

Оптимізація лікування хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки

Є.Х. Заремба, О.В. Смалюх, О.В. Заремба-Федчишин, О.В. Заремба, О.М. Голик, М.М. Вірна, Н.О. Рак
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: визначення ефективності застосування гепатопротектора гепаризину у хворих на нестабільну стенокардію (НС) у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

Матеріали та методи. Обстежено 42 хворих на НС, серед яких 24 пацієнтів з НС у поєднанні з НАЖХП, 18 хворих на НС і 20 осіб контрольної групи. Пацієнти із поєднаною патологією отримували гепатопротектор. У хворих оцінювали показники ліпідного спектра крові та функціональний стан печінки.

Результати. Під час оцінювання ліпідного спектра крові у хворих на НС виявляли дисліпідемію. Після проведеного лікування в обох групах спостерігалася покращення показників ліпідограми. У хворих на НС із супутньою НАЖХП відзначали деяке підвищення рівня трансаміназ та зниження їхнього рівня після проведеного лікування.

Заключення. Застосування гепаризину у хворих на нестабільну стенокардію у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки позитивно впливало на функціональний стан печінки та сприяло зниженню рівня трансаміназ після проведеного лікування. Суттєвого впливу гепаризину на покращання ліпідного спектра крові не спостерігали.

Ключові слова: нестабільна стенокардія, неалкогольна жирова хвороба печінки, ліпідний спектр крові, трансамінази.

Optimization of treatment of patients with ischemic heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease

Ye.H. Zaremba, O.V. Smaliukh, O.V. Zaremba-Fedchishyn, O.V. Zaremba, O.M. Golyk, M.M. Virna, N.O. Rak

The objective: of this work is to determine the effectiveness of heparisin in patients with unstable angina in combination with non-alcoholic fatty liver disease.

Material and methods. 42 patients with unstable angina were examined, including 24 patients with unstable angina in combination with non-alcoholic fatty liver disease, 18 patients with unstable angina, and 20 control subjects. Patients with combined pathology received a hepatoprotection. Patients were evaluated for lipid spectrum and functional status of the liver.

Results. When evaluating the blood lipid spectrum in patients with unstable angina revealed dyslipidemia. After treatment in both groups, there was an improvement in lipogram. In patients with unstable angina with concomitant NAFLD, some increase in the level of transaminases and a decrease in their level after treatment was noted.

Conclusion. The use of heparisin in patients with unstable angina in combination with NAFLD had a positive effect on the functional state of the liver and contributed to the reduction of transaminases after treatment. There was no significant effect of heparisin on blood lipid spectrum enhancement.

Key words: unstable angina, non-alcoholic fatty liver disease, blood lipid spectrum, transaminases.

Оптимизация лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени

Е.Ф. Заремба, О.В. Смалюх, О.В. Заремба-Федчишин, О.В. Заремба, О.Н. Голик, М.М. Вірна, Н.О. Рак

Цель исследования: определение эффективности применения гепатопротектора гепаризина у больных нестабильной стенокардией (НС) в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Обследованы 42 больных НС, среди которых 24 пациента с НС в сочетании с НАЖБП, 18 больных НС и 20 пациентов контрольной группы. Пациенты с сочетанной патологией получали гепатопротектор. У больных оценивали показатели липидного спектра крови и функционального состояния печени.

Результаты. При оценке липидного спектра крови у больных НС наблюдали явления дислипидемии. После проведенного лечения в обеих группах наблюдали улучшение показателей липидограммы. У больных НС с сопутствующей НАЖБП отмечали некоторое повышение уровня трансаміназ и снижение их уровня после проведенного лечения.

Заключение. Применение гепаризина у больных нестабильной стенокардией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени положительно влияло на функциональное состояние печени и способствовало снижению уровня трансаміназ после проведенного лечения. Существенного влияния гепаризина на улучшение липидного спектра крови не наблюдали.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, неалкогольная жировая болезнь печени, липидный спектр крови, трансаміназы.

