

# Хронічний панкреатит за коморбідності з ішемічною хворобою серця: ліпідний спектр крові, можливості корекції

Т. М. Христин, Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, показники ліпідограми, статини, полікозанол (ФітоСтатин)

У перебігу хронічного панкреатиту (ХП) та атеросклерозу метаболічні порушення є суттєвими чинниками патогенезу. Саме вони виступають у ролі об'єднуючих механізмів ХП та ішемічної хвороби серця (ІХС). До таких механізмів відносять хронічно перебігаючий оксидативний стрес, системну запальну відповідь на пошкодження, інсулінорезистентність, гіперліпідемію, гіпертригліцеридемію, особливо післяпрандіальну [14]. Метаболічні процеси тісно пов'язані між собою. Наприклад, у метаболізмі глюкози та ліпідів (зокрема у вісцеральній жировій тканині), регуляції коагуляційних та запальних процесів ключова роль належить печінці та підшлунковій залозі (ПЗ). Печінка стає як органом-мішенню, так і важливим джерелом деяких патогенетичних процесів, які формують інсулінорезистентність і порушення ліпідного обміну через ушкодження судинної стінки та тканини печінки, ПЗ. Можливо, значення може мати перехрест механізмів на рівні цих органів та запальних процесів у вісцеральній жировій тканині (яка секритує прозапальні адипокіни). При цьому в печінці ініціюється транскрипція низки прозапальних генів, що підсилює хронічне системне запалення як в жировій тканині, так і в ПЗ [3]. Вважається, що раннім наслідком запальних процесів у жировій тканині також є інсулінорезистентність. Системна інсулінорезистентність сприяє зниженню поглинання глюкози гепатоцитами, адипоцитами, м'язовою тканиною, синтезу глікогену і тригліцеридів, активації гліколізу, ліполізу, неогліколізу. Збільшується циркуляція та окиснення жирних кислот, що викликає пошкодження тканин (зокрема гепатоцитів, панкреатитів) завдяки ліпотоксичності. Порушення ліпідного обміну не компенсується гіперінсулінемією, що призводить до прискорення розвитку атеросклерозу.

Важливим для розуміння патогенезу ХП й ускладнень атеросклерозу є той факт, що високий рівень тригліцеридів (ТГ) сприяє утворенню модифікованих багатих на ТГ ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), порушенню вуглеводного обміну та активації тромбоутворення [2]. Поєднання гіпертригліцеридемії зі

зниженням рівня ЛПВЩ розглядається як предиктор ХП, цукрового діабету (ЦД) (такий механізм більш значущий у жінок, ніж у чоловіків). Провідною причиною розвитку атеросклерозу в хворих з нормальним рівнем ліпідів натще (таке можливе і за ХП) може бути і післяпрандіальна ліпемія. Висока концентрація ліпідів у крові після їди навіть є більш сильним предиктором серцево-судинних захворювань, ніж рівень ТГ натще [20].

Отже, гіпертригліцеридемія виступає як спільний механізм формування жирової інфільтрації ПЗ (що може сприяти формуванню у подальшому стеато-панкреатиту, неалкогольної жирової хвороби ПЗ з неалкогольною хворобою печінки, або самостійно) і розвитку судинного атеросклерозу за коморбідного перебігу ХП із ІХС, призводячи в ряді випадків до виникнення ЦД 2-го типу, до гострих кардіоваскулярних подій [13].

Обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот набувають значення у патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів [11]. Вони утворюються внаслідок інтенсивного гідролізу ТГ під впливом ліпази, ендотеліальної ліпопротеїдліпази, які перетворюють ТГ в гліцерин і жирні кислоти. Але в післяпрандіальний період, особливо при формуванні атеросклеротичних процесів, активність ендотеліальної ліпопротеїдліпази знижується, в крові накопичуються ліпопротеїди, збагачені ТГ. Важливо, що конкуренція за активність ендотеліальної ліпопротеїдліпази підвищується при гіпертригліцеридемії натще. Таким чином, судинний ендотелій постійно контактує з ремнантами атерогенних ліпопротеїдів (часточки, які бідні на ТГ, багаті на холестерин (ХС)), вільними жирними кислотами, що підвищує оксидацію білків і пероксидацію ліпідів, пошкоджує структуру ліпідного шару клітинних мембран, індукує запальну малоінтенсивну генералізовану реакцію імунної системи [22]. Перевантаження ХС клітин ПЗ може викликати мітохондріальну дисфункцію і запустити процес апоптозу [18], що в кінцевому результаті призводить до фіброзування,

тим більше, що за дисліпідемії фіброз може формуватися через ліпоїдоз, стеатоз ПЗ [12].

Усі 5 класів ліпопротеїдів мають подібну структуру та складові (ТГ, неетерифікований ХС, ефіри ХС, фосфоліпіди та апопротеїди). Аполіпопротеїди — це білкові компоненти ліпопротеїдів і класифікуються вони за буквами алфавіту: А, В, С. Виділено понад 20 аполіпопротеїдів, визначено їхні можливості, мутації в структурних та регуляторних генах.

