

ОГЛЯДИ

УДК: 616.12-005.4+616.12-008.331.1+616.1/4-022]-07-08

О.М. РАДЧЕНКО, А.Л. ФІЛІШОК

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИХІДНИХ ПАРАМЕТРІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ, ГЕМОСТАЗУ ТА ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ ТА АСОЦІЙОВАНИХ З ІНФЕКЦІЙНИМИ ЧИННИКАМИ ХВОРОБАХ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

На основаних клінічного обстеження, аналізу результатів лабораторного обстеження пацієнтів з внутрішньої патологією встановлено прогностична і діагностична цінність вихідних параметрів ліпідного, вуглеводного метаболізму і системи гемостазу. Встановлено ряд метаболічних параметрів, які мають визначальне значення для перебігу захворювань серцево-судинної, дихальної і травної систем. Акцент в дослідженні поставлено на вивчення прогностичного і діагностичного значення гіпохолестеролемії в внутрішній патології. Проведені наукові дослідження дозволяють стверджувати, що деякі біохімічні параметри в клініці використовуються не в повному обсязі, так як не враховується їх прогностична значимість для визначення перебігу патології внутрішніх органів.

Ключові слова: гіпохолестеролемія, гемостаз, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, метаболічний синдром, пневмонія, хронічний гепатит, стеатоз.

Наукова робота кафедри внутрішньої медицини № 2, що завершилась у 2011 році, була проведена з метою оптимізації діагностики та лікування серцево-судинних хвороб та асоційованих з інфекційними чинниками патологічних станів. Для цього обстежено та проаналізовано результати обстежень 1502 хворих з внутрішньою патологією. Основну увагу приділено визначенню несприятливих прогностичних маркерів перебігу хвороб серцево-судинної системи. Інфаркт міокарда, інсульт, тромбоз периферійних артерій є найчастішими причинами інвалідності та летальності пацієнтів з хворобами судин атеросклеротичного походження. Тому під час лікування хворих на ІХС слід приділяти належну увагу прогнозуванню гострих коронарних та інших судинних подій. Не зважаючи на значне покращення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), вдосконалення профілактичних заходів щодо факторів ризику серцево-судинних захворювань, частота ІХС прогресивно зростає в усьому світі, і в Україні зокрема. Однією з причин цього є значна поширеність метаболічних порушень, зокрема, ліпідного та вуглеводного обміну.

На підставі аналізу обстежень 121 чоловіка віком 36-78 років (медіана 59 р.) з хронічною ІХС визначено прогностичне значення показників ліпідів та гемостазу в перебігу хронічної ішемічної хвороби серця в умовах сучасного лікування [33]. Встановлено, що несприятливими прогностичними чинниками перебігу хвороби є: рівні холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої густини (ХС-ЛВГ) <40 мг/дл, загального фібриногену >4 г/л, фібрин-мономера ≥ 4 мг/дл, D-димера ≥ 120 нг/мл, наявність хронічної серцевої недостатності (ХСН) ІІБ стадії (ІІІ ФК), збільшення розміру лівого передсердя (ЛП) $\geq 4,2$ см, кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка ≥ 6 см [33]. Тобто, несприятливий прогноз ІХС спостерігається за умов зміни певних метаболічних параметрів, передусім, зменшення ХС-ЛВГ та зростання маркерів підвищеної коагуляції – фібриногену, фібрин-мономеру, D-димеру. Крім того, процеси гіперкоагуляції визначають також несприятливий прогноз перебігу ІХС у пацієнтів з рівнем загального ХС <200 мг/дл.

Тому увагу науковців кафедри продовжувала привертати проблема гіпохолестеролемії (гіпоХС), клінічне значення якої викладено в колективній монографії „Гіпохолестеролемія та внутрішні хвороби” [2]. Прогностичне значення гіпоХС при гострому коронарному синдромі (ГКС) описано на підставі ретроспективного аналізу 130 пацієнтів. Встановлено, що гіпоХС може вважатися маркером несприятливого прогнозу, оскільки істотно частіше виявляється у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ІМ), аніж при нестабільній стенокардії, особливо у фатальних випадках [8]. У пацієнтів з гіпоХС істотно частіше виявлялася гіпотонія, здебільшого як прояв кардіогенного чи аритмічного

шоку, істотно частіше виявлялися порушення провідності, зокрема гостра АВ-блокада високого ступеня, частіше спостерігався розрив міокарда. Також при гіпоХС виявлено істотно вищі значення креатиніну, загального білку та протеїнурії, дещо частіше спостерігалася анемія. Всі ці параметри є загальноновизнаними факторами несприятливого перебігу гіпертонічної хвороби, ІХС, цукрового діабету (ЦД), тощо. Однак асоціація їх з гіпоХС виявлена вперше. Особливий акцент слід зробити на поєднання гіпоХС та стрес-гіперглікемії [8]. Це відноситься як до пацієнтів з попередньо діагностованим ЦД, так і без нього, оскільки, за отриманими нами даними та даними літератури, це особливо несприятливе поєднання, що підвищує рівень ранньої та віддаленої смертності, розміри некрозу, частоту ускладнень, схильність до розривів міокарда.

