

Карсил® Форте в лечении больных хроническим панкреатитом, сочетающимся с ишемической болезнью сердца

Т.Н. Христич

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

В статье представлены данные о результатах курсового лечения 21 больного с хроническим панкреатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца и синдромом хронической сердечной недостаточности с использованием Карсила® Форте по 90 мг 1 раз в сутки в течение 1,5 мес. Исследования показали, что под влиянием предложенного способа лечения клинические проявления полиморбидности у больных хроническим панкреатитом регрессировали, выявлена тенденция к уменьшению показателей С-РБ в крови, улучшились показатели перекисидации липидов. При поражениях печени уменьшались явления мезенхимального воспалительного синдрома, холестаза, а также отмечена нормализация липидного обмена, что важно для стабилизации течения атеросклеротического процесса как в сосудах, так и тканях печени и поджелудочной железы.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, оксидативный стресс, Карсил® Форте.

Клиническая картина и лечение больных с воспалительными заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ) имеют свои особенности. Так, Л.В. Винокурова и соавторы (2011) у больных билиарным панкреатитом установили умеренное нарушение экзокринной функции ПЖ, снижение уровня эластазы-1 [1]. В группе больных алкогольным панкреатитом и у пациентов с инволютивным панкреатитом эти же авторы также выявили значительное снижение показателей эластазы-1, что свидетельствует о снижении внешнесекреторной функции ПЖ в той или иной степени.

Следует отметить, что для хронического панкреатита – ХП (нарушение внешнесекреторной функции ПЖ), кроме того, характерны различные нарушения со стороны внешнесекреторной функции печени, кинетики желчного пузыря и желчевыводящих путей. В зависимости от этиологии заболевания и возраста больных в дуоденальной желчи отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) прогрессирующее снижение суммарного содержания желчных кислот преимущественно при алкогольном и инволютивном панкреатите. По-видимому, объяснить данные изменения можно постепенным снижением суммарного содержания конъюгированных желчных кислот (при алкогольном панкреатите) до существенно сниженного уровня при билиарном и инволютивном панкреатите. Ряд авторов и при инволютивном панкреатите наблюдали значительное увеличение абсолютного и процентного содержания (% от суммы желчных кислот) суммарной фракции тауродиоксихолановых кислот. Максимальное увеличение содержания холевой кислоты (в 9,7 раза) отмечали в желчи у больных с алкогольным панкреатитом. Выявленное качественное изменение состава ЖК может приводить к снижению всасывания экзогенного холестерина в кишечнике больных ХП, что является одним из механизмов развития атеросклеротических процессов, а также одной из

причин, влияющих на состояние экзокринной функции ПЖ. Особенно выражены такие процессы у больных инволютивным панкреатитом, который очень часто протекает в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) и синдромом хронической сердечной недостаточности (ХСН), сопровождающимися, к тому же, существенными изменениями структуры и функции печени.

В патогенезе развития хронического панкреатита, сочетающегося с ИБС, большое значение имеет интенсивность оксидативного стресса [2], вызывающего, несомненно, дисбаланс секреторных и инкреторных механизмов, участвующих как в прогрессировании фиброобразования органов, так и в сочетанном течении заболеваний [3].

При повреждении печени различного генеза (вирусного, алкогольного, лекарственного, что часто встречается при сочетанной патологии) происходит повышение выработки свободных радикалов, которое сопровождается повреждением митохондрий гепатоцитов. Нарушение процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях сопровождается развитием энергетического дефицита и гибелью клеток. Избыток соединений перекисного окисления также играет важную роль в фиброгенезе, активируя не только звездчатые клетки печени, но и ПЖ, усиливая продукцию внеклеточного матрикса.

Установлено, что ХП сам по себе (вне зависимости от фазы заболевания) усугубляет ишемические изменения, усиливает ритмическую нестабильность миокарда, угнетает насосную функцию сердца после приема пищи, повышает уровень эндотелина-1 и вазоинтестинального пептида в сыроворотке крови, усиливает расстройства в системе микроциркуляции, изменяет жирнокислотный состав мембран эритроцитов и липопротеидов, особенно арахидоновой кислоты [4], имеющей непосредственное отношение к формированию и развитию атеросклеротических процессов.

Атеросклероз является длительным вялотекущим хроническим воспалением в интиме сосудов, однако он имеет значение и в развитии ишемических поражений структуры органов, в частности, сердца, ПЖ и печени [5]. Следует подчеркнуть, что все липидные фракции, определяемые в крови, имеют эндогенное происхождение и синтез липопротеидов происходит в печени. Именно печень становится ключевым органом, ответственным за развитие атерогенной липемии, что особенно важно учитывать при ИБС в сочетании с ХП. Нарушение метаболизма углеводов и липидов в гепатоцитах сопровождается повышенным синтезом триглицеридов (ТГ). Особенно значимым в плане риска развития ХП и ИБС является влияние триглицеридемии в период постпрандиальной липемии [4]. Считается, что постпрандиальная липемия может быть ведущей причиной развития атеросклероза и ХП у больных с нормальным уровнем липидов натощак [6, 7]. Высокий уровень ТГ способствует образованию модифицированных, богатых ТГ ЛПНП, нарушению углеводного обмена, активации тромбообразования, что является одним из патогенетических звеньев развития и прогрессирования ХП и атеросклероза. Соче-

