

Я.С. Дербак, Е.Й. Архій, В.Ю. Шпонтак, О.А. Сабінін, С.Е. Дербак, С.С. Чулак

УДК:616.127-005.4: 616.345-008.87]-085-092

¹Я.С. ДЕРБАК, ¹Е.Й. АРХІЙ, ²В.Ю. ШПОНТАК, ²О.А. САБІНІН, ²С.Е. ДЕРБАК, ³С.С. ЧУЛАК
Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб¹, Ужгород; Ужгородська центральна міська клінічна лікарня²; Ужгородська станція екстренної медичної допомоги Закарпатського територіального центру екстренної медичної допомоги³, Ужгород

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ІЗ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

У роботі наведені результати лікування 117 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 у 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, дисбіоз, урсофальк, дуфалак

Вступ. Протягом останніх років усе більше уваги приділяється особливостям діагностики та лікування пацієнтів з поєднанням двох або більше захворювань. Співіснування хвороб нерідко у вітчизняних роботах описується як поєднані, або ті, що супроводжують, чи асоційовані захворювання і стани. У зарубіжній 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 державної політики у галузі охорони здоров'я 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 серед хворих на ІХС переважають особи похилого віку, хоча має місце «омолодження» даної патології. З віком зростання частоти хронічних хвороб і їх поєднання викликають складнощі у своєчасній діагностиці та підборі адекватного комплексного лікування. Тому інша складова актуальності даної теми – незалежне поєднання різних хвороб у 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 з метаболічними розладами. Причинами атеросклерозу на сьогодні 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, ендogenous 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 з 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 дискусію, а збільшення їх дози на тлі НАЖХП може призвести до розвитку медикаментозного гепатиту [3]. В 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 кишці супроводжуються активною декон'югацією жовчних кислот, відбувається надлишкове утворення їх токсичних солей та підвищення реабсорбції в просвіті товстої кишки. У результаті синтезу жовчних кислот зменшується, а метаболізм печінки переключється на синтез холестерину, що призводить до розвитку дисліпопротеїдемії [2].

Значне накопичення ендотоксинів у просвіті кишки, проникаючи через слизову оболонку киш-

ки в місцеву систему кровообігу, а потім через ворітну печінкову вену в печінку, порушує функціонування ретикулоендотеліальної системи (РЕС) печінки та викликає пошкодження гепатоцитів, а також потенціує 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 – одночасно відновити печінкову дисфункцію, стан мікробіоценозу кишки, поліпшити холестериновий обмін. У зв'язку із цим, у хворих з ішемічною хворобою серця заслуговує на увагу такий терапевтичний підхід, який би передбачав використання препаратів з цитопротекторним, гіпохолестеринемічним, антиапоптотичним та пребіотичним ефектами одночасно.

Мета дослідження. Вивчити ефективність оптимізованої схеми комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з урахуванням функціонального стану печінки та мікробіоценозу товстої кишки.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилось 117 хворих з ішемічною хворобою серця: стабільна стенокардія напруги (ССН) II-III ФК відповідно до критеріїв Канадської асоціації кардіологів з дисбіозом кишки. Хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у кардіореанімаційному відділенні Центральної міської клінічної лікарні та амбулаторному лікуванні міської поліклініки №1 м. Ужгород.

Критерії включення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ССН II-III ФК, що погодилися на дванадцятитижневе спостереження на тлі комплексної фармакотерапії.

Критерії виключення з дослідження: хворі із значними порушеннями серцевої діяльності – хронічною серцевою недостатністю ІІБ-III стадії, персистуючими або постійними аритміями серця; хворі з патологічними станами в аналізах крові або сечі, з важкими захворюваннями нервової системи, органів дихання, шлунково-кишкового тракту в фазі загострення, цукровим діабетом; пухлинними процесами будь-якої локалізації, важкими декомпенсованими захворюваннями, вірусними, алкогольними та аутоімунними захворюваннями печінки, а також ментальними порушеннями, що перешкоджають проведенню даного дослідження.

