

УДК 577.115.7+547.466+616.12-008.315

*І.О. Якубовська, Г.М. Курилів, Н.О. Гладка\*, В.Г. Полякова†,  
Л.Б. Стасюк\*, Л.І. Корольчук#, В.П. Лапа#, О.І. Гулик#*

## РІВНІ ЛІПІДІВ ТА ГОМОЦИСТЕЇНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

Кафедра внутрішньої медицини № 2 (зав. - проф. Н.М. Середюк) Івано-Франківського Національного медичного університету;  
Центральна міська клінічна лікарня №1 (\*); обласний клінічний кардіологічний диспансер (†), лабораторія «Діамед» (‡)

**Резюме.** У статті подається інформація про сучасний підхід до діагностики синдрому хронічної серцевої недостатності (ХСН), ролі ліпідного спектра та гіпергомоцистеїнії. Вивчено динаміку рівнів загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), гомоцистеїну у хворих на ХСН на фоні базової терапії та у поєднанні з імунофаном. У 38 (84,4%) хворих, які взяли участь у дослідженні та впродовж не менше двох місяців отримували ліпідознижувальні препарати, не виявлено значних порушень у ліпідогрामі. У частини хворих із 15 осіб (33,3%) навіть на тлі прийому ліпідознижувальної терапії рівні ЗХС і ЛПНЩ залишалися не збалансованими. Виявлено, що доповнення базової терапії імунофаном позитивно впливає на корекцію

рівня ліпідів. У групі пацієнтів, які отримували імунофан, спостерігається зменшення рівня ЗХС та ЛПНЩ. Рівні ТГ незначно зростають в обох групах, незалежно від прийому імунофану. У 73,7% пацієнтів обох груп зростає рівень гомоцистеїну (ГЦ). Після проведеної терапії з використанням імунофану у хворих має місце достовірне зниження ГЦ до 33,9 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). У хворих контрольної групи рівень ГЦ підвищується і становить 66,6 мкмоль/л. Отже, імунофан позитивно впливає на такі ланки патогенезу серцевої недостатності, як гіпергомоцистеїнія (ГГЦ) та порушення обміну ліпідів.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, гіпергомоцистеїнія, ліпідний спектр.

**Вступ.** Проблема хронічної серцевої недостатності (ХСН) залишається високопріоритетною серед практичних лікарів та науковців. ХСН є одним із найбільш грізних ускладнень серцево-судинних захворювань, які погіршують якість і тривалість життя пацієнтів, що вражає епідеміологічними масштабами (у 1,5-2% населення є ознаки ХСН) та високою летальністю (50% пацієнтів із тяжкою ХСН вмирають за рік, а в цілому середній термін виживання при ХСН становить 1,7 року серед чоловіків та 3,2 року серед жінок). Широко відомо про дисбаланс у системі ліпопротеїнів у хворих на серцево-судинні захворювання. Протягом останніх років активно вивчається проблема гіпергомоцистеїнії (ГГЦ) як чинника ушкодження ендотелію розвитку атеросклерозу і прогресування ІХС. Важливим моментом у лікуванні є корекція патогенезу ХСН, який замкнений у порочне коло між ренін-ангіотензин-альдостероновою, симпато-адреналовою, імунною та нейроендокринною системами. Існує потреба в проведенні досліджень, які б могли поглибити сучасні наукові досягнення ґрунтовними знаннями про динаміку тих чинників, які ушкоджують ендотелій та кардіоміоцити для інтегративного впливу на попередження розвитку та запобігання прогресування ХСН. У патогенезі розвитку ХСН дисфункція ендотелію посідає важливе місце і є мультифакторною за природою. Серед сукупності причин, які ініціюють дисфункцію ендотелію, є дисліпідемія та ГГЦ [5]. В ендотеліальних клітинах ГГЦ не лише стимулює утворення вільних радикалів в ендотеліоцитах та підвищує в них концентрацію ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ і ЛПДНЩ), а й зменшує виділення ендотелійрелаксуючого чинника [4]. Зокрема показано, що ГГЦ у хворих на системний червоний вовчак більшою мірою впливає на розвиток гіпертрофії лівого шлуночка та пору-