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

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

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

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

Подальший транспорт ХС здійснюється в складі ЛПДНЩ. ЛПДНЩ формуються в печінці та складаються переважно з ТГ (65%). Вони є головною транспортною формою ендогенних ТГ на відміну від хіломікронів, що переносять екзогенні ТГ. У капілярах жирової та м'язової тканини ЛПДНЩ під впливом ліпопротеїдліпази гідролізуються з утворенням ТГ і відщепленням жирних кислот. Внаслідок цього у ЛПДНЩ зменшується вміст ТГ і збільшується питома вага естерифікованого ХС, що сприяє їх перетворенню в ліпопротеїди проміжної щільності (ЛППЩ). Вони частково катаболізуються у печінці шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу і частково (завдяки печінковій ліпазі) втрачають більшу частку ТГ та перетворюються на ЛПНЩ. ЛПНЩ містять найбільшу кількість ХС (70%) і саме їм відводять провідну роль у транспорті ХС із печінки до периферичних клітин. Тому цей клас розглядають як

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

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

Зворотний транспорт із периферичних клітин до печінки здійснюється ЛПВЩ, склад яких суттєво відрізняється від ЛПНЩ (саме складом апобілков). ЛПВЩ вміщують білкові частки (Апо А1 та Апо А2), 30% фосфоліпідів, 18% ХС. Активність зворотного транспорту ХС залежить від кількості ЛПВЩ, рецепторів до Апо А1 та їх ідентифікації. ЛПВЩ, «навантажені» ХС, розглядаються як незалежний фактор ризику атеросклерозу, саме співвідношення ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ визначає ризик розвитку захворювання [13].

Відомим фактом є властивість ЛПНЩ знижувати продукцію інсуліну  $\beta$ -клітинами ПЗ (як прояв ліпотоксичності) і властивість аполіпопротеїду В діяти контрінсулярно, конкуруючи з інсуліном за специфічні рецептори. Виходячи з отриманих даних, поєднання ІХС із ХП має взаємообтяжливий перебіг завдяки деяким ланкам спільного патогенезу (дисліпідемія, особливо гіпертригліцеридемія, інсулінорезистентність, персистування хронічної генералізованої малоінтенсивної запальної реакції, ендотеліальна дисфункція), що зумовлює клінічну картину, перебіг і прогноз захворювань і представляє клінічний інтерес, особливо при хронічній серцевій недостатності, яка є прогностично несприятливим ускладненням захворювань серцево-судинної системи, а за коморбідності з ХП — і для його перебігу.

Медикаментозна корекція порушень ліпідного обміну для зниження ризику серцево-судинних захворювань та їх ускладнень (із врахуванням результатів крупних досліджень) зводиться до призначення статинів з метою зменшення вмісту в крові ХС ЛПНЩ [9, 10]. Але незалежно від агресивного зниження вмісту ХС ЛПНЩ, яке досягається за допомогою статинів, у 66,7% хворих все ж відбуваються повторні серцево-судинні події (незалежно від дозування статинів). Вони також виникають незалежно від покращення показників ліпідограми, яких досягали на статинотерапії, оскільки на показники ТГ та ремнантних ліпопротеїдів ця група фармакологічних засобів не впливає [17]. Ця група препаратів суттєво не впливає на атеросклеротичні зміни артеріальної стінки, швидкість затримки в ній ліпопротеїдів, прогресування ендотеліальної дисфункції, зниження серцево-судинної смертності. Достовірна відмінність зафіксована лише щодо зниження частоти госпіталізацій з приводу серцево-судинних подій. Крім того, при їх застосуванні підвищуються показники печінкових ферментів і ефекти рабдоміолізу, виявлена

неоднаковість клінічної ефективності та безпеки застосування для різних статинів.

Зважаючи на ризик розвитку міопатій і рабдоміолізу, Управління з контролю якості продуктів харчування і ліків США (FDA) у 2011 році рекомендувало з обережністю призначати симвастатин у дозі 80 мг за добу. До того ж останніми роками активно обговорюється питання впливу статинів на вуглеводний обмін, який раніше у пацієнтів не був порушеним. У 2010 році опублікована стаття К. Коґ та ін. [19], де показано, що аторвастатин у дозі 10, 20, 40 і 80 мг вірогідно зменшував показники ХС ЛПНЩ (39%, 47%, 52% і 56%, відповідно), рівень аполіпопротеїну В (33%, 37%, 42% і 46%, відповідно) після 2 місяців лікування порівняно з висхідними даними (для всіх  $p < 0,01$ ). Однак аторвастатин у дозі 10, 20, 40 і 80 мг вірогідно підвищував рівень інсуліну натще (в середньому на 25%, 42%, 31% і 45%, відповідно) і рівень глікованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) на 2%, 5%, 5% і 5%, порівняно з висхідними даними (для всіх  $p < 0,05$ ). Препарат у дозі 10, 20, 40 і 80 мг зменшував чутливість тканин до інсуліну (на 1%, 3%, 3% і 4%, відповідно). Результати канадського популяційного дослідження з вивчення ризику виникнення ЦД серед пацієнтів, яких вперше лікували статинами, з серпня 1997 до 31 березня 2010 року (автори — А. А. Carter та ін.), опубліковані в травні 2013 р. в «British Medical Journal» (Vol. 346), показали, що ризик ЦД виникав при використанні аторвастатину (1,22; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,15–1,29), розувастатину (1,18; ДІ 1,10–1,26) і симвастатину (1,10; ДІ 1,04–1,17). Абсолютний ризик розвитку ЦД становив 31 і 34 випадки на 10 000 пацієнтів, нижчим він був для симвастатину (26 випадків на 10 000 пацієнтів на рік) при порівнянні з правастатином (23 випадки). Це дозволяло зробити висновок про високий ризик виникнення ЦД при застосуванні статинів у лікуванні дисліпідемій (особливо аторвастатину і симвастатину), про необхідність прискіпливо відноситися до їх призначення особам похилого віку, жінкам з високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу. Ускладнює лікування таких хворих тривалий термін (1–2 роки), за яким можна отримати клінічний ефект проти прогресування атеросклеротичних ускладнень [8].