Вивчені особливості перебігу стабільної стенокардії II-III ФК з гіпоХС та відповідь на лікування залежно від функціонального стану печінки за індексом де Рітіса (ІдР) у 112 чоловіків [13]. Виявилось, що в хворих з ІдР менше одиниць та гіпоХС хвороба перебігала важче: частіше спостерігались анемія, гіпокаліємія, гіперфібриногенемія, зниження антиоксидантних сил організму за величиною білірубіну крові, збільшене ЛП. Такі пацієнти дали гіршу відповідь на лікування за динамікою ХС. Пацієнти з ІдР більше одиниць частіше мали знижену фракцією викиду та більший розмір лівого шлуночка (ЛШ). За критерієм χ^2 фракція викиду менше 50% та дилатація ЛШ достовірно асоціюються з ІдР більше 1 ($\chi^2=23,12$; $p=0,0005$; $\chi^2=19,98$; $p=0,0005$). Отримані дані вимагають подальшого вивчення пацієнтів із ІХС та різним ІдР, оскільки останній може служити прогностичним критерієм перебігу хвороби.

Не менш важливою проблемою є прогнозування перебігу та наслідків хронічної серцевої недостатності, оскільки саме вона часто зумовлює перебіг усіх хвороб серцево-судинної системи, передусім, ІХС та артеріальної гіпертонії (АГ), зменшує тривалість життя хворих та погіршує його якість. Одним з несприятливих прогностичних факторів ХСН є анемія, яка асоціюється з гіршою скоротною здатністю міокарда, більшим числом госпіталізацій та вищим рівнем смерті. Тому ми вивчили прогностичне значення параметрів ліпідного обміну, функції печінки, структурно-функціональних показників роботи серця в 93 хворих з патологією серця, ускладненою ХСН на фоні анемічного синдрому. Виявилось, що несприятливими для перебігу ХСН на фоні анемії є середній та важкий ступені анемічного синдрому (зниження Нв <90 г/л), знижений рівень заліза сироватки, підвищений рівень еритропоетину крові, збільшення кількості креатиніну та зниження швидкості клубочкової фільтрації [6,7].

Важливу роль у патогенезі ХСН відіграє синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ), який зумовлює неспецифічні прояви патології, характеризується певними метаболічними, морфологічними, функціональними порушеннями та виникає у відповідь на сукупність факторів зовнішнього і внутрішнього середовища [35]. Ми вивчили вплив ендогенної інтоксикації на формування загальних неспецифічних адаптаційних реакцій (ЗНАР) у 70 хворих з ХСН. Виявилось, що ХСН переважно перебігає на фоні СЕІ (98,6%), що супроводжується формуванням несприятливих типів ЗНАР. Із зростанням ступеня СЕІ зменшується кількість виявлених типів ЗНАР та суттєво зростає частота несприятливої стрес-реакції. Основним критерієм СЕІ є рівень молекул середньої маси (МСМ). За нашими даними, в хворих з ХСН та високим рівнем МСМ на фоні дистрес-реакцій спостерігались вищі значення лейкоцитів та сегментоядерних нейтрофілів, що вказує на активацію синдрому запалення, гіршими є показники функції нирок та печінки (креатинін, сечовина, ІдР) та ряд інших комплексних гематологічних індексів, істотно нижчі рівні гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту. Таким чином, СЕІ також може слугувати прогностичним маркером перебігу ХСН [22].

Особливу нашу увагу привернули пацієнти з метаболічним синдромом (МС) – комбінацією АГ, ожиріння, інсулінорезистентності (ІР), порушень вуглеводного та ліпідного обміну. Взаємозв'язки між ІР та клініко-лабораторними показниками вивчені в 76 пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом віком 22-69 років. Виявилось, що з антропометричних показників стан ІР найкраще віддзеркалюють сагітальний діаметр живота і товщина вісцерального жиру ≥ 26 см [29,30]. Крім того, інсулінорезистентні пацієнти від інсуліночутливих різняться вищою концентрацією фібриногену як показника системного запалення та нижчою активністю піруватдегідрогенази. ІР також асоціюється з розвитком гіпертрофії ЛШ та дилатації ЛП [31].