З метою встановлення основного діагнозу, згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим із серцево-судинними захворюваннями, всім пацієнтам проведені такі дослідження: за-

гальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, електрокардіографія в спокої та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Гемодинамічні зміни у хворих визначалися за допомогою ехокардіографічного обстеження на апараті Allosa-ssd-280 в М-режимі за загальноприйнятою методикою. Функціональний стан печінки оцінювали за рівнем активності аланін- та аспартамінотрансфераз (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 вірогідності різниці відносних величин у незалежних вибірках проводилась 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 досліджень та їх обговорення. Аналізуючи отримані дані за ступенем дисбіозу товстої кишки хворі розподілились наступним чином: I ступінь дисбіозу кишки спостерігався у 48 (41,0%) 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 67 (57,3%) пацієнтів. 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 2 (1,7%) пацієнти. У них виявлено зниження кількості біфідо- та лактобактерій у кілька разів нижче норми (10^3 та 10^3), поява гемолітичних ентерококів. IV ступінь дисбіозу у обстежуваних не виявлено.

Провідним клінічним симптомом дисбіозу кишки у хворих виявилися закрепи, які були у 67 пацієнтів (76,1 %). На нашу думку, переважання закрепи 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 (зменшення об'єму їжі, недостатню кількість рослинної клітковини, змушене обмеження рідини, погане пережовування їжі) в сукупності із психогенними особливостями –

страх перед натужуванням, яке може викликати серцебиття та слабкість і призводити до свідомого пригнічення позиву на дефекацію. Важливим фактором у розвитку закрєпів у хворих кардіологічного профілю є приймання життєво необхідних лікарських препаратів, таких як β -блокатори та інгібітори АПФ. Однак зниження дозування лікарських засобів або повна їх відміна цим хворим неможлива. Таке виражене статистично достовірне домінування закрєпів у хворих з ІХС дозволяє виділити його як основний, а нерідко і єдиний клінічний прояв дисбіозу кишки, що потребує корекції.

За даними клініко-лабораторних обстежень, наступними за частотою симптомами були зниження апетиту – 73 хворих (62,4 %) та метеоризм – 62 (52,9 %). Трохи рідше хворих турбували нудота – 10 обстежених (8,5 %) і відрижка – 12 (10,3 %). Гіркий присмак в роті та періодичні неприємні відчуття в правому підбер'ї мали місце у 31 (26,5%) хворих. На періодичний свербіж шкіри скаржилось 35 (29,9%) пацієнтів.

Отримані результати біохімічних досліджень виявили порушення функції печінки у 74 (63,2 %) хворих, про що свідчили наявні синдроми цитолізу, холестази та порушення ліпідного обміну. Активність печінкових трансаміназ виявлено у 50 (42,7 %) хворих. Так, рівень АЛТ перевищувала норму у 3-5 разів, а АСТ – у 1,5-2 рази. Синдром холестази супроводжувався підвищенням рівня загального білірубину у 41 (35,0%) пацієнта з переважанням його кон'югованої фракції. Показники ЛФ та ГГТП були вище референтних значень у 33 (28,2%) осіб, що теж підтверджує наявний холестаз.

Характерною особливістю ліпідного спектру крові у обстежуваних хворих були: високий рівень загального холестерину, ЛПНЩ та гіпертригліцеридемія, а також зниження рівня ЛПВЩ, які відзначені у 42 (36%) осіб. За даними ультразвукової діагностики, у 72 (61,5%) хворих виявлено різного ступеня жирову інфільтрацію печінки, що супроводжувалась гепатомегалією у 54 (46,1 %) обстежених. Порушення ліпідного обміну вказували на недостатню ефективність гіполіпідемічної терапії, яку отримували пацієнти.

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

В залежності від завдання та варіантів фармакотерапії, всі хворі розділені на декілька груп.