Результати опитування показали, що причинами відмови пацієнтів від лікування статинами є негативний вплив на функцію печінки, який проявляється підвищенням показників трансаміназ у 2–2,5 рази; неможливість приймати алкоголь; висока ціна; небажання використовувати препарати синтетичного походження; відсутність досягнення цільових показників ліпідного профілю навіть при повному виконанні режиму прийому препарату [6]. За таких умов, мабуть, стратегічно вірним є пошук нових фітопрепаратів, які були б здатні паралельно зі статинами впливати на корекцію гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії як з метою лікування, так і профілактики серцево-судинних захворювань, їх прогресування та появи ускладнень, зокрема за коморбідності захворювань. На сучасному етапі препарати рослинного походження посідають відповідну нішу серед медикаментозних засобів. Пояснюється це, насамперед, безпечністю

використання, позитивним впливом на тонус серцево-судинної системи. Разом із корекцією модифікуючих факторів ризику способу життя фітопрепарати можуть діяти відповідно до ефекту медикаментозного лікування.

В Україні з'явився новий фітопрепарат, який поліпшує ліпідний спектр крові, — полікозанол. Це запатентований продукт, який вміщає природну суміш вищих первинних аліфатичних спиртів, що виділені й очищені з воскової маси цукрової тростини (*Saccharum officinarum*, L.). До його складу входять 1-октакозанол, 1-дітриакоктанол, 1-триакоктанол, 1-тетракозанол, 1-тетратриакоктанол, 1-гексакозанол, 1-гептакозанол і 1-нонакозанол. Вміст кожного компоненту в полікозанолі в кожній партії стандартизований в вузькому діапазоні і є стабільним при зберіганні. Таблетка покрита оболонкою, вміщає 10 мг полікозанолу. За призначенням він є допоміжним засобом, який додається до рекомендацій про харчування і здоровий спосіб життя, для зниження загального ХС (ЗХС) та рівня ХС ЛПНЩ. Важливим для використання за коморбідного перебігу ХП із ІХС є його ефект при гіперхолестеринемії II типу, включаючи підтип IIa (характерним є підвищення рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ) і підтип IIb (комбінована гіперхолестеринемія, для якої характерні підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ), що супроводжують ІХС і ХП. Полікозанол ефективний, безпечний і легко переноситься хворими з гіперхолестеринемією II типу та пацієнтами із вторинною гіперхолестеринемією, що виникає внаслідок ЦД або нефротичного синдрому (які вважаються факторами ризику кардіоваскулярних подій). Препарат також може бути використаним як альтернатива ацетилсаліцилової кислоті (за необхідності), тобто може використовуватись як антитромбоцитарний засіб. Він впливає на синтез простагландину, знижує рівень тромбоксану  $A_2$ , підвищуючи рівень простагліну, тим самим запобігаючи агрегаційним процесам.

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

Ефективність вивчалася у близько 30 000 пацієнтів, що є достатньою доказовою базою для застосування полікозанолу. Клінічні дослідження включали короткотривалі і довготривалі рандомізовані плацебо-контрольовані і порівняльні дослідження ефективності препарату зі статинами (ловастатин, правастатин і симвастатин), фібратами (безафібрат і гемфіброзил), аципімоксом і пробуколом. Результати показали, що 10 мг полікозанолу за ефективністю еквівалентно 20 мг ловастатину, 10 мг правастатину і 10 мг симвастатину. При цьому значніше підвищувалися

показники ХС ЛПВЩ (на 17%), а кількість побічних ефектів була дещо меншою, ніж у статинів [15]. Меншою була гепатотоксична дія, тоді як ловастатин і правастатин значно підвищували рівень трансаміназ і креатинфосфокінази. У пацієнтів із гіперхолестеринемією II типу [21] і супутнім ЦД 2-го типу полікозанол порівняно з симвастатином (полікозанол і симвастатин призначали у дозі 10 мг/добу впродовж 8 тижнів) значно підвищував показники ХС ЛПВЩ у крові і не викликав побічних дій. У дослідженні, яке було проведене А. А. Сергієнко та співавт. (2013), встановлено, що ефективність полікозанолу (20 мг/добу впродовж 3 місяців) у лікуванні дисліпопротеїнемії, корекції інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2-го типу зівставна з такою ж дозою симвастатину. Отже, полікозанол має дозозалежний ефект щодо рівня ХС ЛПВГ, саме тоді як рівень ТГ знижується незалежно від дозування препарату. Цей факт заслуговує на увагу в плані доцільності сумісного призначення полікозанолу із статинами (оскільки вони не впливають на показники ТГ).