тание гипертриглицеридемии со снижением уровня ЛПВП рассматривают в качестве предиктора сахарного диабета 2-го типа (особенно при хроническом панкреатите), более значимого у женщин, нежели у мужчин. Таким образом, к особенностям коморбидной патологии (в нашем случае – ХП в сочетании с ИБС и сердечной недостаточностью – СН) при длительном течении могут присоединиться метаболические нарушения со стороны печени, желчного пузыря, дисбиоз кишечника, обусловленные нарушением липидного обмена, гипоксией, транслокацией микроорганизмов, особенно в пожилом и старческом возрасте и при нарастании СН.

Ассоциированные патологические заболевания или состояния, кроме трудности в верификации диагноза, прогнозе, разработке вопросов тактики лечения, осложняют течение одного из заболеваний и значительно ухудшают качество жизни больного. Актуальной является данная проблема и для гастроэнтерологии, где инфекционный или токсический генез часто имеет место, а состояние кислотообразования, нарушения полостного, мембранного и внутриклеточного пищеварения, дисбактериоз, желчный рефлюкс, дислипидемия носят мультиорганный характер, по-видимому, вследствие наличия единого патогенетического механизма – развития хронической воспалительной реакции.

Особенности воспалительного ответа на повреждение (в том числе развитие хронической воспалительной реакции) зависят от интенсивности реагирования цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6) и С-реактивного белка, тесно связанного с типом цитокинового каскада, вариациями ответа системы комплемента. Следует отметить, что реакция системы комплемента и клеточного иммунитета, а также гемостазиологической системы, особенности липидного обмена, выступающего в данном случае звеном энергетического пополнения клеток, участвующих в воспалительном ответе, инсулинорезистентности, с одной стороны, является защитной реакцией, а с другой – той реакцией, которая приводит к развитию атеросклероза, артериосклероза, атеротромбоза (вследствие эндотелиальной дисфункции и образования молодой атеросклеротической бляшки, не имеющей достаточно стойкой покрышки).

В свете данных представлений активно изучается значение вЧС-РБ как прогностического маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений (при этом чем его содержание выше, тем большая вероятность сердечно-сосудистых катастроф) [8]. Малоактивное воспаление (согласно показателю вЧС-РБ) позволяет прогнозировать риск развития атеросклеротических осложнений (острого инфаркта миокарда, инсульта, ишемического панкреатита, инфаркта ПЖ). Кроме того, по результатам крупных эпидемиологических исследований, вЧС-РБ имеет значение и для оценки риска артериальной гипертензии у лиц с нормальным артериальным давлением [9].

Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association) рекомендует следующие критерии оценки соотношения уровня вЧС-РБ и сердечно-сосудистого риска: меньше 1 мг/л – риск низкий; 1–3 мг/л – риск средний и больше 3 мг/л – риск высокий [10]. Независимые эксперты считают, что данный тест может быть использован у всех практически здоровых взрослых пациентов с целью выделения группы риска для проведения профилактического лечения осложнений при ИБС, в том числе ишемического панкреатита и СН [11].

Однако в ряде случаев перечисленные механизмы могут формировать и другие изменения, чаще всего метаболические, смазывающие клиническую картину (в данном случае речь идет о метаболическом синдроме) [12]. Следует отметить, что до настоящего времени нет единого мнения о первопрочине метаболических нарушений в патогенезе метабо-

лического синдрома, относящегося к атеросклеротическим заболеваниям [13]. Так, Л.Б. Лазебник и Л.А. Звенигородская (2009) в своей монографии «Метаболический синдром и органы пищеварения» представляют данные, касающиеся в основном трех локализаций поражений органов пищеварения [14]. Это заболевания пищевода (ГЭРБ, недостаточность кардиального отдела пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), заболевания печени и билиарного тракта (неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь) и заболевания толстой кишки (дивертикулез, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки). Отвечая на вопрос, почему редко встречается констатация изменений ПЖ, авторы подчеркивают, что причиной является наличие синдромов «перехлеста» и, помимо полиморбидности, отсутствие параллелизма между клиническими, функциональными и морфологическими изменениями как в ПЖ, так и печени [14].

И все же, снижение функциональной активности ПЖ при метаболическом синдроме с дислипидемией может быть следствием как неконтролируемости процессов окисления и расстройством процессов фосфорилирования, угнетением циклазной системы панкреатитов, ухудшения реологических свойств крови, так и атеросклеротических изменений сосудов ПЖ, которые развиваются достаточно быстро и, согласно полученным нами данным, встречаются более чем у половины пациентов с ИБС [15]. Чрезмерная интенсификация пероксидации липидов способствует нарушению микроциркуляции [16], обменных процессов, развитию гипоксии, что в еще большей степени индуцирует пероксидацию липидов, напрягая и истощая возможности антиоксидантной системы защиты. Кроме того, длительная гиперинсулинемия в случае сопутствующего метаболического синдрома способствует сужению просвета артериол за счет пролиферации гладкомышечных клеток и, в свою очередь, нарушает кровообращение, приводя к дистрофическим изменениям паренхимы миокарда, ПЖ вследствие артериосклероза [17].

