,48± 0,17	2,96±0,18 °	2,88±0,08°	2,86±0,08 °	4,07± 0,16 °	3,62± 0,13°	3,43±0,14*°

Примітки: * - вірогідність різниці показників до і після лікування (p<0,05), ° - вірогідність різниці показників у порівнянні з БТ (p<0,05), ° - вірогідність різниці показників у порівнянні зі здоровими особами (p<0,05)

показника між ПА та ПБ підгрупами: у хворих ПБ підгрупи рівень ХС ЛПДНЩ був достовірно нижчим ($p < 0,05$). Також нами відзначено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня ХС ЛПВЩ, зниження рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА у пацієнтів ПБ підгрупи проте різниці між показниками ПА та ПБ підгруп виявилась недостовірною ($p > 0,05$).

За даними кореляційного аналізу виявлялися статистично значущі кореляційні взаємозв'язки переважно середньої сили між ступенем інсулінорезистентності, яку було визначено за НОМА-IR, та ЗХС ($r = 0,34$, $p = 0,007$) і ТГ ($r = 0,72$, $p = 0,0001$), антропометричними показниками, що відображають абдомінальне ожиріння: ОТ ($r = 0,37$, $p = 0,003$). Наявність кореляційних взаємозв'язків між індексом інсулінорезистентності та показниками ліпідного обміну дає підстави припустити їхню участь як у розвитку, так і у прогресуванні ХП на тлі МС[9].

Висновки

Застосування запропонованого методу лікування із включенням в комплексну терапію омега-3 поліненасичених жирних кислот призводить до більш ефективної корекції ліпідного і вуглеводного обміну, що полягає у достовірному зниженні рівня ТГ та ХС ЛПДНЩ та засвідчує клініко-лабораторну ефективність лікувальної програми у хворих на ХП при поєднанні його з МС.

Перспективи подальших досліджень

Ширше впровадження у лікувальну практику препарату омега-3 ПНЖК в індивідуально підбраному дозуванні у хворих на хронічний панкреатит при його поєднанні з метаболічним синдромом за умов різної вираженості патологічних порушень.

Література

- Братусь В. В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т. В. Талаева, В. А. Шумаков / под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 413 с.
- Вермель А. Е. Применение омега-3-жирных кислот (рыбий жир) в клинической практике / А. Е. Вермель // Клинич. медицина. – 2005. – Т. 83, № 10. – С. 51 – 57.
- Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. – Донецк: ООО «Лебедь», 2011. – 464 с.
- Дмитриев А. Н. Метаболический синдром и поджелудочная железа. Состояние экзокринной и инкреторной функции поджелудочной железы при различных типах гиперлипидемий у пациентов с метаболическим синдромом / А. Н. Дмитриев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 2. – С. 56 – 58.
- Звягинцева Т. Д. Метаболический синдром и органы пищеварения / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай / Запорожський медичний журнал. – 2010. – №2. — С. 110 – 114.
- Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов – Санкт-Петербург: Питер. – 1995. – 512с.
- Коркушко О. В. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для нормализации эндотелиальной функции и реологических показателей крови при патологии сердечно-сосудистой системы / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. А. Ищук // Український медичний часопис. – 2010. – № 2. – С. 46 – 49.
- Лутай М. І. Дисліпідемії: клінічне значення та класифікації / М. І. Лутай // Нова медицина. – 2003. – №4. – С. 16 – 21.
- Мітченко О. І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому / О. І. Мітченко // Нова медицина. – 2004. – № 4. – С. 20-24.
- Рифан Н. Лабораторное измерение липидов, липопротеидов и аполипопротеидов // Н. Рифан, Г. Варника. – М.: Фарма-рус-принт, 1997. – 346с.

теидов и аполипопротеидов // Н. Рифан, Г. Варника. – М.: Фарма-рус-принт, 1997. – 346с.

11. Alberti K. The metabolic syndrome - a new world wide definition / K. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059-1062.

12. Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome / S. L. Jun, H. K. Sang, W. J. Dae [et al] // World J. Gastroenterol. – 2009. -Vol. 15, No 15. - P. 1869-1875.

Глушко Л.В., Романюха В.В.

Динамика показателей липидного и углеводного обмена больных хроническим панкреатитом при сочетании с метаболическим синдромом и их коррекция препаратами омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

Резюме. С целью изучения клинико-функциональных особенностей сочетанного течения хронического панкреатита с метаболическим синдромом, нарушений липидного и углеводного обмена и эффективности использования омега-3 ПНЖК исследовано 84 больных. Наличие метаболических нарушений (гипергликемия, повышение уровня иммунореактивного инсулина, индекса НОМА-IR) и нарушений липидного обмена (повышение уровня общего холестерина, триацилглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, повышение коэффициента атерогенности) обуславливает целесообразность применения омега-3 ПНЖК. Использование омега-3 ПНЖК в лечении пациентов с обнаруженными нарушениями способствовало нормализации показателей (вероятно снизился индекс НОМА – IR, ТГ, ХС ЛПДНЩ). Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии омега-3 ПНЖК на показатели липидного и углеводного обмена у больных хроническим панкреатитом в сочетании с метаболическим синдромом. Данной работой предлагается новый способ коррекции нарушений метаболизма у больных с хроническим панкреатитом в сочетании с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: хронический панкреатит, метаболический синдром, дислипидемия, омега-3 ПНЖК.

Glushko L.V., Romanukha V.V.

The Dynamic of Indices of the Lipid and Carbohydrate Metabolism in Patients with Chronic Pancreatitis in Combination with Metabolic Syndrome and their Correction with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids

Summary. We have examined 84 patients with the aim of study the clinical-functional peculiarities combined courses of the chronic pancreatitis with metabolic syndrome, infringements lipid and a carbohydrate exchange and efficiency of use omega-3 polyunsaturated fatty acids. To presence of metabolic infringements (hyperglycemia, increase of a level immune-reactive insulin, index HOMA-IR) and infringements lipid an exchange (increase of a level of the general cholesterol, triacylglycerides, cholesterol of very low-density lipoproteins, decrease in a level cholesterol of high-density lipoproteins of cholesterol, increase of factor atherogenesis) causes expediency of application by omega-3 PFA. Use omega-3 PFA in treatment of patients with revealed infringements have promoted normalization of indices (index HOMA - IR, TG, cholesterol lipoproteins very low density has possibly decreased). Results of research testify to positive influence omega-3 PFA to the indices lipid and a carbohydrate exchange at a patients on chronic pancreatitis with metabolic syndrome. This work a new method for correction of methabolic disorders in patient with chronic pancreatitis with methabolic syndrome.

Key words: chronic pancreatitis, metabolic syndrome, dyslipidemia, omega-3 PFA.

Надійшла 28.11.2011 року.