Існує різниця у механізмі, що знижує рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ. Полікозанол подавляє їх синтез у момент між утворенням ацетату і мевалонату, не подавляючи ГМГ-КоА-редуктазу, значно підвищуючи рецептор-залежний процесінг ЛПНЩ, що підтверджується поглинанням їх гепатоцитами і стимуляцією їхнього катаболізму. Полікозанол не тільки знижує рівень ХС в крові, але й в таких тканинах, як печінка, серце і жирова тканина, володіючи антиоксидантною дією. Крім того, він попереджує потовщення інтими судин, проліферацію гладких міоцитів і утворення атеросклеротичних змін судинної стінки та тромбоз.

Виходячи з зазначеного вище, представляло інтерес визначити стан показників ліпідограми в хворих за коморбідного перебігу ХП з ІХС та роль полікозанолу (ФітоСтатину) в корекції дисліпідемії у хворих на ХП з ІХС.

**Мета дослідження:** дослідити зміни ліпідограми у хворих на ХП з ІХС, зокрема в динаміці лікування полікозанолом.

#### Матеріали і методи

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

Діагноз ХП встановлювали згідно з клінічним протоколом наказу МОЗ України від 13.06.2005 № 271 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит». Діагноз ІХС встановлювали згідно з наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Кардіологія"». Обґрунтування клінічного діагнозу проводили на підставі результатів клініко-інструментального обстеження, показників загальних

клінічних досліджень, електрокардіографічного та ехокардіографічного досліджень, рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

Критеріями включення були характерні для ХП довготривале тютюнокуріння, зловживання алкоголем, абдомінальний больовий синдром, періодичні диспепсичні розлади — нудота, відчуття дискомфорту, важкості, розпирання у верхній частині живота, епігастральній ділянці, хронічний пронос або закреп, чергування проносів із закрепами тощо; підтвердження морфологічних змін структури ПЗ, встановлених за показниками ультрасонографічних досліджень, а також порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ; наявність інформованої згоди хворого на участь в дослідженні. Критеріями включення у дослідження хворих із ІХС, стабільною стенокардією напруги I–II ФК, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) IIФ–Б, ФК II–III (NYHA) були компенсована ХСН I або II ФК; відсутність нападів стенокардії протягом 3 місяців; регулярний прийом інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів до ангіотензину II, блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, статинів і антитромбоцитарних препаратів протягом 3 місяців; синусові аритмії, порушення збудливості міокарда; підписана інформована згода пацієнта.

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

Хворі на ХП за коморбідного перебігу з ІХС отримували відповідне лікування, яке не змінювалось, а додатково призначали полікозанол (ФітоСтатин) у дозі 10 мг 1 раз ввечері під час вечері. До курсового лікування хворих на ХП із дисліпідемією додатково призначали полікозанол за такою ж схемою. Відповідно до Рекомендацій по діагностиці, профілактиці і лікуванню дисліпідемій Української асоціації кардіологів (2011) рекомендували гіполіпідемічну дієту і модифікацію способу життя. Курс лікування продовжувався 3 місяці.

У динаміці лікування досліджували ліпідний спектр плазми крові: рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ

(визначали фотоколориметричним способом за допомогою реактивів фірми «Lachema» (Чехія) методом Златікса – Зака). Рівень ХС ЛПНЩ визначався розрахунковим методом за формулою Фрідевальда (Friedewald):  $\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2)$  (ммоль/л), за умови, що концентрація ТГ не перевищує 4,5 ммоль/л; визначення ХС ЛПДНЩ проводили розрахунковим способом, використовуючи формулу:  $\text{ХС ЛПДНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПНЩ} + \text{ХС ЛПВЩ})$ . Індекс атерогенності (ІА) вираховували за формулою  $\text{ІА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$ .

Статистичну обробку отриманих даних виконували на персональному комп'ютері «ViewSonic» з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel та за допомогою комп'ютерних програм BioStat, Statistica for Windows версії 6.0 («StatSoft Inc.», США). Вираховували середню арифметичну величину ( $M$ ), її помилку ( $m$ ), критерій Ст'юдента ( $t$ ), можливість ( $p$ ) із забезпеченням вірогідності не менше ніж 95%.