Інсулінорезистентність можна вважати важливим діагностичним та прогностичним маркером для хворих серцево-судинного континууму. За даними літератури та наших попередніх досліджень відомо, що в хворих на ІХС ІР виявляється навіть за умов нормальної регуляції обміну глюкози, а порушення секреції інсуліну, особливо ранньої фази, спостерігаються в хворих з предіабетом. Саме порушення пульсуючої секреції інсуліну (зниження і зникнення першого піку секреції) вважається третім патогенетичним чинником розвитку ЦД, не менш важливим ніж ІР та дефіцит секреції

інсуліну [1,10,12]. Особливості перебігу ІХС та чинників ризику серцево-судинних захворювань у хворих на ІХС з різними типами секреції інсуліну та чутливості до нього вивчені у крос-секційному дослідженні 84 хворих віком від 37-82 років (медіана 62 р). Виявлено, що ІР асоціюється з істотно вищими рівнями глікемії натще, тоді як дефіцит ранньої фази секреції – з істотно вищою постпрандіальною глікемією [12]. За умов нормальної ранньої секреції інсуліну ІР не призводить до істотного підвищення постпрандіальної глікемії, що спостерігається за умов зниження секреції. Крім того, ІР сприяє розвитку базальної гіперінсулінемії, яка визначається навіть у осіб із зниженою ранньою фазою секреції інсуліну.

Встановлені гендерні особливості глюкозо-інсулінової регуляції та перебігу ІХС. Зниження ранньої фази секреції інсуліну в жінок сприяє більш ранньому виникненню ІХС, причому супутня ІР посилює цей ефект. У чоловіків більш істотний вплив на ранній (до 45 років) розвиток ІХС мала ІР, що збільшувалось за умов супутнього зниження ранньої секреції. Поєднання ІР та дефіциту ранньої секреції інсуліну асоціюється з більшою кількістю нападів стенокардії в жінок із стабільними формами ІХС. У чоловіків з ГКС зниження синтезу інсуліну, ІР та їх поєднання супроводжувались істотним здовженням тривалості нападів болю за грудиною. Важливо, що атипові прояви ГКС (аритмічна та астматична форми) частіше виявлялись в осіб з дефіцитом ранньої секреції інсуліну. Дисліпідемія (атерогенна і діабетогенна), ожиріння та порушення регуляції обміну глюкози (ЦД і предіабет), а також їх комбінація при МС істотно частіше виявляються у пацієнтів з ІР, ніж в осіб із збереженою чутливістю до інсуліну. У той же час, частота дисліпідемій та ожиріння не залежить від стану секреції інсуліну. Дефіцит ранньої фази секреції збільшує частоту розвитку порушень толерантності до глюкози та ЦД. Дефіцит ранньої фази секреції може бути спадково обумовлений, оскільки істотно частіше такі пацієнти мали обтяжену спадковість по ЦД, насамперед чоловіки.

Одним із компонентів МС вважають підвищений рівень сечової кислоти, бо він асоціюється з ІР, ожирінням, АГ та дисліпідемією [39]. Розлади ліпідного й пуринового обміну в пацієнтів з МС та їх роль у виникненні аспіринорезистентності вивчені у 180 пацієнтів. Виявлено, що в пацієнтів з МС найчастіше є підвищений рівень тригліцеридів ($ТГ \geq 1,7$ ммоль/л) – у 75% випадків, а при поєднанні МС з серцево-судинними хворобами (ССХ) та ЦД 2-го типу – в 69%. Між концентрацією ТГ і антропометричними показниками, що характеризують ожиріння, існують істотні прямі кореляційні зв'язки. Інша характерна ознака дисліпідемії при МС – зниження рівня ХС-ЛВГ – зустрічається в 44% пацієнтів з МС та 40,5% хворих з МС на фоні ССХ/ЦД. Виявлений істотний обернений зв'язок між рівнем ХС-ЛВГ та співвідношенням обводів талії та стегон. Важливим метаболічним маркером виявився рівень сечової кислоти, оскільки він істотно позитивно корелює з показниками абдомінального ожиріння та ТГ. За нашими даними, гіперурикемія спостерігається в третини пацієнтів із МС [28].