Першу групу склали 28 пацієнтів, які приймали тільки стандартну терапію ІХС. До другої досліджуваної групи ввійшли 30 пацієнтів, які на тлі стандартної фармакотерапії ІХС приймали пребіо-

тичний препарат – лактулозу (дуфалак) від 15 до 50 мл на добу індивідуально протягом 12 тижнів, який є найбільш оптимальним пребіотичним засобом із послаблюючим ефектом. Індивідуально дозу лактулози збільшували до досягнення клінічного ефекту та зменшували при появі побічних ефектів (вздуття черева, метеоризм). Третя група хворих – 29 чоловік, отримували на тлі стандартної терапії ІХС препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК - урсофальк) у дозі 13-15 мг/кг/доб на ніч протягом 12 тижнів. Четверту групу склали 30 пацієнтів, які на тлі стандартної терапії ІХС приймали препарат УДХК у дозі 13-15 мг/кг/доб на ніч одночасно з лактулозою від 15 до 50 мл на добу індивідуально протягом 12 тижнів.

Лактулоза здатна затримувати воду в порожнині кишки, тому її приймання з метою досягнення послаблюючого ефекту не вимагає додаткового введення рідини. Оскільки лактулоза не метаболізується та не абсорбується в тонкій кишці, її можна застосовувати для корекції закрєпу у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом. Українською властивістю лактулози для хворих кардіологічного профілю є здатність цього синтетичного дисахариду знижувати рівні холестерину та тригліцеридів, не виявляти негативної дії на електролітний баланс. Необхідно відзначити, що в терапевтичних дозах лактулоза не взаємодіє з іншими лікарськими препаратами, її прийом не супроводжується розвитком тахіфілаксії, що дозволяє приймати її довготривало.

Під впливом препарату відбувається зміна флори товстої кишки (збільшення кількості лактобацил), що веде до підвищення кислотності в просвіті кишки та стимулює його перистальтику.

УДХК – це гідрофільна нетоксична жовчна кислота, що утворюється під дією бактеріальних ферментів із 7-кетолітохолової кислоти, яка надходить у печінку з тонкої кишки. Перевага УДХК перед іншими гепатопротекторами пояснюється його вираженим антихолестатичним ефектом, інгібуючим ефектом на фермент ГМГ-КоА - редуктазу, яка бере участь у синтезі ендogenous холестерину, внаслідок чого препарат позитивно впливає на дисліпідемію як компонент метаболічного синдрому. Також препарат має виразний протизапальний, антиоксидантний та імуномодулюючий ефекти. Багатогранність біохімічних та імунологічних ефектів УДХК зумовлює можливість її призначення хворим з ІХС. Обидва лікарські препарати є зареєстрованими в Україні та дозволені до клінічного використання.

Ефективність проведеної терапії оцінювали за динамікою клінічних, біохімічних та мікробіологічних показників перед лікуванням, через 1 та 3 місяці терапії. Слід зазначити, що всі пацієнти завершували лікування амбулаторно.

Після проведеної терапії у переважній більшості хворих (95,7%) зникли скарги з боку гепа-

тобілярної системи та прояви кишкової диспепсії, але більш виразною позитивна динаміка була у хворих 4 групи. При оцінці біохімічних показників статистично значиме зниження їх було у групі 3 та 4, причому у групі 4 ступінь зниження активності АЛТ і АСТ був більший на 36,3% і 34% у порівнянні з групою 3, та на 42,5% і 41,3% більший, ніж у групі 2. Оцінка динаміки ЛФ показала, що у хворих групи 4 зниження рівня було більше на 33,9%, ніж у хворих групи 3, та на 39,8%, ніж у групі 2. Ступінь зменшення проявів холестази майже однаково відзначався у хворих 3 та 4 груп, що обумовлено патогенетичною дією урсофальку, а саме – його холеретичною властивістю. У першій 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 4-ої групи було більше на 21%, ЛПНЩ – на 14,3%, тригліцеридів – на 27,5%, ніж у хворих групи 3, та на 42%, 32,1% і 35,8% у порівнянні з 2 групою. Таким

чином, позитивна динаміка показників клінічної картини, ліпідного обміну та функціонального стану гепатоцитів найбільш виражена була у 4 групі пацієнтів.