### Результати досліджень та їх обговорення

У групі хворих на ХП із дисліпідемією встановлено переважання І–ІІ ступеня ожиріння та біліарну патологію. Середній показник індекса маси тіла у групі хворих на ХП становив  $(27,28 \pm 0,67)$  кг/м<sup>2</sup>, а в групі за коморбідного перебігу –  $(28,24 \pm 1,01)$  кг/м<sup>2</sup>.

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

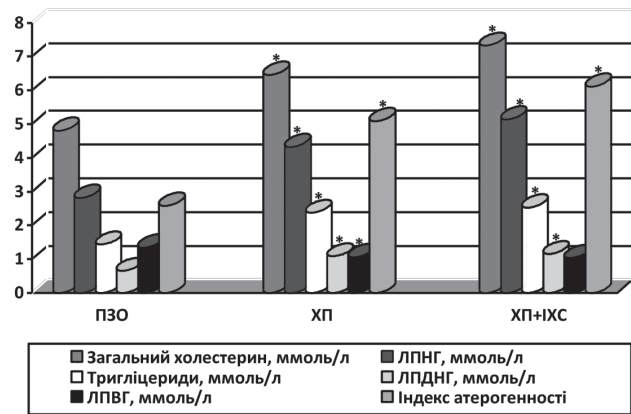
До призначення ФітоСтатину у всіх хворих були (достовірно  $p < 0,05$ ) підвищеними рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і ТГ (рис. 1).

### Таблиця 1

Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на ХП із дисліпідемією і на ХП із ІХС, зокрема в динаміці лікування полікозанолом

Показники	Хворі на ХП			Хворі на ХП із ІХС			Практично здорові n=10
	n=10			n=11			
	до лікування	після лікування	$\Delta$ , %	до лікування	після лікування	$\Delta$ , %	
ЗХС, ммоль/л	6,46±0,22*	5,32±1,49	-18%	7,32±0,15*	5,8±0,22**	-21%	4,8±0,8
ТГ, ммоль/л	2,37±0,16*	2,09±0,69**	-12%	2,53±0,2*	2,06±0,14**	-19%	1,43±0,4
ЛПНЩ, ммоль/л	4,32±0,4*	3,18±0,3	-26%	5,14±0,3*	3,68±0,2**	-28%	2,81±0,29
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,08±0,14*	0,95±0,14	-12%	1,15±0,11*	0,94±0,12	-19%	0,65±0,06
ЛПВЩ, ммоль/л	1,06±0,2*	1,19±0,29**	12%	1,03±0,18	1,18±0,09**	15%	1,34±0,07
ІА	5,09	3,47	-32%	6,11	3,92	-36%	2,58

**Примітки:** \* – показники хворих відносно практично здорових відрізняються вірогідно ( $p < 0,05$ ); \*\* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками хворих після лікування



\* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками практично здорових осіб

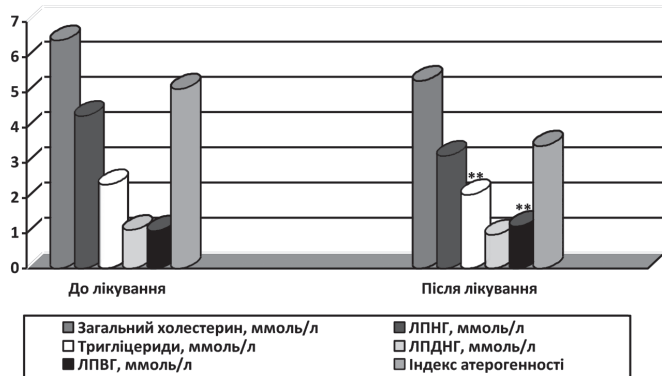
**Рис. 1.** Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на ХП із дисліпідемією і на ХП із ІХС.

Рівень ХС ЛПВЩ як антиатерогенного фактору плазми крові був достовірно знижений в обох групах хворих (відносно показника групи практично здорових), що може засвідчувати не тільки вираженість атеросклеротичних змін, але й підкреслювати значення такої етіопатогенетичної ланки розвитку ХП, як гіпертригліцеридемія, особливо за гіпогенного ХП у цієї групи хворих [7]. Такі зміни, як відомо, підвищують ризик розвитку атеросклерозу і можливість його ускладнень, зокрема в групі хворих за поєднаного перебігу з ХП [4]. Підтвердженням такому припущенню є підвищений ІА в обстежених хворих за коморбідного перебігу ХП та ІХС.

При аналізі типів дисліпідемій було встановлено, що частіше зустрічалися Іа і Ів типи дисліпідемій (22 і 25% відповідно), але за коморбідності з ІХС

реєстрували дисліпідемії ІІа і ІV типу, що засвідчувало ймовірність атеросклеротичних змін у судинах, зокрема і у хворих на ХП.

Аналізуючи показники ліпідограми (рис. 2) щодо впливу 3-місячного лікування за призначення полікозанолу, можна сказати, що в хворих на ХП достовірно підвищилися показники ХС ЛПВЩ і достовірно знизилися показники ТГ. Це надає можливості говорити про достатню гіполіпідемічну ефективність, яка може профілакувати розвиток ХП (тригліцеридного за етіологією) та агресивний розвиток атеросклерозу, який довгий час клінічно не проявляється у таких хворих.



