

Я.С. Дербак
Ужгородський
національний університет,
медичний факультет

КОМОРБІДНІСТЬ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЇЇ ЛІКУВАННЯ

Резюме

У роботі наведено результати лікування 88 хворих на ішемічну хворобу серця з урахуванням функціонального стану печінки та товстої кишки. У результаті отриманих даних зроблено припущення, що порушення функції печінки у хворих на ІХС у поєднанні із дисбіозом кишки призводять до зменшення ефективності стандартної гіполіпідемічної терапії та потребують відповідної корекції. При призначенні комплексної терапії виявлено позитивний вплив препарату урсодезоксихолевої кислоти в поєднанні з лактулозою на функціональні показники печінки, ліпідний обмін та стан товстої кишки.

Ключові слова

Ішемічна хвороба серця, функціональні зміни печінки, ліпідний обмін, товста кишка, урсофальк, дуфалак.

Протягом останніх років усе більше уваги приділяється особливостям діагностики та лікування пацієнтів із поєднанням двох або більше захворювань. Співіснування хвороб нерідко у вітчизняних роботах описується як поєднані, або ті, що супроводжують, чи асоційовані захворювання і стани. У закордонній науковій літературі частіше застосовуються терміни коморбідні захворювання або стани (comorbid diseases, comorbid conditions), коморбідність (comorbidity), мультиморбідність (multimorbidity) [7].

На сьогоднішній день одним із найважливіших завдань залишається боротьба із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Смертність, пов'язана із ССЗ, залишається в нашій державі найвищою і становить 66,6% у структурі загальної смертності. Однією з основних причин кардіологічної смертності в Україні, як і в країнах Європи та США, є ішемічна хвороба серця (ІХС) [1]. Відомо, що значна кількість хворих на ІХС – особи похилого віку, хоча має місце «омолодження» цієї патології. З віком зростання частоти хронічних хвороб і їх поєднання викликають складнощі у своєчасній діагностиці та підборі адекватного комплексного лікування. Тому інша складова актуальності цієї теми – незалежне поєднання різних хвороб в одного пацієнта, серед яких значне місце посідають дисбіотичні розлади та порушення функції печінки.

Останнім часом розглядається нова концепція етіопатогенезу атеросклерозу, що є причиною ІХС, як системного процесу в різних органах та судинах із метаболічними розладами. Причинами атеросклерозу вважають інфекції та порушення метаболізму внутрішніх органів. Відкладання в судинах холестерину в складі ліпідних бляшок є наслідком

порушення транспорту та реалізації холестерину по основних метаболічних шляхах. Профілактика атеросклерозу повинна включати нормалізацію функції печінки, ендогенного мікробіоценозу, дієтотерапію, враховуючи їх важливу роль у розвитку захворювання [6]. Дослідження останніх років довели, що у формуванні факторів ризику серцево-судинних захворювань важливу роль відіграє неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). З одного боку, порушення функції печінки є одним із найбільш важливих факторів розвитку дисліпопротеїнемії (ДЛП), оскільки зміни ліпідного метаболізму починаються на рівні гепатоциту, а з іншого боку – печінка є органом-мішенню при атерогенній дисліпідемії [4]. Таким чином, призначення гіполіпідемічних препаратів, зокрема статинів, які самі по собі мають відомий гепатотоксичний ефект, викликає дискусії, а збільшення їх дози на тлі НАЖХП може призвести до розвитку медикаментозного гепатиту [3]. У патогенезі НАЖХП значну роль відводять порушенням функціонального стану товстої кишки і, як наслідок, накопиченням продуктів життєдіяльності мікроорганізмів, що також необхідно враховувати при лікуванні атерогенної дисліпідемії. [8].