За результатами мікробіологічних досліджень призначена терапія сприяла нормалізації мікробіоценозу товстої кишки. У першій групі хворих дотримання тільки дієти не привело до істотних змін мікробіоценозу товстої кишки. У другій групі хворих через 1 місяць терапії у 46,6% (14) хворих повністю зникли клінічні і лабораторні ознаки дисбіозу, тобто прийом дуфалаку сприяв нормалізації мікробіоценозу товстої кишки. Через 3 місяці терапії позитивний ефект зареєстровано у 93,3% (28) хворих цієї групи. Прийом урсофальку у вигляді монотерапії, через 3 місяці лікування у 44,8% (13) пацієнтів 3 групи, проявляючи послаблюючу дію, ліквідував закрепи і тим самим сприяв відновленню нормофлори. Та найбільш істотний позитивний ефект лікування відзначено у групі 4, де прийом дуфалаку у поєднанні з урсофальком уже через 1 місяць сприяв нормалізації мікробіоценозу складової товстої кишки у 76,6% (23) хворих, а через 3 місяці ефективність терапії склала 96,6% (29) хворих (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка ступеня дисбіозу товстої кишки під впливом лікування

Ступінь дисбіозу	1 група (n=28) стандартна терапія ІХС			2 група (n=30) стандартна терапія ІХС+ дуфалак			3 група (n=29) стандартна терапія ІХС+ урсофальк			4 група (n=30) стандартна терапія ІХС+ урсофальк+ дуфалак		
	до лікування	через 1 міс	через 3 міс	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	0	2(7,2%)	4(14,3%)	0	14(46,6%)	28(93,3%)	0	7(24,0%)	13(44,8%)	0	23(76,7%)	29(96,7%)
I	12(42,8%)	14(50%)	15(53,6%)	12(40%)	10(33,3%)	2(6,7%)	12(41,4%)	12(41,4%)	16(55,2%)	12(40%)	7(23,3%)	1(3,3%)
II	16(57,2%)	12(42,8%)	9(32,1%)	17(56,7%)	5(16,6%)	0	17(58,6%)	10(34,5%)	0	17(56,7%)	0	0
III	0	0	0	1(3,3%)	1(3,3%)	0	0	0	0	1(3,3%)	0	0

При аналізі динаміки скарг з боку серцево-судинної системи у досліджуваних хворих відзначалося позитивна клінічна динаміка проявів ішемічної хвороби серця в усіх групах. Але більш значне зменшення кількості нападів та підвищення толерантності до фізичних навантажень, зменшення задухи та відчуття серцебиття відзначалося у пацієнтів четвертої групи, що дає підстави говорити про позитивний вплив запропонованої терапії на перебіг ІХС.

Таким чином, комбіноване призначення дуфалаку та урсофальку у комплексній терапії ІХС демонструє гепатопротекторну, гіполіпідемічну та пребіотичну дію.

Висновки. 1. Розроблений комплексний метод лікування хворих з ІХС зі включенням одночасного використання препаратів дуфалак та урсофальк є більш ефективним, ніж призначення цих препаратів поокремо, оскільки одночасно впливає 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. Барышникова Н.В. Синдромы избыточного бактериального роста (дисбиоза) в тонкой кишке и дисбиоза толстой кишки / Н.В. Барышникова, 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 [Текст] / Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород // Новости медицины и фармации : всеукр. спец. медфармац. 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.

¹Y.S.DERBAK, ¹E.Y. ARHIY, ²V.Y.SHPONTAK, ²O.A.SABININ, ²S.E.DERBAK, ³S.S.CHULAK

Uzhhorod National University, Medical Faculty, Chair of Internal Medicine Uzhhorod¹; Uzhhorod Central City Clinical Hospital²; Uzhhorod Station Emergency Medical Care Transcarpathian regional center of emergency medical care³

CLINICAL AND PATHOGENETIC FOUNDATION OF THE COMPLEX THERAPY PATIENTS COMORBID DISEASES

This article presents the results of treatment of 117 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, found a positive effect of the ursodeoxycholic acid in combination with lactulose for functional indices of liver, lipid metabolism and condition of the colon.

Key words: coronary heart disease, functional changes in liver lipid metabolism, colon, dysbiosis, ursodeoxycholic acid, lactulose

Стаття надійшла до редакції: 26.10.2013