Лечебные мероприятия в подобных случаях направляют в первую очередь на лечение кардиальной патологии. При этом забывают, что бета-блокаторы, антагонисты кальция, сердечные гликозиды, статины оказывают отрицательное влияние, усиливая в определенной степени активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), окисленную модификацию белков (что определяет развитие карбонильного стресса), способствуют прогрессированию эндогенной интоксикации, инсулинорезистентности, хронической воспалительной реакции в самой ПЖ и всей гепатобилиарной зоне, в том числе печени [18]. В лечении указанной патологии с вовлечением печени важное место занимают гепатопротекторы растительного происхождения.

Одним из наиболее популярных источников сырья для получения соответствующих лекарственных средств является расторопша пятнистая (*Silybum marianum*), известная также под названием «чертополох молочный», которая принадлежит к семейству астровых. В народе это растение известно как марьин татарник. За свои лечебные свойства он получил название «подарок Девы Марии». Римский натуралист Плиний Старший (I в. до н.э.) характеризует чертополох молочный как «прекрасное средство, очищающее желчь». Имеется упоминание об этом растении в трактате Диоскорида «Materia medica». Расторопшу используют во многих странах в лечении заболеваний печени. Ее главным действующим веществом является силимарин, состоящий из флавоноидных изомеров. В их числе силибинин (50–60%), изосилибинин (около 5%), силикринин (20%), силидианин (около 10%), таксифолин (около 5%) и другие. Таким образом, главным действующим веществом силимарина является силибинин.

Биологические эффекты силимарина и их механизмы представлены в табл. 1.

Биологические эффекты силимарина и их механизмы

Биологические эффекты	Механизмы
Предотвращение повреждения гепатоцитов и развития воспаления	Связывание активных форм кислорода, уменьшение перекисного окисления липидов и выработки медиаторов воспаления
Стимуляция регенерации гепатоцитов	Потенцирование синтеза белков
Антифибротическое действие	Угнетение активности ферментов: коллагеназы, фосфолипазы, гиалуронидазы, стимулирующих образование фиброзной ткани
Холеретическое и холекинетическое действие	Увеличение синтеза желчных кислот и снижение тонуса сфинктера желчевыводящих путей
Гипохолестеринемическое действие	Угнетение синтеза холестерина и липопротеинов низкой плотности

Приведенные в табл. 1 сведения свидетельствуют о лечебном действии силимарина, ограничивающем воспалительный процесс в печени и повреждение гепатоцитов, предотвращающем развитие фиброзной ткани и восстанавливающим структуру печени (В.Т. Ивашкин и др., 2003), что весьма важно в лечении больных с ХП и наличием синдрома ХСН.

Таким образом, у больных с полиморбидностью патологии возникает необходимость в использовании препаратов, одновременно воздействующих на описанный выше ряд механизмов патологических процессов. Соответственно следует отдавать предпочтение лекарственным препаратам с высокой эффективностью и заслуженной клинической репутацией. С этой точки зрения, препаратом выбора для больных ХП в сочетании с ИБС, неалкогольным стеатогепатитом, инсулинорезистентностью (гипергликемией и гиперинсулинемией), сопутствующим липоматозом ПЖ, что было обнаружено у 30% больных с ИБС [19], является Карсил® Форте, производимый болгарской фармацевтической компанией «Софарма» и оказывающий не только гепатопротекторное действие. Установлено, что он блокирует выработку ацетальдегида, регулирует содержание липопротеинов в плазме, блокирует фиброгенез печени, способен блокировать ангиогенез и снижать пролиферацию опухолевых клеток в печени и молочной железе, в дозе 50 или 75 мкг блокирует рост гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, предотвращает развитие химически индуцированного рака почек, развитие возрастных изменений, а также изменений, вызванных различными патологическими процессами в головном мозге, обладает эстрогеноподобными эффектами, предотвращает резорбцию костной ткани, что важно для больных с ХП при наличии остеопороза и остеопении при трофологической недостаточности.

Основным механизмом его действия считают антиоксидантный эффект, который повышает функциональную способность клеток печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению биологических продуктов, поддерживает устойчивость гепатоцитов к патогенным воздействиям (в том числе алкоголя) и способствует сохранению и восстановлению структуры и функции гепатобилиарной системы. Данный препарат стабилизирует гомеостаз печеночной паренхимы: активизирует внутриклеточный обмен веществ и работу ферментных систем печени; подавляет перекисное окисление липидов и разрушение клеточных мембран; связывает свободные радикалы; стимулирует синтез белка и регенераторно-репаративные процессы. Использование силимарина у больных сахарным диабетом и циррозом печени способствовало уменьшению потребности в инсулине (М. Velussi et al., 1997).