Вивчаючи діагностичні та прогностичні маркери за умов АГ, ми звернули увагу на комбінацію її з патологією біліарної системи, оскільки такі коморбідні стани дуже часто зустрічаються у клініці. Ретроспективний аналіз клініко-лабораторних особливостей артеріальної гіпертензії в 120 хворих, яким проведено холецистектомію, показав, що частота АГ в хворих, яким проведено холецистектомію, вища, ніж у популяції, а тиск в них погано контролюється. Тривалість стаціонарного лікування прямо залежала від вираженості синдрому загального та місцевого запалення у жовчному міхурі та функціонального стану нирок. У жінок з АГ спостерігалась більша маса тіла, вищий ІМТ та частіше виявлялось ожиріння, системний запальний синдром був менш вираженим, а рівень глюкози був істотно вищим, ніж за умов нормального тиску. В чоловіків з АГ був істотно меншим активований час рекальцифікації. Наявність АГ привела до зміни кореляцій: і в жінок, і в чоловіків з'явилися дві плеяди зв'язків, а загальна кількість кореляцій та зв'язків в плеядах була меншою, ніж за умов нормального артеріального тиску [20,21].

Наукові дослідження кафедри показують, що прогностичне значення параметри метаболізму мають не лише при хворобах серця та інфекційно зумовлених станах, а й хворобах інших внутрішніх органів, зокрема, нирок. Вплив вихідних параметрів білкового та ліпідного метаболізму та адаптаційних реакцій на перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН) вивчений в 33 хворих (26 чоловіків та 7 жінок, середній вік $51,1 \pm 3,3$ р.) [23,24]. Виявилось, що ХХН часто асоціювалась з надвагою чи ожирінням, АГ. Стадія ХХН прямо залежала від тривалості хвороби. Периферійна кров характеризувалась гіпохромною анемією, зменшенням гематокриту та зростанням гострофазових показників. На фоні збільшення креатиніну та сечовини спостерігалась тенденція до зростання глюкози натще та зменшення альбуміну, тобто, утворення фенотипу ЦД, що може мати важливе несприятливе прогностичне значення для таких пацієнтів. Крім того, для хворих з ХХН були притаманні порушення ліпідного обміну. Різні дисліпідемії зустрічались у 67% хворих (гіпоХС - 27%,

гіперХС - 30%, гіперТГ - 23%). Проведений кореляційний аналіз показав, що більшість кореляційних зв'язків фокусується навколо креатиніну крові, ХС, сечовини, загального білка, альбуміну та глюкози, що вказує на важливість даних метаболічних параметрів для визначення стану хворого [23,24].

Нашими дослідженнями встановлено, що вихідні параметри метаболізму також зумовлюють відповідь на стандартне лікування багатьох хвороб внутрішніх органів, зокрема, інфекційно-обумовлених. Вплив антибіотиків, глюкокортикоїдів та антиоксидантів на показники запалення та ліпідного метаболізму вивчений у 123 хворих на негоспітальну пневмонію [11,27]. Встановлено, що повного одужання вдається досягти в 69% випадків, неповного – у 31% хворих, з яких у 24% має місце вихідна глибока гіпоХС. Призначення антибіотиків в переважній більшості (69%) веде до нормалізації показників запалення (зниження значень С-РП, фібриногену та глобулінів) та показників фонового метаболізму (підвищення рівнів альбуміну, ХС, ТГ, ХС-ЛВГ). Антибіотикотерапія в поєднанні з глюкокортикостероїдами також веде до зниження гострофазових показників (С-РП, фібриногену) і до зростання показників альбуміну та ліпідного метаболізму, проте в меншій мірі, ніж при поєднанні антибіотиків з антиоксидантами. Крім того, призначення глюкокортикостероїдів супроводжується зростанням рівня глобулінів крові. Тобто, пацієнтам з низьким вмістом ХС крові до основного лікування негоспітальної пневмонії рекомендовано додавати антиоксиданти [11,27].

