

УДК 616-08+577.12+616.37-002+616.12-008.331.1+616.379-008.64

Л.В.Глушко, В.В.Романуха

МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ПРИ ЙОГО ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Вивчено вплив гіполіпідемічного препарату епадолу на процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантну систему (АОС) захисту, ліпідний та вуглеводний обмін у крові 69 хворих на хронічний панкреатит (ХП) при його поєднанні з метаболічним синдромом (МС). Виявлено інтенсифікацію процесів ПОЛ, недостатність АОС, порушення ліпідно-

го та вуглеводного обміну та позитивний ефект від проведеного лікування.

Ключові слова: хронічний панкреатит, метаболічний синдром, пероксидне окиснення ліпідів, дисліпідемія, лікування.

Вступ. Асоційовані патології є характерною ознакою сучасного хворого, вони ускладнюють перебіг одне одного, створюють труднощі у встановленні діагнозу, розробці тактики лікування, впливають на чутливість до терапії та погіршують якість життя хворого. Особливо актуальною проблемою поліморбідності є для гастроентерології, де інфекційні агенти мають тропність до тканин різних органів, а гіперацидність, порушення порожнинного, мембранного і внутрішньоклітинного травлення, дисбактеріоз, дисліпідемія, жовчний рефлюкс мають мультиорганний ушкоджувальний характер. Прикладом слугує панкреатит, який ніколи не проходить ізольовано. Дисбаланс секреторних та інкреторних речовин підшлункової залози може бути однією з імовірних патогенетичних компонентів формування та прогресування метаболічного синдрому [2].

Зниження функціональної активності підшлункової залози при МС з дисліпідеміями може бути наслідком як розладів процесів окиснення і фосфорилування, пригнічення циклазної системи панкреоцитів, погіршення реологічних властивостей крові, так і атеросклеротичних змін судин ПЗ, що досить рано розвиваються. Надмірна інтенсифікація процесів пероксидації сприяє порушенню мікроциркуляції, обмінних процесів і розвитку гіпоксії, яка сама по собі індукує ПОЛ. Формується «замкнене коло» з порушенням іонного гомеостазу, що у випадку тривалого функціонування веде до пошкодження і смерті клітини. Таким ефектам вільних радикалів протистоїть система АОС, яка запобігає утворенню і забезпечує зв'язування та модифікацію вільних радикалів, екранування функціональних груп білків та ін. [5].

Крім того, тривала гіперінсулінемія, часто зумовлена МС, сприяє зниженню просвіту артерій за рахунок проліферації їх гладеньком'язових клітин, що відіграє істотну роль у порушенні кровопостачання у ПЗ [3]. Це, у свою чергу, призводить до дистрофічних та атрофічних змін.

Враховуючи основні патогенетичні ланки розвитку ХП у поєднанні з МС та етапи розвитку метаболічних порушень, актуальним залишається використання препаратів, що містять поліненаси-

чені жирні кислоти (ПНЖК), які діють на декілька ланок патогенезу, є найважливішими структурними і функціональними елементами клітинних мембран, входять до складу фосфоліпідів та ефірів холестерину і складають основу ліпідного матриксу клітин [6, 7, 8]. На сьогоднішній день є переконливі докази застосування препаратів омега-3 ПНЖК у різних галузях медицини, тому нами запропонований новий спосіб корекції порушень метаболізму в осіб із хронічним панкреатитом при поєднанні його з метаболічним синдромом.

Мета дослідження. Обґрунтувати вплив гіполіпідемічного препарату епадолу на ПОЛ та ліпідний обмін у хворих на ХП при його поєднанні з МС.

Матеріал і методи. На базі спеціалізованого гастроентерологічного відділення МКЛІ№1 м. Івано-Франківська проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження 69 хворих на хронічний панкреатит, середній вік яких становив $48,32 \pm 2,32$ року. Діагностику ХП здійснювали згідно з наказом МОЗ України №271 від 13.06.2005р. [3]. Наявність у хворих МС встановлювали на основі критеріїв, рекомендованих міжнародною Федерацією з вивчення цукрового діабету (International Diabetes Federation/IDF). Серед пацієнтів – 30 (43,48 %) чоловіків і 39 (56,52 %) жінок.

Пацієнти першої групи – 23 хворих на ХП при його поєднанні з МС, які на фоні базисної терапії отримували омега-3 ПНЖК: епадол 2 г/добу всередину впродовж трьох тижнів.

Пацієнти другої групи – 22 особи, які отримували стандартне лікування хронічного панкреатиту, рекомендоване наказом МОЗ України № 271 [3] та лікування метаболічного синдрому (залежно від його компонентів (антигіпертензивні засоби, гіпоглікемізуючі препарати, антиагреганти, гіполіпідемічні засоби (статины).