Мікрофлора кишки та печінка нерозривно взаємодіють у процесах детоксикації організму. Зниження детоксикаційної функції мікрофлори при дисбіозі збільшує навантаження на ферментативні системи печінки та сприяє розвитку неалкогольного стеатозу, стеатогепатиту, внутрішньопечінкового холестазу. Також дисбіотичні порушення в кишечнику супроводжуються активною декон'югацією жовчних кислот, відбувається надлишкове утворення їх токсичних солей та під-

вищення реабсорбції в просвіті товстої кишки. У результаті синтез жовчних кислот зменшується, а метаболізм печінки переключається на синтез холестерину, що призводить до розвитку дисліпіпропротеїдемії [2].

Значне накопичення ендотоксинів у просвіті кишки, проникаючи через слизову оболонку кишки в місцеву систему кровообігу, а потім через ворітну вену в печінку, порушує функціонування ретикулоендотеліальної системи (РЕС) печінки та викликає пошкодження гепатоцитів, а також потенціює дію інших токсинів [5]. У зв'язку з цим формування та прогресування дисліпідемії необхідно розглядати в тісному взаємозв'язку з мікробіотою травного тракту. А підбір гіполіпідемічної терапії, яка є основою лікування хворих з ІХС, повинен проводитись з урахуванням функціонального стану печінки та товстої кишки.

Вживані на сьогодні гепатопротектори та пребіотики при ізольованому використанні впливають лише на окремі патогенетичні механізми, не дозволяючи розв'язати проблему в цілому. У зв'язку з цим у хворих із ішемічною хворобою серця заслуговує на увагу такий терапевтичний підхід, який би передбачав використання препаратів із цитопротекторним, гіпохолестеринемічним, антиапоптичним та пребіотичним ефектами одночасно.

Мета роботи. Вивчити вплив поєднаного використання урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) та лактулози на показники функціонального стану печінки, ліпідного обміну та товстої кишки.

Матеріали та методи

Під спостереженням у кардіологічному відділенні Центральної міської клінічної лікарні та амбулаторному лікуванні міської поліклініки №1 м. Ужгорода перебувало 88 хворих з ішемічною хворобою серця.

Критерії включення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом стабільної стенокардії напруги, що погодилися на 12-ти тижневе спостереження на тлі комплексної фармакотерапії. Критерії виключення з дослідження: хворі із значними порушеннями серцевої діяльності – хронічною серцевою недостатністю ІІБ-ІІІ стадії, персистуючими або постійними аритміями серця; хворі з захворюваннями нервової системи, органів дихання, шлунково-кишкового тракту у фазі загострення, цукровим діабетом, пухлинними процесами будь-якої локалізації, важкими декомпенсованими захворюваннями, вірусними, алкогольними чи автоімунними захворюваннями печінки, а також ментальними порушеннями, що перешкоджають проведенню цього дослідження.

Усім пацієнтам проведено такі дослідження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, електрокардіографія в спокої та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Гемо-

динамічні зміни у хворих визначалися за допомогою ехокардіографічного обстеження на апараті Allosa-ssd-280 у М-режимі за загальноприйнятою методикою. Функціональний стан печінки оцінювали за рівнем активності аланін- та аспартатамінотрансфераз (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), білірубину, гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), протромбіну. Визначали ліпідний спектр крові: загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцериди (ТГ). Усім хворим проводили ультразвукове обстеження (УЗО) органів черевної порожнини.

Мікробіологічну діагностику проводили шляхом бактеріологічного посіву випорожнень на середовища Сабуро, Ендо, агар. Під час забору матеріалу всі хворі не мали гострих інфекційних захворювань, не отримували антибактеріальну, пре- або пробіотичну терапію. За допомогою бактеріологічних посівів аналізували кількісний та видовий склад мікрофлори товстої кишки.