Карсил® Форте содержит 163,6–225,0 мг сухого экстракта плодов расторопши пятнистой, что эквивалентно 90 мг силимарина, определенного по силибинину методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (этот метод утвержден Европейской фармакопеей). Фармакокинетические

исследования свидетельствуют, что после однократного приема внутрь силимарин быстро всасывается в пищеварительном канале, достигая максимальной концентрации в крови через 30–60 мин. При регулярном приеме постоянный уровень в крови устанавливается на вторые сутки. Силимарин накапливается преимущественно в печени и почках, не связывается с нуклеиновыми кислотами. Большую часть силимарина обнаруживают в цитоплазме гепатоцитов, в то время как в ядрах его концентрация в 100–200 раз меньше. Комплекс флавоноидов метаболизируется в печени путем конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами, не влияя на микросомальную систему окисления, поэтому совместное применение с другими препаратами не отражается на их фармакокинетике и фармакодинамике. Существует enteroгепатическая циркуляция препарата, когда глюкуроныды и сульфаты силимарина, находящиеся в желчи, попадают в кишечник, где расщепляются ферментами кишечной микрофлоры. Силимарин, образующийся при этом, вновь реабсорбируется. Важно учитывать, что действие силимарина сохраняется еще некоторое время после завершения курса лечения. В терапевтических дозах он не оказывает негативного действия на организм человека, что позволяет отнести его к категории малотоксичных веществ.

Механизм гепатопротекторного действия силимарина обусловлен мембраностабилизирующим, антиоксидантным и метаболическим эффектами. Фенольная структура в молекуле силибинина обеспечивает антиоксидантный эффект, благодаря чему он взаимодействует с активными формами кислорода и свободными радикалами в печени, превращая их в менее агрессивные соединения. Кроме того, препарат активирует собственные системы защиты тканей от продуктов перекисного окисления (глутатионредуктазу и супероксиддисмутазу). Это способствует предотвращению разрушения клеточных структур. Показано, что *in vitro* антиоксидантная активность силимарина в 10 раз выше по сравнению с таковой токоферола [20]. Силимарин защищает от действия подобных агентов не только клетки печени, но и клетки крови, повышая их осморезистентность, что весьма важно при сочетанном течении ХП с ИБС и синдромом ХСН.

Недавние исследования *in vitro* показали, что силимарин может обладать противовоспалительными свойствами за счет подавления синтеза провоспалительного лейкотриена В4 в купферовских клетках. Силимарин препятствует тканевому воспалению путем ингибирования миграции нейтрофилов, купферовских клеток, синтеза лейкотриенов и образования простагландинов. При этом уменьшается проницаемость мембран, клинически отмечается снижение уровней печеночных трансфераз, γ -глутаминтрансферазы. Кроме того, получены данные о способности силимарина снижать содержание холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови при дислипидемии [21], что также очень важно для эффективности лечения больных ХП в сочетании с ИБС и синдромом ХСН.

Важной направленностью метаболического действия силимарина является способность стимулировать синтез белков и поддерживать процесс регенерации гепатоцитов. Силимарин индуцирует синтез РНК; при этом скорость транскрипции ДНК в малигнизированных клетках, а также скорость их деления не повышаются, что исключает возможность стимуляции опухолевого роста. Нейтрализует негативное действие этанола на печень, стимулируя синтез фосфатидилхолина.

В ходе некоторых исследований было установлено, что силимарин тормозит развитие фиброза. Антифибротический эффект этого препарата состоит из прямого и опосредованного действия. Прямой антифибротический эффект обусловлен стимуляцией фермента коллагеназы, расщепляющей компоненты соединительной ткани в пространстве Диссе. Опосредованное влияние достигается в результате связывания продуктов перекисного окисления, купирования очагов некроза гепатоцитов и снижения активности звездчатых клеток, продуцирующих компоненты соединительной ткани. *In vitro* силимарин блокирует пролиферацию купферовских клеток и снижает выделение трансформирующего фактора роста β [20].

В результате анализа 700 научных публикаций, посвященных использованию силимарина как стандартизированной смеси флавоноидов [9], был сделан вывод о естественном воздействии силимарина на организм человека и его высокой клинической эффективности благодаря сочетанию выраженного гепатопротекторного действия и хорошего профиля безопасности. ВОЗ включила расторопшу пятнистую (*Silybum Marianum*) – силимарин – в «Монографию ВОЗ по избранным медицинским растениям» со следующими основными терапевтическими показаниями: вспомогательное лечение острого и хронического гепатита и цирроза, вызванного алкоголем, лекарствами и токсинами [11], что имеет место в клинической практике лечения больных с ХП в сочетании с ИБС и синдромом ХСН.

В связи с этим была поставлена **цель** изучить основные патогенетические механизмы, участвующие в развитии и прогрессировании ХП в сочетании с ИБС и синдромом ХСН, целесообразность применения препарата Карсил® Форте в коррекции таких проявлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 21 больной с ХП (шифр согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра) с ИБС и синдромом ХСН (по Международной классификации болезней) в возрасте от 49 до 60 лет, 10 (47,6%) женщин и 11 (52,4%) мужчин. Распределение по возрасту было равномерным. Больные были разделены на основную группу, получавшую базисное лечение в сочетании с Карсилом® Форте по 90 мг силимарина 1 раз в день, и контрольную, где больные получали только базисное лечение. Благодаря более высокому содержанию силимарина (90 мг в 1 капсуле) назначали по 1–2 капсулы Карсила® Форте в сутки для лечения пораженной печени легкой и умеренной степени. Это значительно уменьшало вероятность пропустить очередной прием препарата в течение дня. Курс лечения составил 1,5 мес. Давность заболевания колебалась от 7 до 10 лет. Группу практически здоровых людей составили 15 человек, пол и возраст которых соответствовал полу и возрасту обследованных. Среди практически здоровых были 7 женщин и 8 мужчин, их возраст колебался от 40 до 60 лет. Диагноз ХП устанавливали согласно Приказу МЗ Украины от 13.06.2005 г. № 27 с учетом клинической симптоматики (жалоб, данных анамнеза, объективного обследования), биохимических показателей (показателей состояния перекисидации липидов – малонового диальдегида – МА) в плазме крови и эритроцитах по методике Ю.А. Владимиро-