Стандартними препаратами для терапії хвороб серцево-судинної системи є β-адреноблокатори (βАБ), аспірин, статини. Тому до них була прикута наша увага в наукових дослідженнях. Особливості показників гемостазу у хворих на хронічну ІХС з різним рівнем ХС та залежно від лікування аспірином, βАБ та статинами вивчені в 119 хворих із хронічною ІХС, стабільною стенокардією І-ІІІ ФК, постінфарктним кардіосклерозом [32]. Встановлено, що комбінована терапія аспірином і βАБ достовірно знижує агрегаційну активність тромбоцитів (ААТ). На дезагрегантну дію аспірину впливає також рівень загального ХС крові. Так, в пацієнтів, лікованих аспірином та βАБ з показниками загального ХС крові ≥ 180 мг/дл, спостерігалася виражена дезагрегантна дія: знижена ААТ у 42,9% осіб, що істотно частіше порівняно з пацієнтами, лікованими тільки аспірином – 13,6% ($p=0,03$). У хворих з рівнем загального ХС крові < 180 мг/дл дезагрегантна дія аспірину не залежала від його комбінації з βАБ: при застосуванні аспірину частка зниженої ААТ склала 83,3%, а при комбінованій терапії – 75%, а медіана часу ААТ становила 21,6 сек і 22,0 сек відповідно. Дезагрегантна дія аспірину залежить не тільки від рівня ХС крові, але й від одночасного прийому статинів. У хворих на тлі застосування аспірину і статинів при низькому і вищому ХС крові однаково часто зустрічається знижена ААТ (14% і 12,5%; $p>0,05$). При гіпоХС аспірин істотно знижує ААТ за умов відсутності статинів. Статини не потенціюють дезагрегантну дію аспірину, у 14% хворих виявлена знижена ААТ і у 22% – висока агрегація тромбоцитів (розбіжність істотна з хворими, які приймали тільки аспірин). Крім того, гіпоХС супроводжується протромботичними розладами коагуляційної ланки гемостазу – істотним підвищенням частоти та рівня фібрин-мономерів. У пацієнтів з низьким ХС крові (без застосування статинів) істотно зростає частота різко підвищених фібрин-мономерів (54% хворих) [32].

Попри доведену здатність блокаторів бета-адренорецепторів знижувати смертність і частоту серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ, гострим та перенесеним раніше ІМ, ХСН, стенокардією напруги, тахіаритміями, їх використання в популяції кардіологічних хворих залишається недостатнім, що частково пояснюється недостатньою обізнаністю з наслідками їх впливу на вуглеводний та ліпідний метаболізм. Проте, аналіз сучасних джерел доводить, що селективні βАБ бетаксалол, бісопролол, карведілол, метопролол та небіволлол не мають негативного впливу на метаболізм глюкози, не викликають погіршення метаболічного стану у хворих вже з наявним ЦД, не викликають та не приховують гіпоглікемії; не мають негативного впливу на ліпідний метаболізм, не викликають погіршення метаболічного стану у хворих вже з наявними його порушеннями (ожиріння, МС), не викликають значного збільшення маси тіла. Тому їх слід призначати за наявності показань усім пацієнтам незалежно від стану ліпідного чи вуглеводного обміну [25]. Тут слід враховувати ще один ефект їх дії - корекцію дисфункції ендотелію, що спостерігається також за умов використання ІАПФ [34].

Статини зараз входять до стандартів лікування усіх основних хвороб серцево-судинної системи. Однак, за даними літератури, гіпоХС пов'язана з програмованою смертю клітин - апоптозом [2]. Вплив статинів на програмовану смерть клітин при внутрішній патології доводить, що призначення статинів мусить бути зваженим і обґрунтованим: з аналізом перебігу хвороби пацієнта, його родинного анамнезу, виявленням спадкових гіперліпідемій (з обстеженням найближчих родичів), спадкової патології м'язів, психічних порушень та розладів мозкового кровообігу в анамнезі. Слід

звернути увагу на ретельне обстеження пацієнта з акцентом на можливість розвитку побічних їх дій, визначити рівні трансаміназ, креатинфосфокінази, вирішити питання дозування препарату, кратності і тривалості прийому. За нашими даними, за умов гіпоХС, яка асоціюється з програмованою смертю кардіоміоцитів, гепатоцитів, нейронів та інших клітин, призначати статини не бажано [19].