шень діастолічної функції міокарда, меншою мірою – на погіршення його скоротливої здатності [6]. Очевидно, у патогенезі ГГЦ має місце не лише дефіцит вітамінів, але й порушення метаболізму гомоцистеїну (ГЦ). Нас зацікавив факт: чи може імуномодулююча терапія, спрямована на зменшення запалення, корекцію цитокінового профілю, відновлення антиоксидантного резерву, потенціювати ліпідознижувальну терапію та рівень гомоцистеїну у хворих на ХСН на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС)?

**Мета дослідження.** Вивчити особливості ліпідного спектра та рівня гомоцистеїну у хворих на ХСН та встановити їх динаміку на тлі базової та імунокорегуальної терапії.

**Матеріал і методи.** Обстежено 45 хворих на ХСН ІІА-ІІІФК (NYHA), які перебували на лікуванні в Івано-Франківському обласному клінічному кардіологічному диспансері. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, яке проводилося згідно з нормами біоетики.

Серед обстежених 57,7% - чоловіки і 42,2% - жінки. Середній вік пацієнтів  $53 \pm 6,6$  року. Середня тривалість захворювання  $6,2 \pm 4,3$  року. В обстежених осіб ХСН розвинулася внаслідок ІХС. Серед них 44,4% пацієнтів мали порушення серцевого ритму у вигляді екстрасистоїї, а у 20% пацієнтів зафіксована фібриляція передсердь. На стенокардію напруження функціонального класу (ФК) ІІІ страждали 42,2% осіб; 22,1% осіб перенесли інфаркт міокарда. У 46,7% пацієнтів мала місце систолічна дисфункція, у 53,3% - діастолічна дисфункція лівого шлуночка. Гіпертонічна хвороба діагностована у 76% обстежених пацієнтів.

Хворим проводили клінічно-лабораторне обстеження згідно зі стандартами діагностики ХСН (Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436). Ступінь ХСН визначали за 6-хвилинним тестом, а також за анкетною ШОКС у модифікації В.Ю. Марєєва (2002 р.), Міне-

сотським опитувальником (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ). Для оцінки якості життя використано анкету EURO QOL 5D. Показники ЗХС,  $\beta$ -ліпопротеїнів, ТГ визначали біохімічним автоматичним аналізатором Accent-200 із використанням реагентів фірми «Cormay» (Польща). Визначення рівня ГЦ проводили турбометричним методом на аналізаторі Accent-200, використовуючи реагенти фірми «TECO Diagnostics» (USA). Аналіз результатів проводився загальноприйнятими в медичних дослідженнях методами обробки отриманих даних - метод варіаційної статистики, кореляційного аналізу з використанням пакетів програм для ПК (Microsoft Excel, Statistica 5,0).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Пацієнти розподілені на 2 групи: I – основна і II – контрольна. До основної групи ввійшло 25 пацієнтів, які отримували базове лікування в поєднанні з препаратом імунофан (Біонокс, Росія) – 0,005% – 1,0 д/м щодня № 10, далі 1,0 – д/м № 5 через день. До контрольної групи ввійшли 20 осіб, які отримували лише базову терапію. Аналіз досліджуваних показників проводили на початку та на 21-й день обстеження. Вивчено динаміку рівнів ЗХС, ЛПНЩ, ТГ, ГЦ у хворих на ХСН на тлі базової терапії та у поєднанні з імунофаном. Зокрема, інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ), діуретики, бета-блокатори, антагоністи альдостерону, блокатори рецепторів до ангіотензину II, дигоксин, антитромботичні, ліпідознижувальні засоби. Дані представлені в таблиці 1.