ва, А.И. Арчакова (1972) [22] как с инициацией НАДФН2 и аскорбатом, так и без таковой. К тому же проводили исследование внешнесекреторной функции ПЖ по наличию активности ферментов в крови и моче (изучали «отклонение» ферментов ПЖ в кровь); рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки; ультрасонографию ПЖ выполняли с целью выяснения состояния морфологической структуры органа. С помощью УЗИ органов брюшной полости определяли морфологические изменения структуры ПЖ, печени и желчевыводящих путей; гастроудоденоскопия позволяла определять состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Изучали показатели ферментативной деятельности печени с целью определения состояния внешнесекреторной функции печени у больных ХП в сочетании с ИБС и синдромом ХСН. Функциональное состояние печени оценивали с помощью показателей общего белка, протеинограммы, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего и прямого билирубина в крови. У больных учитывали показатели общего холестерина, триглицеридов. С целью верификации стадии и функционального класса СН проводили ЭКГ и Эхо-КГ с анализом полученных данных относительно фракции выброса. Статистическую обработку проводили на персональном компьютере «ViewSonic» с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel, а также компьютерной программы «BioStat». Учитывали среднюю арифметическую величину (M), ее ошибку (m), критерий Стьюдента (t), достоверность (p) с обеспечением вероятности не менее 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов показал, что у больных с ХП в сочетании с ИБС и синдромом ХСН в клинической картине преобладал диспепсический (чаще с чередованием запоров и поносов, сопровождающимся вздутием живота), неинтенсивный абдоминальный болевой, интоксикационный и депрессивный синдромы, периодически (при обострении) усиливались одышка, боль в правом подреберье, появлялись жалобы на пастозность нижних конечностей, отеки, исчезающие в динамике лечения. При поступлении у 6 пациентов отмечали явные признаки ишемии миокарда, изоэлектрические, отрицательные зубцы T , единичные желудочковые экстрасистолы, в ряде случаев переходящие в групповые, которые имели тенденцию к исчезновению в динамике лечения. При этом отмечена положительная динамика электрокардиографических изменений, ЭКГ, однако в постпрандиальный период у 8 больных все же выявляли тахикардию длительностью 1 ч, что расценивали как проявления сохраняющегося обострения ХП или сохраняющейся декомпенсированной СН (возможно, за счет диастолического варианта, связанного в той или иной степени с состоянием печени), что в итоге усиливало гипоксию. Она, в свою очередь, поддерживала клинические проявления синдрома ХСН. В динамике курсового лечения с использованием Карсила® Форте, которое проводили в амбулаторно-поликлинических условиях, жалобы на тяжесть в правом подреберье уменьшились у 8 больных, слабость у 5, тошнота у 9 больных, желтушность склер и кожных покровов у 4 из 6 пациентов, нормализация сна отмечена у половины больных.

Нами отмечена неоднозначность клинического ответа в зависимости от дозирования препарата у больных с ИБС и синдромом ХСН. При назначении Карсила® Форте 180 мг в день ухудшалось самочувствие, у 3 больных появились тошнота, тяжесть в голове, в области правого подреберья, что заставило снизить дозу до 90 мг и получить уменьшение проявлений вышеописанной симптоматики. У 3 больных, где к основным заболеваниям присоединялся неполный метабо-

Показатели содержания малонового диальдегида (МА) в крови обследованных (M±m)

Группы обследованных	Количество обследованных	МА без инициации, мкмоль/л	МА с инициацией НАДФН2, мкмоль/л	МА с инициацией аскорбатом, мкмоль/л
Практически здоровые	15	6,56±0,14	10,52±0,24	8,46±0,14
Больные ХП с ИБС и синдромом ХСН	21	9,03±0,09*	13,24±0,25*	12,46±0,06*

Примечание: * – достоверность вероятностей отличий (p<0,001) в сравнении с группой практически здоровых.

лический синдром, но с наличием гипергликемии и гиперинсулинемии, только при длительности лечения 3 мес улучшилась клиническая симптоматика, характеризующая СН (в значительной мере уменьшилась одышка, исчезла пастозность нижних конечностей и одутловатость лица). У 2 больных, страдающих артериальной гипертензией I–II стадии и выраженной дислипидемией с преимущественно высокими показателями ацилтриглицеролов и высокими показателями мочевой кислоты в крови, на 5-й день приема препарата в дозе 180 мг в сутки резко обострился суставной синдром, напоминающий клинику подагрического артрита. Переход на дозу 90 мг (1 капсула 1 раз в сутки), щелочное питье, анальгетики в течение 5–6 дней нормализовали вышеописанные негативные проявления. Последующее лечение в течение 1 мес проходило без особенностей. Описанное выше определило стратегию назначения Карсила® Форте – по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 1,5 мес.