Ще одним препаратом базової терапії в кардіології є ацетилсаліцилова кислота (АСК) з антитромбоцитарною дією, що стійко інактивує залежну від циклооксигенази активність простагландинів, незворотно пригнічує синтез тромбоксану A_2 (TxA_2) у тромбоцитах і зворотно – простагландіну в судинній стінці [36]. Однак поступово збільшується кількість повідомлень про те, що в деяких пацієнтів ефект АСК виявляється нижчим від очікуваного, що вважається критерієм аспіринорезистентності або так званої «недостатності аспірину», яка, за нашими даними, виявилась залежною від стану ліпідного метаболізму. Одним з можливих критеріїв феномену недостатності аспірину є нормальний у верхніх межах та підвищений рівень ХС [26]. Сучасні керівництва пропонують одночасно призначати АСК та статини. Однак ми вважаємо таку рекомендацію дискусійною, оскільки не враховується стан ліпідного метаболізму. Звертає на себе увагу виявлений факт відсутності агрегаційного ефекту в 18% хворих, які лікувались комбінацією АСК із статинами. За нашими даними, статини не тільки не потенціюють дезагрегантну дію АСК (лише у 14% хворих виявлена знижена ААТ, тоді як у 22% – висока агрегація тромбоцитів), а навпаки нівелюють ефект АСК на фоні гіпоХС [32]. На нашу думку, виявлення гіпоХС у хворих серцево-судинного континууму є безпосереднім показанням до призначення АСК та чітким протипоказанням до призначення статинів, незважаючи на усі їх позитивні плейотропні ефекти [26,32].

Діагностика та лікування пацієнтів з хворобами внутрішніх органів потребують значних економічних витрат, що зумовлює їх медичну та соціальну значимість. Однією з можливостей вирішення цієї проблеми є вкорочення терміну лікування хворих шляхом реабілітації за допомогою фізіотерапевтичних факторів, одним з яких є магнітне поле. Вивчення впливу магнітотерапії (МТ) на процеси адаптації, параметри ліпідного обміну, деякі скринінгові біохімічні константи, стан вегетативної нервової системи та тривожність у 234 пацієнтів з гастроудоденальними хворобами та ХОЗЛ виявило певні закономірності, що дозволило сформулювати додаткові показання до призначення МТ [3,4]. До них відносяться ЗНАР несприятливого типу (стрес, неповноцінна адаптація, переактивація); вміст ХС крові <180 мг/дл, рівень сечовини крові $>5,5$ ммоль/л; верхня межа норми білірубину крові; ейтонія та симпатикотонія; високі рівні реактивної та особистісної тривожності. Особливо МТ показана за умов поєднання декількох з цих критеріїв. Зважаючи на негативні зміни деяких параметрів метаболізму та ЗНАР, вважаємо, що МТ не буде ефективною за умов ваготонії та вмісту сечовини крові $<5,0$ ммоль/л. Крім того, позитивна динаміка вивчених параметрів може бути додатковим критерієм ефективності терапії, у тому числі із застосуванням МТ. Вона полягає у зменшенні частоти несприятливих ЗНАР (переході їх в реакцію орієнтування та сприятливі типи реакцій), переході орієнтування в реакції активації; зростанні низького вмісту ХС до оптимального (4,6–5,2 ммоль/л); зменшенні вихідних концентрацій сечовини та білірубину крові в хворих з НР-асоційованими хворобами; зменшенні рівнів тривожності; а особливо - у поєднанні декількох з цих критеріїв, передусім, збільшення вмісту ХС зі зменшенням частоти стресу чи зростання ХС зі зменшенням вираженості тривожності. Вважаємо, що ці додаткові показання та протипоказання до призначення МТ та критерії її ефективності можуть бути використані за умов лікування інших хвороб внутрішніх органів.

Вивчаючи проблему гіпоХС, ми продовжуємо акцентувати увагу на клінічному значенні гіпобеталіпопротеїнемії з врахуванням нових даних про значення гену PCSK9 в порушенні метаболізму ліпідів та лікуванні гіперхолестеролемії [15,16]. Однією з причин глибокої гіпоХС та абеталіпопротеїнемії, стеатозу печінки є генетичні зміни мікросомального тригліцеридтранспортного протеїну (МТТП) [17] — транспортного протеїну ліпідів, який розміщується в просвіті ендоплазматичної сітки гепатоцитів та ентероцитів, а також в клітинах яєчників, яєчок, нирок, сітківки. Вивчення та розуміння його ролі у розвитку порушень метаболізму ліпідів, зокрема, абеталіпопротеїнемії, зумовлює перегляд підходів до лікування пацієнтів з такими порушеннями, оскільки МТТП пропонується як нова мішень для зниження концентрації ліпідів крові [37,38,40]. На даний час нам недоступні генетичні дослідження сімейної гіпобеталіпопротеїдемії та абеталіпопротеїнемії. Однак, на нашу думку, використання простих метаболічних маркерів – ХС, ХС-ЛНГ та apoB - дало б можливість їх запідозрити та попередити народжуваність дітей з важкими розладами органів та систем [18].

В рамках виконання даної наукової теми продовжувалось вивчення проблеми гіпоХС в хворих з хронічними вірусними гепатитами (ХВГ) як хворобами, асоційованими з інфекційними чинниками.