Упродовж періоду лікування в стаціонарі та надалі, протягом 6 місяців, пацієнти були під спостереженням. Особи основної групи, що отримували імунофан, суб'єктивно почували себе добре, вказували на підвищення толерантності до фізичного навантаження, покращання когнітивних функцій і адаптації в постгоспітальному періоді. Об'єктивно в пацієнтів виявлено достовірне збільшення показника 6-хвилинного тесту на 25 %, порівняно з пацієнтами контрольної групи. Відповідно, в осіб основної групи покращалися показники анкети ШОКС, Мінесотського опитувальника та EURO QOL 5D, що підтверджує підвищення рівня якості життя хворих на ХСН. Позитивна динаміка показників клінічного стану пацієнтів представлена в таблиці 2. Зокрема, у частини пацієнтів зменшився ФК ХСН. Так, з 22 осіб ХСН ФКІІІ перейшли у ФКІІ -18 (72%), а в контрольній групі відповідно з 18 ХСН ФКІІІ перейшли у ФКІІ – 8 (40%). Серед хворих на ХСН ФК ІV такої успішної динаміки на спостерігалось ні в контрольній, ні в основній групах. Клінічно значимого покращання у хворих на ХСН ФК ІV взагалі тяжко досягти, оскільки це стадія переважно незворотних метаболічних змін і терапія зазвичай носить симптоматичний характер і дає короточасний ефект. У наших хворих на ХСН ФК ІV, які отримували імунофан, ми бачили скоріше відмінності в психологічному й адаптивному стані, порівняно з особами з групи контролю. І хоча ми не отримали значних змін об'єктивного статусу, позитивним є те, що імунофан не погіршував їхнього стану, а навпаки, мав антидепресивну дію.

Таблиця 1

## Лікування обстежених пацієнтів (n=45) препаратами базової терапії

Нітрати	Бета-адрено-блокатори	Інгібітори АПФ	Діуретики	Блокатори рецепторів до ангіотензину II	Статини
23 (52%)	37 (83,3%)	19 (43,3%)	42 (93,3%)	3 (6,6%)	38 (84,4%)

Таблиця 2

## Динаміка клінічних показників в обстежених хворих

Показники	Основна група (n=25)		Контрольна група (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ХСН ФКІІ	0	18 (72%)	0	8 (40%)
ХСН ФКІІІ	22 (88%)	6 (24%)	18 (90%)	11 (55%)
ХСН ФК ІV	3 (12%)	1 (4%)	2 (10%)	1 (5%)
АТ	138/76	129/80	136/79	126/80
ЧСС	83,2±16,3	79,1± 15,2	79,9±14,8	77,8±16,1
ФВ ЛШ	46,9±2,3	51,4± 2,1*	48,6±4,6	49,4±3,8
УО ЛШ	78,9± 6,9	76,2± 8,8	75,8±9,6	76,2 10,5
ІМТ	31,3±2,8	31,0±2,1	32,3±3,1	30,4±2,2
6 хв тест (м)	225±75,0	270±62,0*	234,5±44,1	248±47,9
Анкета ШОКС, бали	4,6±1,5	4,0±0,5*	4,7±1,5	4,4±1,4
Мінесотське опитування (бали)	52±6,2	44,9±10,0*	51,1±4,9	49,5±10,0
EQ5D якість життя (бали)	5,9±1,3	4,24±1,0	6,5±1,5	5,15±1,4
Загострення супутньої патології впродовж 21 дня		4 (16%)		4 (20%)
Дестабілізація впродовж 6 міс.		2 (8%)		2 (10%)
Переносимість імунофану:				
Добра		17 (68%)		
Задовільна		6 (24%)		
Незадовільна		2 (8%)		

Примітка. \* - p ≤ достовірність різниці основної і контрольної груп після лікування

Таблиця 3

## Показники ліпідного спектра в обстежених пацієнтів

Показник	Основна група (n=25)		Контрольна група (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Холестерин	4,6±0,05	4,5±0,02*	4,9±0,04	5,1±0,08
Ліпопротеїни низької щільності	3,07± 0,2	2,8±0,09*	3,2±0,04	3,1±0,01
Тригліцериди	1,25±0,06	1,38±0,25*	1,6±0,08	1,9±0,07