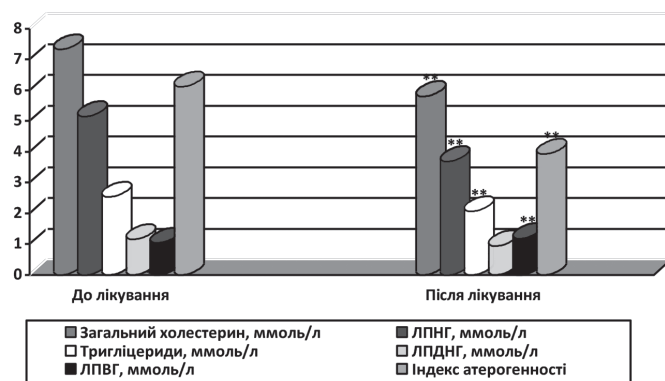
\*\* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками хворих після лікування

**Рис. 2.** Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на ХП в динаміці лікування полікозанолом.

Зниження гіпертригліцеридемії на момент завершення лікування підкреслює значимість полікозанолу як рослинного препарату, який може бути рекомендований і для лікування, і для профілактики атерогенних дисліпідемій. Значний гіпохолестеринемічний ефект встановлено і в групі хворих за коморбідного перебігу з ІХС (рис. 3), де лікування полікозанолом проводили в комбінації із статинами у стартових дозах (аторвастатином або розувастатином).

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

Отже, полікозанол (ФітоСтатин) є сумішшю жирних спиртів, яка виділена з воскової маси цукрової тростини, і має гіполіпідемічну дію, підвищуючи рівень ХС ЛПВЩ, захищаючи ХС ЛПНЩ від руйнування при впливі вільних радикалів, знижуючи гіпертригліцеридемію, пригнічуючи надлишкову агрегацію тромбоцитів, поліпшуючи ефективність статинотерапії при комбінованому застосуванні. Для досягнення прогностично значущих змін ліпідного спектру слід надавати



\*\* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками хворих після лікування

**Рис. 3.** Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на ХП із ІХС в динаміці лікування полікозанолом.

перевагу тривалому (6–12 місяців) призначенню невисоких стартових доз гіполіпідемічних препаратів (10, 20 мг на добу) щодоби у комбінації з полікозанолом. Це водночас має більш значний вплив на показники ліпідного спектру, але не буде пов'язаним з проявами побічних ефектів, які характерні для статинотерапії у високих дозах.

Використання полікозанолу в комбінації зі статинами у стартових дозах за умови коморбідного перебігу захворювань дає можливість досягти більш широкого та значущого впливу на всі ланки порушеного ліпідного спектру (гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, знижений рівень ХС ЛПВЩ), ніж тільки за ізолюваного призначення лише статинів. Зважаючи на це, лікування статинами у комбінації з полікозанолом може бути рекомендованим як при супутньому ЦД та метаболічному синдромі, так і при коморбідному перебігу ХП із ІХС, пацієнтам із порушенням функцій печінки за ХСН та при ХП із гіпертригліцеридемією (без ризику виникнення побічних ефектів).

### Висновки

1. Полікозанол у комплексному лікуванні хворих із ХП у поєднанні з гіперліпідемією та ІХС чинить достатню гіполіпідемічну дію (поліпшує показники ХС ЛПВЩ, ТГ і АІ).

2. За коморбідного перебігу ХП із ІХС препарат у комбінації зі статинами покращує показники ліпідного спектру плазми крові (при застосуванні в стартових дозах впродовж 3 місяців). Це дозволяє рекомендувати хворим на ХП у поєднанні з гіперліпідемією, а також за коморбідності з ІХС використовувати препарат у комбінації зі статинами впродовж 3 місяців по 10 мг 1 раз на добу під час вечері (з метою поліпшення обміну ХС).