Знання про взаємодію ліпідів та вірусів гепатитів В і С є потрібними для розуміння патогенезу ХВГ. А використання простих біохімічних маркерів, якими є ХС, ТГ, ХС-ЛНГ, ХС-ЛВГ, могло б покращити ефективність лікування вказаних інфекцій та спрогнозувати відповідь на противірусне лікування [5,9]. Фенотип гіпобеталіпопротеїнемії в хворих на ХВГ зі стеатозом печінки розглянутий у 108 пацієнтів у віці 43-60. Встановлено, що в хворих з вірусним, алкогольним і змішаним ураженням печінки спостерігається ліпідна інфільтрація її та три типи ліпідограми, які характеризують не тільки патогенетичний варіант стеатозу, а й вказують на етіологічний фактор такого ураження: 1) гіпоХС і гіпоТГ, 2) гіпобеталіпопротеїдемія, 3) гіперТГ і гіперХС. Фенотип гіпобеталіпопротеїдемії асоціюється з генотипом 3 вірусу гепатиту С. Низькі величини ХС і ТГ типові для інших генотипів вірусу гепатиту С та для хворих на гепатит В з позитивними маркерами реплікації вірусу [14].

За темою наукової роботи захищено: докторська дисертація (Томашевська О.Я. – Зв'язок між метаболічним синдромом та виникненням цукрового діабету і серцево-судинних хвороб: клініко-лабораторні та функціональні предиктори), дві кандидатські дисертації (Сорокопуд О.О. – Фактори прогнозу перебігу негоспітальної пневмонії і оцінки ефективності лікування, Філіпюк А.Л. – Стан ліпідного обміну та системи гемостазу при ішемічній хворобі серця), подані до захисту дві кандидатські дисертації (Жакун І.Б. – Вплив магнітотерапії на загальні неспецифічні адаптаційні реакції у пацієнтів з гіпо-, нормо- та гіперхолестеринемією; Зенін В.В. – Прогностичне значення метаболізму ліпідів та показників функції нирок у хворих з серцевою недостатністю та анемічним синдромом).

За темою наукової роботи опубліковано чотири монографії, 109 наукових статей, зроблено 36 доповідей на з'їздах і конференціях.

Таким чином, проведене ґрунтовне вивчення вихідних параметрів ліпідного, вуглеводного та білкового метаболізму, функціонального стану печінки та нирок показало їх важливе діагностичне значення, прогностичне значення для визначення перебігу та визначальну роль в ефективності лікування хронічної ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, негоспітальної пневмонії, хронічної хвороби нирок, хронічних гепатитів, біліарної патології. Проведене наукове дослідження дозволяє стверджувати, що деякі біохімічні параметри у клініці використовуються не в повному обсязі, тому що не враховується їх прогностична значимість для визначення перебігу патології внутрішніх органів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Возможна ли патогенетическая терапия сахарного диабета 2-го типа / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнистая // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54, № 5. – С. 50–56.
2. Гіпохолестеролемія та внутрішні хвороби / за ред. М.В. Панчишин, Ю.М. Панчишин. – Львів: Ліґа-Прес, 2008. – С. 222–232.
3. Жакун І.Б. Вплив магнітного поля на *Helicobacter pylori* та інші мікроорганізми / І.Б. Жакун // Український медичний часопис. – 2008. – № 4. – С. 113–120.
4. Жакун І.Б. Формування реакцій адаптації під впливом різних режимів низькочастотної магнітотерапії / І.Б. Жакун // «Розвиток наукових досліджень 2007»: Матеріали третьої міжнародної науково-практичної конференції, м. Полтава, 26–28 листопада 2007 р. – Полтава: ІнтерГрафіка, 2007. – Т. 5. – С. 29–31.
5. Зв'язок холестеролу крові, вірусів гепатитів та ефективності противірусної терапії / О.Й. Комариця, Ю.М. Панчишин, О. Мостова, Ю. Шулюк // Гепатологія. – № 2. – 2011. – С. 10–18.
6. Зенін В. Характеристика анемії і скоротливості міокарда у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і різним рівнем еритропоетину / В. Зенін // Актуальні проблеми сучасної медицини. – Вісник Української медичної стоматологічної академії МОЗ України. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 158–161.
7. Зенін В.В. Характеристика перебігу хронічної серцевої недостатності на тлі анемії у пацієнтів з різним рівнем еритропоетину крові / В.В. Зенін, О.М. Радченко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 36–38.
8. Королюк О.Я. Гіпохолестеролемія при гострому коронарному синдромі: прогностичне значення, особливості перебігу, супутні несприятливі фактори / О.Я. Королюк, О.М. Радченко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 106–115.
9. Основи діагностики та лікування хронічних гепатитів і цирозів печінки / Ю.М. Панчишин, О.М. Радченко [та ін.] // Львів. – 2010. – 276 с.
10. Особливості інсулінової регуляції у хворих на ішемічну хворобу серця з порушеннями обміну глюкози / О. Королюк, О. Радченко, В. Коваль [та ін.] // Сімейна медицина. – 2010. – № 4. – С. 61–69.
11. Особливості перебігу та лікування пацієнтів з важкою негоспітальною пневмонією та низьким рівнем холестеролу крові / О.О. Сорокопуд, Ю.М. Панчишин, Ю.П. Якубенко, Ю.О. Шалагін // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 9-10. – С. 40–45.
12. Патогенетичні механізми глюкозо-інсулінової регуляції у хворих на ішемічну хворобу серця з порушеннями вуглеводного обміну / О.Я. Королюк, О.М. Радченко, Л.О. Горбач, М.О. Горбач // Медична гідрологія та реабілітація. – 2010. – Том 8, № 1 – С. 76–85.
13. Панчишин Ю.М. Особливості перебігу стабільної стенокардії з гіпохолестеролемією в залежності від величини коефіцієнту де Рітца / Ю.М. Панчишин, З.О. Гук–Лешневська // Сімейна медицина. – 2011. – № 3. – С. 68–73.
14. Панчишин Ю.М. Фенотип гіпобеталіпопротеїнемії у хворих на хронічні вірусні гепатити зі стеатозом печінки як діагностична ознака / Ю.М. Панчишин // Crimean Journal of Internal diseases. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 38–42.
15. Панчишин Ю.М. Ген РСК9 як причина порушення обміну ліпідів / Ю.М. Панчишин // Медична гідрологія та реабілітація. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 4–7.