Оцінка значимості достовірності різниці відносних величин у незалежних вибірках проводилася шляхом перевірки нульової статистичної гіпотези про рівність відносних частот у двох вибірках та за двостороннім точним критерієм Фішера з використанням програми Statistica 8.0 for Windows. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Якщо, за численними даними літератури, основним клінічним проявом дисбіозу кишечника є діарея, то в нашій категорії хворих провідним клінічним симптомом виявилися закрепи, які були в 67 пацієнтів (76,1%). На нашу думку, переважанню закрепів сприяли не тільки дисбіоз кишки, але й інші супутні фактори. Більшість хворих вели малорухливий спосіб життя, уникали фізичних навантажень, що знижує перистальтичну активність кишки та зменшує тонус м'язів живота. Більше половини хворих вказували на погіршеності в харчовому раціоні в сукупності із психогенними особливостями (страх перед нутриванням). Важливим фактором у розвитку закрепів у хворих кардіологічного профілю є приймання життєво необхідних лікарських препаратів, таких як β -блокаторів та інгібіторів АПФ. Однак зниження дозування або повне їх скасування цим хворим неможливе. Таке виражене статистично достовірне домінування закрепу у хворих із ІХС дозволяє виділити його в якості основного, а нерідко і єдиного клінічного прояву дисбіозу кишки, що потребує корекції.

За даними клініко-лабораторних обстежень, наступними за частотою симптомами були зниження апетиту – 55 хворих (62,5%) та метеоризм – 47 (53,4%). Трохи рідше хворих турбували нудота – 17 обстежених (15%) і відрижка – 10 (11,4%). Гіркий присмак у роті та періодичні неприємні відчуття в правому підребр'ї мали місце у 22 (25,0%)

хворих. На періодичний свербіж шкіри скаржилося 26 (29,6%) пацієнтів.

Отримані результати біохімічних досліджень виявили порушення функції печінки в 50 (56,8%) хворих, про що свідчили наявні синдроми цитолізу, холестази та порушення ліпідного обміну. Активність печінкових трансамінз помічено в 38 (43,2%) хворих. Так, рівень АЛТ перевищувала норму в 3-5 разів, а АСТ – у 1,5-2 рази. Синдром холестази супроводжувався підвищенням рівня загального білірубину в 31 (35,2%) пацієнта з переважанням його кон'югованої фракції. Показники ЛФ та ГГТП були вище референтних значень у 25 (28,4%) осіб, що теж підтверджує наявний холестаз.

Характерною особливістю ліпідного спектру крові в обстежуваних хворих були високий рівень загального холестерину, ЛПНЩ та гіпертригліцеридемія, а також зниження рівня ЛПВЩ, які відзначено в 30 (34%) осіб. Порушення ліпідного обміну вказували на недостатню ефективність отримуваної гіполіпідемічної терапії. За даними ультразвукової діагностики, у 39 (44,3%) хворих виявлено різного ступеня жирову інфільтрацію печінки, що супроводжувалась гепатомегалією в 32 (36,4%) обстежених.

Результати мікробіологічного дослідження випорожнень показали порушення складу кишкової мікрофлори у 80 обстежених (90,9%). За ступенем важкості дисбіозу було встановлено наступне: I ступінь дисбіозу кишки мали 36 (40,9%) осіб. У них було виявлено зниження біфідо- (10^6) та лактобактерій (10^6) (при нормі 10^7), інші показники мікрофлори кишки коливались у межах норми. II ступінь дисбіозу кишки мали 41 (46,6%) пацієнт. У цих осіб відзначалось зниження біфідо- (10^4) та лактобактерій (10^5) та ріст умовно-патогенної мікрофлори (протей 10^6). III ступінь дисбіозу кишки мали 3 (3,4%) пацієнти. У них виявлено зниження кількості біфідо- та лактобактерій у кілька разів нижче норми (10^3 та 10^3), поява протей та гемолітичних ентерококів, заміщення повноцінних ешерихій бактеріями родів *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*. IV ступінь дисбіозу в обстежуваних не виявлено.

З огляду на викладене вище, нами була підібрана відповідна корекція лікувальної тактики. З цією метою всім хворим призначали диференційовану дієту з рекомендацією збільшити в харчуванні кількість клітковини за рахунок овочевих та фруктових пюре (гарбузове, кабачкове, морквяне, печені яблука).