Серцево-судинні захворювання є однією з основних причин смертності як у цілому світі, так і в Україні. Одним із найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи є ішемічна хвороба серця (ІХС) – основна причина інвалідності і смертності у людей працездатного віку [1, 6, 10, 13]. У дослідженнях, проведених протягом останніх років, було встановлено взаємозв'язок між ІХС та неалкогольною хворобою

печінки (НАЖХП). Виявлено, що хворі на ІХС із супутньою НАЖХП мають більший високий ризик виникнення гострого інфаркту міокарда, і, як наслідок, – збільшення смертності [14]. Встановлено, що інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, надмірна маса тіла або ожиріння є найбільш важливими факторами ризику для можливого супутнього виникнення ІХС та НАЖХП у цих пацієнтів [2, 12, 15].

НАЖХП – клініко-патологічний синдромокомплекс, який включає стеатоз, стеатогепатит та фіброз, при якому спостерігається збільшення накопичення жирів не менше ніж у 5% гепатоцитів. У загальній популяції поширеність НАЖХП становить близько 11%. Досить часто вона є безсимптомним станом, який виявляють вже у розгорнутій стадії або при обстеженні супутньої патології [5].

В основі розвитку ІХС та НАЖХП є деякі спільні патогенетичні механізми, що призводять до прогресування захворювань, серед них:

- системне запалення,
- оксидативний стрес,
- підвищення рівня адипоцитокінів,
- інсулінорезистентність,
- дисліпідемія,
- підвищення артеріального тиску [7, 8, 9, 11].

Для покращення функціонального стану печінки в осіб із серцево-судинною патологією доцільно застосовувати гепатопротектори. Гепатопротектори володіють антифібротичними властивостями, що є особливо актуальним у хворих із супутньою НАЖХП. Зокрема, гепаризин впливає на декілька основних патогенетичних механізмів розвитку і прогресування фіброзу, а саме: знижує активність зірчастих клітин, блокує TGF- β , інгібує активацію NF-kB, зменшує рівень ФНП, активує синтез колагеназ, сприяє зменшенню некроза-палення та гальмування канцерогенезу. Крім цього, володіє вираженими протизапальними та протиалергічними властивостями, має гепатопротекторну, антифібротичну, антиоксидантну, протиапоптотичну, антиканцерогенну, протівірусну та імунорегулятивну дію [3, 4]. Оксидативний стрес є важливим патофізіологічним механізмом у розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань, тому є доцільним призначення у таких хворих гепатопротекторів-антиоксидантів.

Мета дослідження: визначення ефективності застосування гепатопротектора гепаризину у хворих на нестабільну стенокардію (НС) у поєднанні з НАЖХП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 42 хворих на НС, серед яких 24 хворих мали ІХС поєднану з НАЖХП (основна група) та 18 хворих з ІХС без НАЖХП (група порівняння). Серед обстежених було 22 (52%) чоловіки та 20 (48%) жінок, середній вік пацієнтів становив $66,8 \pm 1,46$ року. До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Діагноз НС встановлювали відповідно до клінічного протоколу Наказу МОЗ України від 03.03.2016 р. № 164 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST», локальних протоколів, які відповідали рекомендаціям Європейського товариства кардіологів та Американської колегії кардіологів щодо ведення хворих з НС. Стадії серцевої недостатності встановлювали за класифікацією М.Д. Стражеска, В.Х. Василенка.

Функціональні класи серцевої недостатності встановлювали за критеріями Нью-Йоркської Асоціації кардіологів (NYHA, 1994). Наявність морфофункціональних ознак НАЖХП визначали за даними УЗД печінки.

Використовували широкий комплекс загальноприйнятих сучасних методів дослідження:

- збір анамнестичних даних,
- фізикальне обстеження,
- загальний аналіз крові,
- загальний аналіз сечі.

Ліпідний спектр крові визначали дослідженням у сироватці загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) з використанням реактивів фірми «Humap» (Німеччина). Рівень

холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) розраховували за формулою Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНГ} = 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВГ} - (\text{ТГ} \times 0,45),$$

де ТГ $\times 0,45$ – вміст холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ).

Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А.Н. Клімова:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВГ}) / \text{ХС ЛПВГ}.$$

Загальний білірубін визначали кінетичним методом по Єн-драшику, аспаратамінотрансферазу (АсАТ), аланінамінотрансферазу (АлАТ) – за допомогою наборів для колориметричного дослідження фірми «Humap» (Німеччина) кінетичним методом.