Примітка. \* -  $p \leq 0,05$  достовірність різниці основної і контрольної груп після лікування

Серед хворих, які отримували імунофан, не виявлено негативної динаміки коливань артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), індексу маси тіла (ІМТ), ударного об'єму лівого шлуночка (УО ЛШ). Разом з тим, достовірно зростала фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Переносимість препарату виявилася доброю в 68%, задовільною - у 24%, незадовільною - у 8% осіб. Загострення основної патології впродовж 21 дня спостереження за кількістю не відрізнялися в групах порівняння: виявлено в 4 (16%) осіб основної групи та 4 (20%) осіб контрольної групи. Аналогічно, загострення супутньої патології впродовж 21 дня в основній групі не відрізнялося від контролю. Дестабілізація ХСН, яка потребувала госпіталізації, упродовж 6 міс. спостереження виявлена у 2 (8%) осіб основної та 2 (10%) осіб контрольної групи. Це пацієнти, в яких ФВ ЛШ була нижче 30% до і після лікування. Навпаки, 9 (36%) осіб основної групи, які отримували імунофан 0,005%-1,0 д/м 1 раз на 21 день, протягом наступних 6 місяців відмічали значне покращання загального стану, розширення фізичної активності, зменшення проявів депресії, покращання сну, антистресогенний ефект.

У 73,7% обстежених пацієнтів спостерігається гіпергомоцистеїнемія. Рівень ГЦ сироватки крові в осіб основної групи до лікування складав 57,1 мкМоль/л, в осіб контрольної групи – 63,5 мкМоль/л. Після проведеної терапії з використанням імунофану в пацієнтів основної групи має місце достовірне зниження ГЦ до рівня 33,9 мкМоль/л ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів контрольної групи рівень ГЦ підвищується і становить 66,6 мкМоль/л ( $N=4,0-15,4$  мкМоль/л). Дані представлені на рисунку.

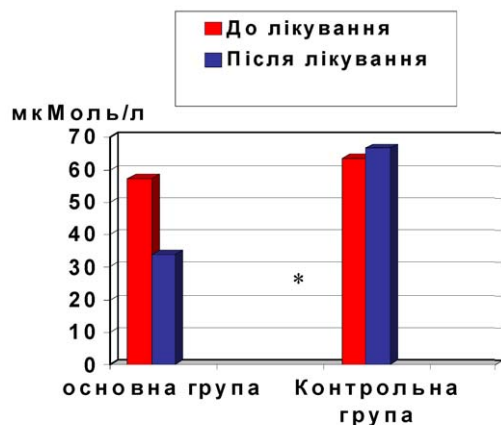


Рис. Динаміка рівня гомоцистеїну на фоні лікування імунофаном

В осіб, які взяли участь у дослідженні, не виявлено значних порушень у ліпідограмі, оскільки всі вони, впродовж не менше двох місяців, отримували ліпідознижувальні препарати. Разом з тим, у частини хворих з 15 осіб (33,3%) навіть на тлі прийому ліпідознижувальної терапії, рівні ЗХС і ЛПНЩ залишалися не збалансованими. Виявлено, що доповнення базової терапії імунофаном позитивно впливає на корекцію рівня ліпідів: рівень ЗХС та ЛПНЩ в основній групі зменшується, рівні тригліцеридів зростають в обох групах (табл. 3).