## Література:

1. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология / Е. Н. Амосова. — В 2 т. — К., 1998. — 497 с.
2. Бондарчук О. Н. Течение и лечение ишемической болезни сердца при сопутствующем хроническом панкреатите : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед наук. — К., 2005. — 20 с.
3. Івашук С. І. Показники ліпідного обміну у хворих на набряковий панкреатит залежно від поліморфізму генів IL-4 (C-590T), TNF-а (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) і CFTR (delF508C) / С. І. Івашук, Л. П. Сидорчук // Сучасна гастроентерологія. — 2016. — № 4 (90). — С. 24–30.
4. Кендзерська Т. Б. Патогенетична роль підшлункової залози в розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому: Ч. 2. Абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, АГ, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христинч // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 2. — С. 85–92.
5. Колкина В. Я. Гиперлипидемия и острый панкреатит / В. Я. Колкина // Вестник клуба панкреатологов. — 2009. — № 3 (4). — С. 24–26.
6. Митченко Е. И. Возможность оптимизации стандартной гиполипидемической терапии у пациентов с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом / Е. И. Митченко, В. Ю. Романов // Здоров'я України. — 2012. — № 2. — С. 2–3.
7. Овсянникова О. Н. Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий пожилых больных ИБС и холестерозом желчного пузыря / О. Н. Овсянникова, Л. А. Звенигородская, А. А. Ильченко // Клини. геронтология. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 12–15.
8. Порівняльний аналіз ефективності полікозанолу та симвастатину в корекції порушень ліпідного обміну, параметрів інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з дисліпопротеїнемією / О. О. Сергієнко, В. О. Сергієнко, М. Є. Гоцко, А. М. Урбанович // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2013. — № 2 (43). — С. 21–29.
9. Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом по лечению дислипидемий. Часть 1 // Укр. тер. журн. — 2011. — № 4. — С. 5–17.
10. Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом по лечению дислипидемий. Часть 4 // Укр. тер. журн. — 2013. — № 2. — С. 12–23.
11. Христинч Т. Н. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца / Т. Н. Христинч, Т. Б. Кендзерская, М. В. Дяк // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. — 2004. — Вип. 35 — Дніпропетровськ, 2004. — С. 374–380.
12. Христинч Т. М. Патогенетична роль підшлункової залози в розвитку і прогресуванні метаболічного синдрому (Частина I. Інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемія, активація вільнорадикального окиснення / Т. М. Христинч, Т. Б. Кендзерська // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 1 (3). — С. 20–27.
13. Чернышов В. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и физическая активность: влияние физических тренировок на содержание внутрипеченочных липидов / В. А. Чернышов, Л. В. Богун // Сучасна гастроентерологія. — 2017. — № 1 (93). — С. 98–110.
14. Чернышов В. А. Постпищевая липемия и воспаление: взаимосвязь с образом жизни и метаболическим синдромом / В. А. Чернышов, Л. В. Богун // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 2 (70). — С. 130–137.
15. Effects of addition of policosanol to omega-3 fatty acid therapy on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolaemia / G. Castano, L. Fernandez, R. Mas [et al.] // Drugs. — 2005. — Vol. 6, No 4. — P. 207–219.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials / B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell [et al.] // Lancet. — 2012. — Vol. 380, No 9841. — P. 581–590.
17. Cromwell W. C. Low-density lipoprotein and apolipoprotein B: clinical use patients with coronary heart disease / W. C. Cromwell, T. A. Barringer // Curr. Cardiol. Resp. — 2009. — Vol. 5. — P. 338–367.
18. Johansen C. T. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes / C. T. Johansen, R. A. Hegele // Curr. Opin. Lipidol. — 2011. — Vol. 22. — P. 247–253.
19. Koh K. Аторвастатин приводит к развитию инсулинорезистентности и увеличивает гликемию у пациентов с гиперхолестеринемией / К. Koh, М. Quon, S. Han // JACC. — 2010. — Vol. 55. — P. 1209–1216.
20. Policosanols as nutraceuticals: fact or fiction / C. P. Marinangeli, P. J. Jones, A. N. Kassis, M. N. Eskin // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 2010. — Vol. 50, No 3. — P. 259–267.
21. Mora S. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events / S. Mora, N. Rifai, J. E. Buring // Circulation. — 2008. — Vol. 118, No 10. — P. 993–1001.
22. Musa-Veloso K. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid dose-dependently reduce fasting serum triglycerides / K. Musa-Veloso, M. A. Binns, A. C. Kocenas // Nutr. Rev. — 2010. — Vol. 68. — P. 155–167.

УДК 616.37-002.2:616.12-008.64

## UA Хронічний панкреатит за коморбідності з ішемічною хворобою серця: ліпідний спектр крові, можливості корекції

Т. М. Христинч, Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, показники ліпидограми, статини, полікозанол (ФітоСтатин)

**Мета дослідження** — оцінити значимість змін ліпідного спектру крові в хворих на хронічний панкреатит із ішемічною хворобою серця в патогенезі коморбідності даних захворювань і в динаміці лікування полікозанолом.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено у 22 пацієнтів (із них у 10 пацієнтів із хронічним панкреатитом та дисліпідемією, у 12 хворих із коморбідним перебігом хронічного панкреатиту та ішемічною хворобою серця при синдромі хронічної серцевої недостатності I–II А–Б стадії II–III функціонального класу) і у 10 практично здорових осіб. Чоловіків було 13, жінок — 9, віком 31–69 років. Пацієнтам двох груп додатково до протокового лікування призначали полікозанол по 10 мг 1 раз під час вечері, курсом до 3 місяців.

Для вивчення особливостей ліпідного спектру крові визначали рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів (використовуючи реактиви фірми «Lachema» (Чехія), методом Златикса — Зака). Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності визначали за допомогою формули Фрідевальда (Friedewald) з урахуванням того, що концентрація тригліцеридів не була вищою за 4,5 ммоль/л. Крім того, визначали рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності та індекс (коефіцієнт) атерогенності, використовуючи загальноприйняті розрахункові методи.