Групу порівняння (3-я група – контрольна група) представляли 24 хворих на ХП без наявності компонентів МС. Як основну групу, так і групи порівняння рандомізовано за основними показниками, що дало змогу порівнювати їх у процесі дослідження. Контрольні результати біохімічних

показників отримано під час обстеження 20 практично здорових осіб аналогічних статі і віку.

Всім пацієнтам, включеним у дослідження, після ознайомлення і підписання ними інформованої згоди проводилося загальноклінічне обстеження та лабораторно-інструментальне дослідження. Для діагностики ХП проводилося визначення активності α -амілази сироватки крові (амілокластичним методом за Каравеєм); зовнішньосекреторну функцію ПЗ оцінювали за вмістом жиру в калі (за методом Ван де Крамера) та даними копрограми (оцінка проводилася за методами Л.В.Козловської та О.Ю.Ніколаєва). Ультразвуковий контроль у В-режимі здійснювався апаратом Caris Plus (Italy) з використанням датчика електронного сканування 3,5 МГц.

Для діагностики МС пацієнтам проводили вимірювання артеріального тиску (АТ) за методом Короткова, окружність талії (ОТ). Стан ліпідного обміну оцінювали на основі визначення рівня в сироватці крові ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ фотокolorиметричним способом за допомогою набору реактивів фірми «LACHEMA» (Чехія) методом Златікс-Зака. Визначення вмісту ХС ЛПНЦ (ммоль/л) проводили розрахунковим способом, використовуючи формулу: $\text{ХС ЛПНЦ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПДНЦ} + \text{ХС ЛПВЩ})$. Рівень ХС ЛПДНЦ (ммоль/л) визначали за співвідношенням $(\text{ТГ} \cdot 2,29) / 5$, за умови, що концентрація ТГ не перевищувала 4,5 ммоль/л. Для більш точного відображення сприятливих і несприятливих поєднань різних показників ліпідного обміну стосовно ризику розвитку атеросклерозу розраховували індекс атерогенності за формулою: $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$. Типування ліпопротеїдів здійснювалося за вмістом у плазмі крові ХС і ТГ, згідно з існуючими рекомендаціями. Стан вуглеводного обміну оцінювали, проводячи визначення рівня глюкози сироватки крові, за потреби проводили тест толерантності до вуглеводів.

Стан ПОЛ оцінювали за показниками вмісту в плазмі крові малонового альдегіду (МА) та дієнових кон'югатів (ДК). Для вивчення стану антиоксидантної системи організму визначали активність церулоплазміну (ЦП) і насиченість трансферину (ТФ) залізом (метод Г.О.Бабенка).

При проведенні статистичної обробки використовували параметричні і непараметричні методи аналізу: обчислювали середню арифметичну

величину (М), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (τ), вірогідність різниць результатів дослідження (р). Поряд з одномірною статистикою проводили двовибірковий аналіз (використання t-критерію Стьюдента). Різниця між показниками вважалася статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

За даними анамнезу встановлено, що в більшості хворих на ХП (39 осіб – 56,5 %), основне захворювання загострювалося 1-2 рази на рік, у зв'язку з чим їм призначали стаціонарне лікування. У 14 осіб (20,28 %) загострення відбувалося менш ніж 1 раз на рік; у 16 (23,18 %) пацієнтів – частіше ніж 2 рази. Більша частина хворих пов'язувала загострення з порушенням дієти (споживанням жирної, смаженої їжі, свіжої здоби, алкоголю та газованих напоїв). Оцінка основних скарг пацієнтів, даних фізикального дослідження та результатів додаткових методів обстеження показала, що перебіг ХП визначається формуванням та прогресуванням таких синдромів: больового, диспепсичного, зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ, які виявлялися в пацієнтів з різною частотою. Отримані результати (табл.1) дали змогу стверджувати, що прояви диспепсичного синдрому більшою мірою виражені в осіб із супутнім метаболічним синдромом, а в осіб з ізольованим ХП більш вираженим є больовий синдром.

Після проведеного лікування в пацієнтів усіх груп відмічено покращення клінічного стану, що проявлялось у зменшенні больового синдрому, нудоти, метеоризму, покращенні апетиту, нормалізації рівня артеріального тиску.