Следует отметить, что среди больных с ХП в сочетании с ИБС и синдромом ХСН, начавших лечение препаратом Карсил® Форте, 4 человека страдали хроническим гепатитом С в течение от 5 до 10 лет. Первоначально им назначили Карсил® Форте по 1 капсуле 3 раза в день, и при этом не только увеличилась выраженность диспепсического, но и болевого синдрома с локализацией в область правого подреберья, а также наблюдались повышение температуры тела и депрессивный характер поведения (то есть реакция напоминала таковую при назначении противовирусной специфической терапии). Больные категорически отказались продолжать прием препарата, вследствие чего были исключены из группы анализа.

До лечения выявлена неконтролируемость ПОЛ. Анализ полученных данных показал, что в крови больных ХП в сочетании с ИБС и синдромом ХСН содержание МА (как без инициации, так и с инициацией НАДФН2 и аскорбатом) значительно выше, чем в группе практически здоровых. При СН I, ПА-Б стадии II–III функционального класса отмечали увеличение показателей в 1,37 раза по сравнению с показателями группы практически здоровых (табл. 2).

Выраженную неконтролируемую интенсификацию процессов пероксидации липидов при ХП в сочетании с

ИБС и синдромом ХСН I, ПА-Б стадии II–III функционального класса можно объяснить тем, что при этом увеличивается площадь тканей, функционирующих в условиях гипоксии, вызывая генерацию значительного количества свободных радикалов, в том числе за счет разрушения липидов мембран кардиомиоцитов и панкреатитов, что определяет персистенцию хронической воспалительной реакции, пролонгируя дестабилизацию клинических симптомов.

При исследовании содержания в крови МА с инициацией аскорбатом у больных выявлено его увеличение в 1,47 раза (p<0,05) в сравнении со здоровыми.

Полученные результаты могут свидетельствовать о значительном дефиците аскорбиновой кислоты у больных с ХП в сочетании с ИБС и синдромом ХСН I, ПА-Б стадии II–III функционального класса и указывать на необходимость экстренного пути его пополнения у данной группы больных, но осторожного, чтобы не повлиять на процессы гемокоагуляции.

Итак, у больных при обострении ХП интенсификация ПОЛ более значительна при коморбидном течении с синдромом ХСН I, ПА-Б стадии II–III функционального класса (согласно показателям МА, МА с инициацией НАДФН2 и аскорбатом) в сравнении с практически здоровыми. Установлено, что показатели МА с инициацией существенно выше, чем без инициации, что свидетельствует о значительном дефиците НАДФН2 и аскорбиновой кислоты, которые истощаются в процессе компенсаторной реакции системы антиоксидантной защиты.

В динамике курсового лечения с включением Карсила® Форте получено достоверное уменьшение показателей пероксидации липидов, а именно: достоверное уменьшение показателей МА как без инициации, так и с инициацией НАДФН2 и аскорбатом (табл. 3).

Анализируя результаты использования Карсила® Форте в комплексном лечении больных с ХП в сочетании с ИБС и синдромом ХСН, можно утверждать, что пероксидация липидов достоверно снижается в группе больных с коморбидной патологией: МА без инициации – на 23,9% (p<0,001), с инициацией НАДФН2 – на 9,8% (p<0,001), а с инициацией аскорбатом соответственно на 16,2%. То есть уменьшение проявлений оксидативного стресса в данной группе существ-

Таблица 3

Показатели содержания малонового диальдегида (МА) в крови обследованных в динамике лечения (M±m)

Группы обследованных	Количество обследованных	МА без инициации, мкмоль/л	МА с инициацией НАДФН2, мкмоль/л	МА с инициацией аскорбатом, мкмоль/л
Практически здоровые	15	6,56±0,14	10,52±0,24	8,46±0,14
Больные ХП с ИБС и синдромом ХСН (контрольная группа):				
- до лечения	11	8,85±0,08	12,02±0,26	10,65±0,08
- после лечения	11	7,78±0,15*	10,06±0,15*	9,47±0,14*
Больные ХП с ИБС и синдромом ХСН:				
- до лечения	10	9,03±0,09	13,24±0,25	12,46±0,06
- после лечения (основная группа)	10	7,29±0,18*	12,06±0,14*	10,72±0,15*

Примечание: * – достоверность вероятностей отличий (p< 0,05) до и после лечения.

венное и свидетельствует, скорее всего, об ослаблении интенсивности хронической воспалительной реакции, поражающей морфологическую структуру таких органов, как поджелудочная железа и печень, что подтверждается улучшением клинической картины и динамикой биохимических показателей крови, отражающих состояние печени у этих пациентов, и дает основание рекомендовать таким больным в курсовое лечение включать прием Карсила® Форте по 1 капсуле 1 раз в день длительностью от 1,5 до 3 мес.