**Результати.** У хворих із поєднаним перебігом хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця в більшості випадків відбувається достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення показників загального холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, тригліцеридів. При аналізі типів дисліпідемій встановлено, що частіше зустрічались IIa і IIb типи (22 і 25% відповідно), але при коморбідності частіше виявлялися IIa і IV типи дисліпідемій. У динаміці трьохмісячного лікування полікозанолом у хворих із хронічним панкреатитом достовірно підвищувалися показники холестерину ліпопротеїдів високої щільності та достовірно знижувалися показники тригліцеридів, що засвідчує гіполіпідемічний ефект препарату і про можливість використання його в поєднанні зі статинами з метою досягнення його в поєднанні зі статинами з метою досягнення зменшення ризику розвитку кардіоваскулярних подій.

**Висновок.** Коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця підвищує ризик прогресування дисліпідемії та атеросклерозу. Підтвердженням цього є підвищений індекс атерогенності у даної групи пацієнтів поряд із вираженістю порушень ліпідного спектру крові. Додаткове до курсового лікування призначення полікозанолу хворим із хронічним панкреати-

том та дисліпідемією, а також у поєднанні з ішемічною хворобою серця, сприяє зниженню та нормалізації декотрих показників ліпідного спектру крові. Це дозволяє рекомендувати препарат для тривалого лікування даних груп пацієнтів, зокрема в поєднанні зі статинами.

УДК 616.37-002.2:616.12-008.64

## RU Хронический панкреатит при коморбидности с ишемической болезнью сердца: липидный спектр крови, возможности коррекции

Т. Н. Христинч, Д. А. Гонцарюк

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, показатели липидограммы, статины, поликозанол (ФитоСтатин).

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

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

**Результаты.** У больных с сочетанным течением хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца в большинстве случаев имеет место достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение показателей общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов. При анализе типов дислипидемий установлено, что чаще встречались IIa и IIb типы (22 и 25% соответственно), но при коморбидности чаще выявлялись IIa и IV типы дислипидемий. В динамике трехмесячного лечения поликозанолом у больных хроническим панкреатитом достоверно повышались показатели холестерина липопротеидов высокой плотности и достоверно снижались показатели триглицеридов, что свидетельствует о гиполлипидемическом эффекте препарата и о



возможности использования его в сочетании со статинами с целью достижения уменьшения риска сердечно-сосудистых событий.

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

### EN Chronic pancreatitis in patients with coronary heart disease: a lipid spectrum of blood, a possibility of correction

**T. M. Hristich, D. O. Gontsariuk**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Key words:** chronic pancreatitis, atherosclerosis, coronary heart disease, indicators lipidogram, statins, policosanol (FitoStatin)

**Aim of research** is to evaluate significance of changes in the lipid spectrum of blood in patients with chronic pancreatitis with coronary heart disease in the pathogenesis of the comorbidity of these diseases and in the dynamics of treatment with policosanol.

**Materials and methods.** The study was conducted in 22 patients (10 patients with chronic pancreatitis and dyslipidemia, 12 patients with comorbidity of chronic pancreatitis and coronary heart disease in CHD I–II A–B stage

II–III functional class) and in 10 almost healthy individuals. There were 13 men, 9 women, 31–69 years old. Patients of two groups in addition to protocol treatment were prescribed policosanol 10 mg 1 time in the evening during dinner, up to 3 months. To study the characteristics of the lipid spectrum of the blood, the level of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerols was determined (using the Zlatix — Zack-based “Lachema” reagents (Czech Republic)). The level of low-density lipoprotein cholesterol was determined using the Friedewald calculation method, taking into account that the triglycerol concentration did not exceed 4.5 mmol/l. In addition, very low density lipoprotein cholesterol and an atherogenicity index were determined using conventional calculation methods.

**Results.** In patients with a combined course of chronic pancreatitis with coronary heart disease, in most cases there is a significant ( $p < 0.05$ ) increase in total cholesterol, low and very low-density lipoproteins and triglycerols. When analyzing the types of dyslipidemia, it was found that IIa and IIb types were more common (22% and 25%, respectively), but with comorbidity II and IV type of dyslipidemia was more often detected. In the dynamics of a three-month treatment with policosanol in patients with chronic pancreatitis, the cholesterol levels of high-density lipoproteins increased significantly and the triglycerol values significantly decreased, indicating a hypolipidemic effect of the drug and the possibility of using it in combination with statins in order to reduce the risk of cardiovascular events.

**Conclusion.** The comorbidity of chronic pancreatitis with ischemic heart disease increases the risk of progression of dyslipidemia and atherosclerosis. This is confirmed by an increased atherogenic index in this group of patients, along with the severity of lipid spectrum disorders. The addition of policosanol to patients with chronic pancreatitis and dyslipidemia, as well as in combination with coronary heart disease, contributes to the reduction and normalization of certain parameters of the lipid spectrum of the blood. This allows us to recommend a drug for long-term treatment of these groups of patients, including in combination with statin therapy.