Отже, представлені результати свідчать, що імунотропна терапія, а саме препарат імунофан, через низку опосередкованих механізмів: непряму антиоксидантну дію, протизапальну, цитокінрегуляторну може мати вплив на основні проатерогенні чинники – рівень ГЦ та дисліпидемію при серцевій патології. Виявлено, що неспецифічна імунотерапія у хворих на ХСН відіграє позитивну роль [8]. Роботи українських учених вказують на те, що імунна активація та системне запалення є не тільки маркерами, що вказують на прогресування захворювання і його несприятливий прогноз, але й самостійними незалежними чинниками високого кардіоваскулярного ризику [2]. Зважаючи на велику поширеність та високий рівень летальності в таких пацієнтів практичні лікарі та науковці намагаються віднайти нові підходи до лікування ХСН. Одним із таких є імунотропна терапія, при застосуванні якої виникає додаткова можливість оптимізувати лікування хворих даної групи. Доповнення базової терапії ХСН імунокорегувальними препаратами, а саме імунофаном. Він позитивно впливає на реологічні властивості крові, регулює рівень холестерину, володіє непрямою антиоксидантною дією (за рахунок стимуляції продукції церулоплазміну, лактоферину та активації каталази), мембраностабілізуювальним ефектом (за рахунок нормалізації процесів перекисного окиснення ліпідів, пригнічення розпаду фосfolіпідів клітинних мембран та синтезу арахідонової кислоти), має адаптогенну, антидепресивну дію (активується продукція ендорфінів, енкефалінів), посилює протибактерійний захист, відновлюючи фагоцитоз, продукцію імуноглобулінів, клітиний імунітет, долає медикаментозну стійкість. Нашими попередніми дослідженнями показано позитивний протизапальний та ліпідорегуляторний вплив препарату у хворих на хронічну ревматичну хворобу серця, метаболічний синдром [1].

## Висновки

1. У 73,7% хворих на хронічну серцеву недостатність виявлено підвищення рівня гомоцистеїну. Дисліпідемія виявлена у 33,3% осіб, які отримували

базову терапію. Поєднання обидвох чинників є основою до прогресування ендотеліної дисфункції, атеросклерозу в даній групі осіб.

2. Доповнення базової терапії лікування хворих на хронічну серцеву недостатність на тлі ішемічної хвороби серця імунофаном має позитивний вплив на гармонізацію ліпідного спектра крові та метаболізму гомоцистеїну, за рахунок непрямої антиоксидантної, пригнічення ПОЛ, протизапальної дії, нормалізації метаболічних процесів у печінці, регуляції цитокінового впливу.

**Перспективи подальших досліджень.** Надалі плануємо продовжити вивчення вазоактивних чинників, цитокінового профілю, ендотеліної дисфункції у хворих на ХСН на тлі імуномодуючої терапії в поєднанні з базовим лікуванням.

#### Література

1. Боднар П.М. Імунотерапія метаболічного синдрому / П.М. Боднар, Н.В. Скрипник, І.О. Якубовська // *Метод рекомендації*. - К., 2009. - 24с.
2. Візір В.А. Метаболічні аспекти та прозапальна активація у хворих на ХСН / В.А. Візір, А.Е. Березін // *Укр. кардіол. ж.* - 2008. - додаток 2. - С. 163- 173.
3. Мойбенко А.А. Роль оксида азота в рефлекторній саморегуляції кровообігу / А.А. Мойбенко, В.Б. Павлюченко // *Досягнення біології та медицини* - 2003. - №1. - С. 72-77.
4. Мурашко Н.К. Гіпергомоцистеїнемія як фактор ризику судинистих подій / Н.К. Мурашко // *Здоров'я України*. - 2009. - №6. - С. 66-67.
5. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології / [О.О. Пенюк, М.Б. Луцук, І.І. Андрушко, К.П. Поставитенко] // *Укр. біохім. ж.* - 2003. - Т. 75, №1. - С. 5-15.
6. Шевчук С.В. Гіпергомоцистеїнемія у хворих на системний червоний вовчак як фактор ризику розвитку дисфункції ендотелію, атеросклеротичного ураження судин та порушень функціональної здатності міокарда / С.В. Шевчук // *Укр. кардіол. ж.* - 2008. - №1. - С. 97-102.
7. Effect of Folic Acid and B Vitamins on Risk of Cardiovascular Events and Total Mortality Among Women at High Risk for Cardiovascular Disease: A Randomized Trial / Ch. M. Albert, R. Cook; M. Gaziano [et al.] // *JAMA*. - 2008. Vol. 299. - P. 2027-2036.
8. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial [G. Torre-Amione, S.D. Anker, R.C. Bourge et al.] // *The Lancet*. - 2008. Vol. 371(9608) - P. 228- 236.