Показатели синдрома цитолиза имели хорошую динамику в процессе лечения (АлАТ – $2,18 \pm 0,03$ ммоль/ч-л до лечения снизились до $1,89 \pm 0,08$ ммоль/ч-л после лечения, АсАТ – $1,69 \pm 0,04$ ммоль/ч-л до и $1,45 \pm 0,05$ ммоль/ч-л после лечения, билирубин с $24,3 \pm 0,6$ ммоль/л до и $20,4 \pm 0,6$ мкмоль/л после лечения), что, по-видимому, связано с антиоксидантным действием Карсила® Форте. Улучшается синтетическая функция печени, о чем свидетельствовало повышение процента содержания альбуминов и глобулинов. В группе больных, получавших Карсил® Форте, отмечали снижение содержания ГТПП ($5,12 \pm 0,04$ ммоль/ч-л до и $4,82 \pm 0,04$ ммоль/ч-л после лечения). Данное действие препарата заслуживает врачебного внимания, поскольку мембраносвязывающий фермент ГТПП в последнее время рассматривают в качестве раннего маркера кардиоваскулярных осложнений, а его снижение тормозит их развитие [23]. В свою очередь, при отсутствии достоверных результатов со стороны показателей уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови положительная динамика показателей ГТПП расценивалась нами как уменьшение выраженности активности процесса в динамике лечения Карсилом® Форте, как уменьшение активности стимулов, повреждающих печень, тем более что гендерные особенности свидетельствуют – ГТПП могут быть маркерами аккумуляции жира печенью [24]. Полученные данные позволяют считать, что Карсил® Форте нормализует обмен липидов в ткани печени и ПЖ.

Относительно показателей липидного обмена, изучаемых в плазме крови, то у больных с ХП в сочетании с ИБС и синдромом ХСН они были достаточно высокими (общий холестерин – $6,15 \pm 0,4$ ммоль/л против $4,5 \pm 0,6$ ммоль/л у практически здоровых; ТГ – $3,4 \pm 0,5$ ммоль/л против $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л у практически здоровых). В динамике лечения показатели содержания ТГ уменьшились достоверно ($p < 0,05$) в процессе полутаромесячного срока приема по 90 мг в сутки. Полученные данные позволяют считать, что риску неблагоприятных событий более всего подвержены больные с ХП в сочетании с ИБС и синдромом ХСН.

ВЫВОДЫ

Таким образом, использование в курсовом лечении у больных с ХП в сочетании с ИБС и синдромом ХСН пре-

парата Карсил® Форте способствовало регрессу клинических проявлений полиморбидности заболеваний у большинства больных и улучшению показателей оксидативно-го стресса, мезенхимального воспалительного синдрома, холестаза при поражении печени, а также нормализации липидного обмена в рыхлой соединительной ткани печени и ПЖ, тенденции к уменьшению показателей С-РБ в крови, предотвращая развитие неалкогольной жировой дистрофии печени и липоматоза ПЖ, который, возможно, также протекает по типу жировой дистрофии соединительной ткани органа [13].

Карсил® Форте у лікуванні хворих хронічним панкреатитом у сполученні з ішемічною хворобою серця

Т.М. Христич

У статті наведені дані про результати курсового лікування 21 хворого із хронічним панкреатитом у сполученні з ішемічною хворобою серця та синдромом хронічної серцевої недостатності з використанням Карсила® Форте по 90 мг 1 раз на добу протягом 1,5 міс. Дослідження свідчили, що під впливом запропонованого способу лікування клінічні прояви поліморбидності у більшості хворих регресували, виявлена тенденція до зменшення показників С-РБ у крові, поліпшилися показники пероксидації ліпідів. При ураженні печінки зменшилися прояви мезенхімального запального синдрому, холестаза, а також відзначена нормалізація ліпідного обміну, що важливо для стабілізації протікання атеросклеротичного процесу як у судинах, так і в тканинах печінки та підшлункової залози.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, оксидативний стрес, Карсил® Форте.

Carsil forte in treatment of chronic pancreatitis, combined with ischemic heart disease

T.N. Khristich

The article presents the results of a course of treatment in 21 patients with chronic pancreatitis in combination with coronary heart disease and chronic heart failure with Carsil Forte to 90 mg once a day for 1.5 months. Studies have shown that the influence of the proposed method for treating the clinical manifestations polymorbidity most patients have regressed character and have trend to decrease the level of CRP in the blood, made improvements in lipid peroxidation. With liver lesions reduces the effects of mesenchymal inflammatory syndrome, cholestasis, as well as the normalization of lipid metabolism, which is important for the stabilization of the atherosclerotic process in the blood vessels as well as the liver and pancreas.

Key words: chronic pancreatitis, ischemic heart disease, chronic heart failure, oxidative stress, Carsil Forte.