Зміни показників ПОЛ, АОС, ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит та у випадку поєднаного перебігу захворювання з МС відображено в таблиці 2. Вміст у крові МА та величини показників ДК статистично вищі у всіх пацієнтів, що підтверджує роль неконтрольованого підвищення інтенсивності процесів ПОЛ при розвитку ХП. Однак при поєднаному перебігу ХП та МС дані показники перевищували аналогічні в пацієнтів з ізольованим ХП. При вивченні функціонування системи АОС у пацієнтів отримані результати, згідно з якими можна говорити про більш виражене пригнічення активності АОС у хворих на ХП з поєднаною патологією, що вказувало на зменшення її резер-

Таблиця 1

Частота виникнення основних синдромів у хворих на хронічний панкреатит за його поєднання з метаболічним синдромом

Синдром	Група спостереження			
	Хронічний панкреатит		Хронічний панкреатит поєднаний з метаболічним синдромом	
	абс.	%	абс.	%
Больовий	20	83,3	28	62,2
Диспепсичний	14	58,3	35	77,7
Синдром мальдигестії	11	45,8	27	60

Таблиця 2

Показники пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи та ліпідного спектра крові у хворих на хронічний панкреатит та хронічний панкреатит до та після медикаментозної терапії

Показники	1-а група (n=23)		2-а група (n=22)		Контрольна група (n=22)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МА, ммоль/л	14,56±0,35	12,76±0,43*	13,6±0,32	12,88±0,32*	10,19±0,65	7,96±0,46*
ДК, мг/мг білка	0,245±0,010	0,188±0,01*	0,211±0,02	0,187±0,011*	0,129±0,011	0,116±0,010*
ЦП, ум. Од.	12,40±0,54	19,22±0,65*	13,32±0,43	18,21±0,34**	14,40±0,48	19,31±0,90*
Трансферин, ум.Од	0,118±0,005	0,138±0,006*	0,121±0,08	0,128±0,016*	0,129±0,015	0,144±0,005*
ЗХС, ммоль/л	6,23±0,24	5,49±0,22**	6,15±0,15	5,6±0,23*	4,8±0,14	4,65±0,08*
ТГ, ммоль/л	2,32±0,16	1,8±0,12**	2,43±0,15	2,01±0,17*	1,2±0,11	1,22±0,18*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98±0,11	1,05±0,15*	1,01±0,15	1,11±0,22**	1,33±0,23	1,30±0,18**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,25±0,22	3,08±0,32*	3,01±0,19	2,92±0,32*	2,93±0,14	2,88±0,22*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,01±0,11	0,96±0,14**	0,99±0,11	0,95±0,15*	0,88±0,14	0,85±0,13*
Глюкоза крові, ммоль/л	6,4±0,25	5,5±0,31*	6,32±0,22	5,85±0,65*	5,2±0,34	4,8±0,34*

Примітка. * – відмінності вірогідності $p < 0,05$ між показниками до та після лікування; ** – відмінності вірогідності $p < 0,01$ між показниками до та після лікування

вів та неспроможність адекватного реагування даної системи. У шести хворих на ХП ці показники дещо підвищені, що розцінено нами як прояв компенсаторно-адаптаційних процесів на ранніх етапах розвитку захворювання. Можна припустити, що зрив адаптаційних реакцій із розвитком патологічного процесу посилює пошкодуючі ефекти ПОЛ і сприяє прогресуванню захворювання. Причому в більшості характер і вираженість змін активності даних ферментів залежали від тривалості захворювання і частоти рецидивів. Відомо, що патогенетичним чинником оксидативного стресу у хворих на ХП із МС є порушення ліпідного та вуглеводного обміну, зокрема гіперглікемія та дисліпопротеїдемія [2]. Внаслідок гіпертриацилгліцеридемії посилюються реакції ПОЛ, оскільки є доступним субстрат окиснення.

При вивченні функціонування системи АОС у пацієнтів отримані результати, згідно з якими більш виражене пригнічення активності АОС в осіб із поєднаною патологією, що вказувало на зменшення її резервів та неспроможність адекватного реагування даної системи. У 6 хворих на ХП ці показники дещо підвищені, що розцінено нами як прояв компенсаторно-адаптаційних процесів на ранніх етапах розвитку захворювання. Можна припустити, що зрив адаптаційних реакцій із розвитком патологічного процесу посилює пошкодуювальні ефекти ПОЛ і сприяє прогресуванню захворювання. Причому в більшості характер і вираженість змін активності даних ферментів залежали від тривалості захворювання і частоти рецидивів.

Після проведеного лікування в пацієнтів другої групи простежено тенденцію до нормалізації процесів пероксидації та зниження рівнів МА на 5,3 %, ДК на 11,5 % ($p < 0,05$), тоді як у першої групи пацієнтів дані показники статистично значимо знизилися на 8,1 % та на 23,2 % ($p < 0,05$) відповідно. Оцінюючи ефективність лікування із включенням омега-3 ПНЖК відмічено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівнів церулоплазміну на 35,49 % та рівня насиченості трансферину залізом на 14,49 % порівняно з пацієнтами другої групи, де отримані показники – 26,9 % та 7,6 % відповідно.