Залежно від завдання та варіантів фармакотерапії усіх хворих розподілено на декілька груп. Контрольну групу склали 28 пацієнтів, які отримували тільки стандартну терапію ІХС. Першу досліджувану групу склали 30 пацієнтів, які на тлі стандартної фармакотерапії ІХС приймали препарат УДХК (урсофальк) у дозі 13-15 мг/кг/доб на

ніч протягом 3 місяців. Другу групу склали 30 пацієнтів, які на тлі стандартної фармакотерапії ІХС одночасно приймали препарат УДХК у поєднанні з лактулозою (дуфалак) від 5 до 15 мл на добу індивідуально зранку протягом 12 тижнів.

Лактулоза здатна затримувати воду в просвіті кишки, тому її прийом не вимагає додаткового введення рідини. Важливою властивістю лактулози є здатність знижувати рівні холестерину та тригліцеридів та не виявляти негативної дії на електролітний баланс. У терапевтичних дозах лактулоза не взаємодіє з іншими препаратами, що дозволяє призначати її довготривало. Обидва лікарські препарати є зареєстрованими в Україні та допущені до клінічного використання.

Ефективність проведеної терапії оцінювали за динамікою клінічних, біохімічних та мікробіологічних показників. Після проведеної терапії в переважної більшості хворих усіх груп зникли скарги з боку гепатобіліарної системи та прояви кишкової диспепсії, але більш виразною позитивна динаміка була у хворих 2 групи. При оцінці біохімічних показників статистично значиме зниження їх було в групі 1 та 2, причому в групі 2 ступінь зниження активності АЛТ і АСТ був більшим на 36,3% і 34% порівняно з групою 1 та на 42,5% і 41,3% більшим, ніж у контрольній групі. Оцінка динаміки ЛФ показала, що у хворих групи 2 зниження її рівня було більшим на 33,9%, ніж у хворих групи 1, та на 39,8%, ніж у контрольній групі. Ступінь зменшення проявів холестази майже однаково відзначався у хворих 1 та 2 груп, що зумовлено патогенетичною дією урсофалька, а саме, його холеретичною властивістю. У контрольній групі суттєвої позитивної динаміки функціональних проб печінки не спостерігалось. Та ж закономірність спостерігалася при оцінці динаміки показників ліпідного обміну. На тлі проведеного лікування у всіх групах хворих відзначалося підвищення рівня ЛПВЩ та зниження холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів. Зниження холестерину у хворих 2-ої групи було більшим на 21%, ЛПНЩ – на 14,3%, тригліцеридів – на 27,5%, ніж у хворих групи 1, та на 42%, 32,1% і 35,8% порівняно з контрольною групою.

Таким чином, у 2 групі хворих позитивна динаміка показників ліпідного обміну та функціонального стану гепатоцитів була більш виражена, ніж у хворих групи 1 та контрольній групі.

За результатами мікробіологічних досліджень призначена терапія сприяла нормалізації мікробіоценозу товстої кишки (таблиця).

Як видно з таблиці, у контрольній групі дотримання тільки дієти не призвело до істотних змін мікробіоценозу товстої кишки. Прийом урсофальку у вигляді монотерапії через 3 місяці лікування у 43,3% пацієнтів, проявляючи послаблюючу дію, ліквідував закрепи і тим самим сприяв відновленню нормофлори. Найбільш істотний позитивний

Таблиця. Динаміка ступеня дисбіозу товстої кишки під впливом лікування

Ступінь дисбіозу	Контрольна група (n=28)			1 група (n=30)			2 група (n=30)		
	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.	до лікування	через 1 міс.	через 3 міс.
0	2 (7,1%)	3 (10,7%)	4 (14,3%)	3 (10%)	8 (26,6%)	13 (43,3%)	3 (10%)	23 (76,6%)	29 (96,6%)
I	11 (39,3%)	11 (39,3%)	12 (42,8%)	13 (43,3%)	10 (33,3%)	9 (30%)	12 (40%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)
II	14 (50%)	13 (46,4%)	11 (39,3%)	13 (43,3%)	11 (36,6%)	8 (26,6%)	14 (46,6%)	3 (10%)	0
III	1 (3,6%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)	0	0