З інструментальних методів проводили:

- ЕКГ,
 - коронарну ангіографію,
 - ехокардіографію,
 - велоергометрію,
 - ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.
- Обстеження хворих проводили до лікування та після проведеного стаціонарного лікування.

Хворих було розподілено на дві групи:

– I група – 18 хворих на НС, які на фоні модифікації способу життя приймали стандартне медикаментозне лікування. Медикаментозне стандартне лікування включало призначення антикоагулянтів, антитромбоцитарних засобів, інгібіторів АПФ, бета-блокаторів, статинів, нітратів.

– II група – 22 хворих на НС у поєднанні з НАЖХП, які разом з модифікацією способу життя отримували стандартне лікування та додатково приймали гепатопротекторний лікарський засіб гепаризин, що складається з моноамонію гліциризинату еквівалентного 40 мг гліциризину, гліцину 400 мг, L-цистеїну гідрохлориду 20 мг; 40,0 мл розчину гепаризину (2 ампули) розводили на ізотонічному розчині та вводили внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 днів стаціонарного лікування.

– Контрольна група – 20 здорових осіб.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel та Statistica 6.0 методом статистичного аналізу з визначенням t-критерію Стьюдента. Дані відображені як $M \pm m$, де M – середня арифметична величина, m – стандартна помилка середнього. Різницю між групами вважали достовірною при значеннях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після детального аналізу даних обстеження виявлено, що у деяких хворих на НС була коморбідна патологія: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, дисліпідемія, надмірна маса тіла або ожиріння, що були додатковими факторами ризику для виникнення ІХС.

Під час об'єктивного аналізу клінічних симптомів у невеличкій частині хворих на НС у поєднанні з НАЖХП виявляли погіршення самопочуття, болісність у правому підребер'ї. При обстеженні функціонального стану печінки істотної різниці між особами контрольної групи та показниками хворих на НС не спостерігалось. Виявляли помірне підвищення трансаміназ у хворих на НС у поєднанні з НАЖХП порівняно з контрольною групою (табл. 1).

Після проведеного лікування у хворих на НС спостерігали тенденцію до підвищення рівня трансаміназ, проте ці показники не вимагали відміни прийому статинів чи зменшення їхньої дози. В основній групі виявляли зниження рівнів АлАТ, АсАТ, загального білірубіну, що свідчить про покращення функціонального стану печінки у хворих на НС у поєднанні з НАЖХП під впливом лікування гепаризином. Ще одним важливим аспектом у застосуванні гепатопротекторів у хворих на НС з НАЖХП є зменшення ризиків виникнення негативних впливів статинів на печінку.

Динаміка показників загального білірубіну, АлАТ, АсАТ у хворих на НС та НС у поєднанні з НАЖХП, М±m

Показник		I група (НС), n=18	II група (НС+ НАЖХП), n=22	Контрольна група, n=20
Загальний білірубін, ммоль/л	До лікування	11,7±1,1	14,9±2,3	11,3±1,3
	Після лікування	11,2±1,0	11,7±1,9	
АлАТ, ОД/л	До лікування	21,9±2,7	34,2±6,7	21,6±1,8
	Після лікування	26,1±3,3	24,7±3,9	
АсАТ, ОД/л	До лікування	20,6±2,3	34,3±4,7	20,5±1,7
	Після лікування	23,4±2,6	27,9±3,8	

Динаміка показників ліпідного спектру крові у хворих на НС та НС у поєднанні з НАЖХП, М±m

Показник		I група (НС), n=18	II група (НС+ НАЖХП), n=22	Контрольна група, n=20
ЗХС, ммоль/л	До лікування	5,78±0,31*	5,99±0,29*	4,77±0,22
	Після лікування	5,20±0,29#	5,32±0,28#	
ХС ЛПВГ	До лікування	1,25±0,10	1,24±0,07	1,33±0,05
	Після лікування	1,28±0,07	1,26±0,06	
ХС ЛПНГ	До лікування	3,71±0,25*	3,85±0,24*	2,85±0,22
	Після лікування	3,19±0,27#	3,25±0,26 #	
ТГ	До лікування	1,82±0,24*	2,02±0,27*	1,30±0,10
	Після лікування	1,59±0,15	1,79±0,22	
КА	До лікування	3,62±0,29*	3,83±0,29*	2,59±0,22
	Після лікування	3,06±0,23#	3,22±0,28	

Примітки: * – вірогідність різниці показників порівняно з показниками контрольної групи ($p<0,05$), # – вірогідність різниці між показниками до і після лікування ($p<0,05$).