Сведения об авторе

Христич Тамара Николаевна – Буковинский государственный медицинский университет, 58002, г. Черновцы, Театральная пл., 2; тел.: (0372) 55-347-54.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винокурова Л.В. Особенности течения хронического панкреатита у лиц пожилого возраста / Л.В. Винокурова, С.Г. Шустова, Г.Г. Варванина, Т.В. Нилова / Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути их решения. Тезисы докладов XI Научного общества гастроэнтерологов России 1–2 марта 2011 г., Москва. – 2011. – С. 105.
2. Березина О.И. Исследование влияния мексидола на динамику показателей общей антиоксидантной активности малонового диальдегида и оксида азота в крови больных с осложненным течением хронического панкреатита / [О.И. Березина, Л.В. Винокурова, А.В. Петраков, Т.В. Нилова, В.Н. Дроздов / Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопро-
- сы и пути их решения. Тезисы докладов XI Научного общества гастроэнтерологов России 1–2 марта 2011 г., Москва. – 2011. – С. 103.
3. Березина О.И. Развитие фиброза в ткани поджелудочной железы и содержание TNF-альфа в сыворотке крови больных алкогольным панкреатитом / О.И. Березина, Л.В. Винокурова, В.Н. Дроздов, Е.В. Ткаченко, И.Е. Трубицына / Патология органов
- пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути их решения. Тезисы докладов XI Научного общества гастроэнтерологов России 1–2 марта 2011 г., Москва. – 2011. – С. 104.
4. Бондарчук О.М. Перебіг та лікування ішемічної хвороби серця при супутньому хронічному панкреатиті: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2005. – 20 с.

5. Лазебник Л.Б. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии при лечении статинами / Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шепелява С.Д. // Тер. архив. – 2003. – Т. 75, № 8. – С. 51–55.
6. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология / Е.Н. Амосова / В 2 т. – К., 1998. – 497 с.
7. Целуйко В.Й. Атеросклероз. Частина 1 / В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева // Ліки України. – 2008. – № 2 (118). – С. 13–20.
8. Глушко Л.В. С-реактивный білок: діагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/сироватці крові й інших біологічних рідинах організму / Л.В. Глушко, Н.М. Коваль, Н.М. Павелко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. – 2010. – № 7. – С. 58–61.
9. И.А. Сукманова. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп / И.А. Сукманова, Д.А. Яхонтов, Т.И. Поспелова, О.С. Кузинская, А.П. Косоухов // Цитокины и воспаление. – 2010. – № 3. – С. 7–11.
10. Yasojima K. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques / K. Yasojima, C. Schwab et al. // Amer. G. Patology. – 2001. – Vol. 158. – P. 1039–1051.
11. Терещенко С.Н. Диастолическая сердечная недостаточность: разрешимы ли трудности диагностики и лечения? / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // Тер. архив. – 2009. – № 11. – С. 73–76.
12. Христоч Т.Н. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца / Т.Н. Христоч, Т.Б. Кендзерская, М.В. Дяк // Гастроэнтерология. Міжвідомчий збірник. – 2004. – Вип. 35 – Дніпропетровськ, 2004. – С. 374–380.
13. Кендзерская Т.Б. Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома / Т.Б. Кендзерская, Т.Н. Христоч, З.А. Мельничук // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 1. – С. 10–16. – 2004. – Вип. 35 – Дніпропетровськ, 2004. – С. 374–380.
14. Лазебник Л.Б., Л.А. Звенигородская. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М., 2009. – 184 с.
15. Христоч Т.М. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т.Н. Христоч, В.П. Пишак, Т.Б. Кендзерская. – Черновцы, 2006. – 280 с.
16. Губергриц Н.Б. Новые возможности лечения неалкогольного стеатогепатита у больных с хронической абдоминальной ишемией / Н.Б. Губергриц, Е.Ю. Голуб // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 4 (42). – С. 76–80.
17. Христоч Т.Н. Роль сосудистого фактора и нарушения микроциркуляции в этиологии панкреатита / Т.Н. Христоч, Т.Б. Кендзерская // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6 (26). – С. 35–40.
18. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 3 (13). – С. 9–17.
19. Кендзерська Т. Б. Морфологічні зміни підшлункової залози при ішемічній хворобі серця / Т.Б. Кендзерська, Т.М. Христоч, В.Т. Бачинський // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 1 (2). – С. 75–78.
20. Щербиніна М.Б. Роль функціонального холестаза у формуванні гепатобілярної патології та
- можливості його медикаментозної корекції / М.Б. Щербиніна // Новості медицини і фармації. Гастроентерологія. – 2008. – № 239. – С. 57–61.
21. Успенский Ю.П. Клиническое значение нарушений реологии желчи и холестаза у больных с гепатобилиарной патологией: общий подход к фармакотерапии / Ю.П. Успенский, С.Н. Мехтиев // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – 36. – С. 71–78.
22. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологической мембране / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков // Тер. арх. – 1999. – № 6. – С. 62–65.
23. Бабак О.Я. Влияние сывороточного уровня адипонектина на выраженность неалкогольного стеатоза печени у больных с сахарным диабетом 2 типа / О.Я. Бабак, О.В. Колесникова, И.В. Шуть // Суч. гастроентерологія. – 2011. – № 1 (57). – С. 5–11.
24. Степанова О.В. Зв'язок між активністю ферментів печінки у хворих з інсулінорезистентністю і ожирінням / О.В. Степанова // Укр. терапевтичний журн. – 2010. – № 2. – С. 35–38.

Статья поступила в редакцию 04.02.2013