### УРОВНИ ЛИПИДОВ И ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*И.А. Якубовская, Г.Н. Курьлив, Н.А. Гладкая, В.Г. Полякова, Л.Б. Стасюк, Л.И. Корольчук, В.П. Лапа, О.И. Гулик*

**Резюме.** В статье предоставлена информация о роли и значении липидного спектра и гипергомоцистеинемии в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Изучено динамику уровней общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), гомоцистеина (ГЦ) у больных на фоне базовой терапии и базовой терапии вместе с иммунофаном. У больных, которые приняли участие в исследовании, не установлено значительных изменений в липидограмме, так как они (38 больных – 48,4%) получали терапию статинами. Но у группы больных из 15 человек (33,3%) на фоне принятия липидпонижающей терапии, уровни ОХС и ЛПНП оставались несбалансированными. Установлено, что дополнение базовой терапии иммунофаном положительно влияет на коррекцию уровня липидов. В группе пациентов, которые получали иммунофан, наблюдались уменьшение уровня ОХС и ЛПНП. Уровни ТГ незначительно увеличивались в обеих группах, независимо от приема иммунофана. У 73,7% пациентов обеих групп наблюдается увеличение уровня ГЦ. После проведенной терапии с использованием иммунофана у больных имеет место достоверное снижение ГЦ до уровня 33,9 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). У больных контрольной группы уровень ГЦ повышается до 66,6 мкмоль/л. В итоге, иммунофан позитивно влияет на такие звенья патогенеза ХСН, как нарушение обмена липидов.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, гипергомоцистеинемия, липидный спектр.

### THE LEVELS OF LIPIDS AND HOMOCYSTEIN IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS

*I.O. Yakubovska, H.M. Kuryliv, H.O. Hladka, V.H. Poliakova, L.B. Stasiuk, L.I. Korolchuk, V.P. Lapa, O.I. Hulyk*

**Abstract.** The paper presents an information, dealing with a modern approach to diagnosing the syndrome of chronic heart failure (CHF), the role of lipid spectrum and hyperhomocysteinemia (HHC). The authors have studied the levels of total cholesterol (TCS), low-density lipoproteins (LDLP), triglycerides (TT), homocystein (HC) in patients with CHF against a background of basic therapy combined with immunofan. No significant changes have been revealed in the lipidogram of 38 patients (84,4%), who participated in the research and received lipid-reducing drugs during no less than two months. The levels of TCS and LDLP remained unbalanced in part of patients (15 patients – 33,3%) even against a background of taking lipid-reducing therapy. It has been revealed that an addition of immunofan to basic therapy exerts a positive effect on correcting the level of lipids. A decrease of the level of TCS and LDLP is observed in a group of patients that took immunofan. The levels of TT augment insignificantly in both groups irrespective of immunofan intake. The level of homocystein increases in 73,7% of the patients of both groups. Upon terminating therapy with the use of immunofan there occurs a reliable decrease of HS in the patients up to 33.9 mM/l ( $p < 0,05$ ). The HC level in the patients of control group elevates and makes up 66,6 mM/l. Thus, immunofan exerts a positive effect on such components of the pathogenesis of heart failure as HHC and disturbed lipid metabolism.

**Key words:** chronic heart failure, hyperhomocysteinemia, lipid spectrum.

National Medical University (Ivano-Frankivsk)  
Central City Clinical Hospital №1, Regional Clinical  
Cardiological Dispensary, "Diameb" Laboratory  
Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, №3 (55). – P.95-98.  
Надійшла до редакції 25.05.2010 року

Рецензент – проф. В. К.Ташук

© І.О. Якубовська, Г.М. Курьлів, Н.О. Гладка, В.Г. Полякова,  
Л.Б. Стасюк, Л.І. Корольчук, В.П. Лапа, О.І. Гулик, 2010