Під час аналізу отриманих результатів ліпідного спектра крові виявлено порушення ліпідного обміну у хворих на НС, що проявлялося підвищенням рівня ЗХС, ХС ЛПНГ, ТГ, КА та зниженням показників ХС ЛПВГ (табл. 2). В основній групі показники ліпідного спектра крові були дещо збільшені порівняно з групою порівняння.

Після лікування відзначено позитивну динаміку покращення показників ліпідного спектра крові. В основній групі спостерігали зменшення значень ЗХС на 11,2%, а також рівнів ХС ЛПНГ – на 15,6%, ТГ – на 11,4%, КА – на 15,9%. У групі порівняння також відзначено зниження ЗХС на 10%, ХС ЛПНГ

– на 14,2%, ТГ – на 12,6%, КА – на 15,5%. В обох групах зафіксована тенденція до підвищення рівнів ХС ЛПВГ. Проте суттєвої різниці зміни показників між групами не спостерігали.

ВИСНОВКИ

Застосування гепаризину у хворих на нестабільну стенокардію у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки мало позитивний вплив на функціональний стан печінки та сприяло зниженню рівня трансаміназ після проведеного лікування. Суттєвого впливу на покращення ліпідного спектра крові не спостерігали.

Сведения об авторах

Заремба Евгения Фоминична – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: acad.zaremba@gmail.com

Смалюх Ольга Васильевна – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: olha.sm.v@gmail.com.

Заремба-Федчишин Елена Витальевна – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Заремба Ольга Витальевна – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Голик Оксана Николаевна – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Вирна Марианна Михайловна – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Рак Наталия Олеговна – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гандзюк В.А., 2014. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця // Український кардіологічний журнал. 3:45-52.
2. Корнійчук І.Ю., 2010. Епідеміологія, методи діагностики та лікування неалкогольної хвороби печінки на сучасному етапі // Буковинський медичний вісник. 4 (56):159-162.
3. Степанов Ю.М., Ягмур В.Б., Саленко А.В., 2018. Гліциризинова кислота: патофізіологічні аспекти формування фіброзу та ефективність у лікуванні захворювань печінки // Gastroenterologia. 52(3):150-156. doi: 10.22141/2308-2097.52.3.2018.141846.
4. Харченко Н.В., 2017. В поиске идеального антифибротического препарата: как сказать «нет» фиброзу печени? // Здоров'я України. 24:1-7.
5. Byrne C.D., Olufadi R., Bruce K.D. et al., 2009. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease // Clin Sci (Lond). 116(7):539-64. doi: 10.1042/CS20080253.
6. Karr S., 2017. Epidemiology and management of hyperlipidemia // Am. J. Manag. Care. 23,9:139-148.
7. Lee K.W., Hill J.S. et al., 2006. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort // CMAJ. 174 (4):461-466.
8. Levene A.P., Goldin R.D., 2012. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease // Histopathology. 61 (2):141-152 doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04145.x
9. Matsuzawa Y., 2015. Treating coronary disease and the impact of endothelial dysfunction // Prog Cardiovasc Dis. 57(5):431-442.
10. Nichols M., Townsend N., Scarborough P. et al., 2014. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update // Eur Heart J. 35:2950-2959.
11. Pantisulaia I., Iobadze M. et al., 2015. Lipid profile and cytokines interactions during successful aging // Georgian Med News. 243:46-51.
12. Patil R., Sood G.K., 2017. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk // World J Gastrointest Pathophysiol. 15;8(2):51-58. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.51.
13. Townsend N., Nichols M., Scarborough P. et al., 2015. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2015 // Eur Heart J. 36:2696-2705.
14. Vilar C.P., Cotrim H.P., Florentino G.S. et al., 2013. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease // Rev Assoc Med Bras (1992). 59(3):290-7. doi: 10.1016/j.ramb.2012.11.006.
15. Vilar C.P., Cotrim H.P., Florentino G.S. et al., 2015. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with coronary disease from a Brazil northeast area // Arq. Gastroenterol. 52 (2):110-16 http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032015000200007.

Стаття поступила в редакцію 08.10.2019