При аналізі показників вуглеводного та ліпідного обміну нами відмічено тенденцію до гіперглікемії у хворих на ХП у поєднанні з МС. У цій же групі виявлено порушення ліпідного обміну, характерні для метаболічного синдрому (підвищення рівня ЗХС, ТГ, зниження рівня ХС ЛПВЩ). Оцінюючи ефективність лікування із включенням омега-3 ПНЖК ми констатували вірогідне зниження рівня ТГ на 22,4 %, ХС ЛПНЩ на 5,23 % та глюкози сироватки крові на 14,06 % порівняно з такими показниками в аналогічній групі, що приймала тільки базовий лікувальний комплекс, де показники становили 4,31 %, 2,99%, 7,43 % відповідно.

Висновок

Включення до комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит при його поєднанні з метаболічним синдромом омега-3 поліненасичених жирних кислот сприяє покращанню результатів

лікування, активації антиоксидантної системи організму, зменшенню прогресування оксидативного стресу та сприяє нормуванню ліпідного та вуглеводного обміну.

Перспективи подальших досліджень. Ширше впровадження у лікувальну практику препарату омега-3 ПНЖК в індивідуально підбраному дозуванні в пацієнтів з ХП при його поєднанні з МС.

Література

1. Лутай М.І. Дисліпідемія: клінічне значення та класифікації / М.І.Лутай // Нова медицина. – 2003. – № 4 (9). – С. 26-27.
2. Мітченко О.І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому / О.І.Мітченко // Нова медицина. – 2005. – № 4. – С. 18-23.
3. Наказ МОЗ України № 271 від 13.05.2005р. – К., 2005. – 146 с.
4. Харченко Н.В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом / Н.В.Харченко, Г.В.Анохіна, С.В.Бойко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1 (27). – С. 36-39.
5. Христин Т.Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т.Н.Христин, В.П.Пишак, Т.Б.Кендзерская. – Черновцы: Медун-тет, 2006. – 279 с.
6. Христин Т.М. До питання про лікування оксидативного стресу у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / Т.М.Христин, Я.М.Телекі // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 3 (35). – С. 38-41.
7. A priori dietary omega-3 lipid supplementation results in local pancreatic macrophage and pulmonary inflammatory response attenuation in a model of experimental acute edematous pancreatitis / S.Sharif, M.Broman [et al.] // J. PEN. J. Parenter. Enteral. Nutr. – 2006 – Vol. 30. – P. 271-276.
8. Artenburn L.M. Distribution, interconversion and dose response of ω -3 fatty acids in humans / L.M.Artenburn, E.B.Hall // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 83. – P. – 1467-1476.
9. Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis: a prospective randomized clinical trial / N.Laszity, J.Hamvas, L.Biro [et al.] // Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 24. – P. 198-205.
10. McKenney J. Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia / J.McKenney, D.Sica // Pharmacotherapy. – 2007. – Vol. 27. – P. 715-728.
11. Rodrigues Y. Long-chain ω -6 polyunsaturated fatty acids in erythrocyte phospholipids are associated with insulin resistance in non-obese type 2 diabetic / Y.Rodrigues, A.Christophe // Clin. Chim. Acta. – 2005. – Vol. 359. – P. 3541-3542.

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, СОЧЕТАННОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Л.В.Глушко, В.В.Романуха

Резюме. Изучено влияние гипополипидемического препарата эпадола на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему (АОС), жировой обмен и углеводный обмен в крови 69 больных хроническим панкреатитом в сочетании с метаболіческим синдромом. Выявлена интенсификация процессов ПОЛ, недостаточность АОС и положительный эффект от проводимой терапии.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, дислипидемия, лечение.

CORRECTION METHODS OF METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME

L.V.Hlushko, V.V.Romanukha

Abstract. The influence of the epadol hypolipidemic agent on the processes of lipid peroxidation (LPO), the antioxidant system of protection (AOSP), a lipid and carbohydrate exchange in 69 patients with chronic pancreatitis (CP) combined with metabolic syndrome (MS) has been studied. An intensification of the LPO processes, AOSP insufficiency, and a disorder of the lipid and carbohydrate metabolism and a positive effect of the treatment carried out have been revealed.

Key words: chronic pancreatitis, metabolic syndrome, lipid peroxidation, dyslipidemia, treatment.

National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. Т.М.Христин

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 3 (59). – P. 18-21

Надійшла до редакції 31.03.2011 року