ефект лікування відзначено в групі 2, де прийом дуфалака в поєднанні з урсофальком уже через 1 місяць сприяв нормалізації мікробної складової товстої кишки в 76,6% хворих. Через 3 місяці терапії кількість хворих із першим ступенем дисбіозу в цій групі залишалася лише в 1 хворого (3,3%), у той час як другий ступінь дисбіозу не виявлявся взагалі.

Таким чином, комбіноване призначення дуфалака та урсофалька в комплексній терапії ІХС демонструє гепатопротекторну, гіполіпідемічну та пребіотичну дію.

Висновки

1. Включення до стандартної схеми лікування ІХС урсофалька та дуфалака сприяє корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки, функціонального стану гепатоцитів та ліпідного обміну.
2. Застосування препаратів урсофалька та дуфалака у комплексній терапії ІХС у хворих із дисбіозом товстої кишки є більш ефективним, ніж призначення цих препаратів у вигляді монотерапії, так як впливає одночасно на різні ланки патогенезу коморбідної патології.

Список використаної літератури

1. Сучасна кардіологія: кваліфікований підхід до хворих на всіх етапах медичної допомоги: (підсумки роботи XII Національного конгресу кардіологів 21-23 вересня 2011 р. м. Київ/ [авт. тексту В. Фазлєєва] // Ліки України. - 2011. - №9 (155). - С. 109-110.
2. Барышнікова Н.В. Синдромы избыточного бактериального роста (дисбиоза) в тонкой кишке и дисбиоза толстой кишки / Н.В. Барышнікова, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский // Новости медицины и фармации. - 2009. - №3-4. - С. 3-6.
3. Звягинцева Т.Д. Лекарственные поражения печени у больных ИБС / Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород // Новости медицины и фармации: всеукр. спец. мед.-фармац. изд. - 2010. - № 323. - С. 40-42.
4. Лазебник Л.Б. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, И.А. Морозов, С.Д. Шепелева // Терапевт. архив. - 2003. - №8. - С. 51-55.
5. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте / В.А. Петухов // РМЖ. - 2002. - Т. 10, №4. - С. 77-89.
6. Ткаченко Е.И. Атеросклероз - как гастроэнтерологическая проблема. / Е.И.Ткаченко, Л.С. Орешко // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2013. - Серия 11. - Выпуск 1. - С. 17-26.
7. Фадеєнко Г.Д. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик - ключові питання сучасної медицини / Г.Д. Фадеєнко, О.Є. Гріднев, А.О. Несен та ін. // Український терапевтичний журнал. - 2013. - №1. - С. 102-107.
8. Husebye E. The role of normal microbial flora in control of small intestine motility / E. Husebye, R. Hellstrom, T. Midtvedt // Microbiol Therapy. - 1990. - Vol. 20. - P. 389-394.

COMORBIDITY WITH CORONARY HEART DISEASE AND PECULIARITIES OF ITS TREATMENT

Y.S. Derbak

Summary

This article presents the results of treatment of 88 patients with coronary heart disease based on the functional state of the liver and colon. After data analysis, it has been suggested that abnormal liver function in patients with coronary heart disease combined with gut dysbiosis, leading to reduced efficiency standard lipid-lowering therapy and need appropriate correction. As a result of adjuvant therapy, it was found a positive effect of the ursodeoxycholic acid in combination with lactulose for functional indices of liver, lipid metabolism and condition of the colon.

Keywords: coronary heart disease, functional changes in liver lipid metabolism, colon, ursofalk, dufalak.