16. Панчишин Ю.М. Клінічні особливості генетично детермінованих гіпобеталіпопротеїнемії та гіпохолестеролемії / Ю.М. Панчишин // Медична гідрологія та реабілітація. – 2009. – Т.7, №3. – С. 3–6.
17. Панчишин Ю.М. Мікросомальний тригліцеридтранспортний протеїн як причина порушень метаболізму ліпідів / Ю.М. Панчишин, О.Й. Комариця // Медична гідрологія. – 2009. – № 4. – С. 105–109.
18. Панчишин Ю.М. Низький рівень холестеролу крові та вагітність / Ю.М. Панчишин // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2010. – № 5–6. – С. 43–45.
19. Панчишин Ю.М. Статини: за і проти / Ю.М. Панчишин. – Львів. – 2010. – 92 с.
20. Радченко Л.М. Матрично-кореляційний аналіз зв'язків між параметрами в жінок, хворих на артеріальну гіпертензію на фоні ожиріння залежно від стану жовчного міхура / Л.М. Радченко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2010. – Т.8, № 3. – С. 56–62.
21. Радченко Л.М. Порівняння перебігу артеріальної гіпертензії та метаболічного фону у хворих на артеріальну гіпертензію на фоні ожиріння з холецистектомією в анамнезі та без неї / Л.М. Радченко // Сімейна медицина. – 2010. – № 3. – С. 76–79.
22. Радченко О.М. Синдром ендогенної інтоксикації в клініці внутрішніх хвороб (огляд літератури та власні спостереження) / О.М. Радченко, М.О. Кондратюк // Медична гідрологія та реабілітація. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 25–32.
23. Радченко О.М. Особливості та зв'язки ліпідного метаболізму у хворих з хронічною хворобою нирок / О.М. Радченко, З.В. Деркач // Кримський терапевтичний журнал. – 2010. – Т. II, № 2. – С. 38–41.
24. Радченко О.М. Адаптаційні реакції, білковий і ліпідний метаболізм при хронічній хворобі нирок / О.М. Радченко, З.В. Деркач // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т.10, № 2. – Ч.ІІ. – С. 88–90.
25. Радченко О.М. Бета-адреноблокатори: стандарти та перспективи / О.М. Радченко. – Київ : Синопис, 2011. – 127 с.
26. Радченко О.М. Гіпохолестеринемія та проблема варіабельності реакції на аспірин / О.М. Радченко // Сімейна медицина. – 2009. – № 4. – С. 57–59.
27. Сорокопуд О.О. Вплив антибіотиків, глюкокортикостероїдів та антиоксидантів на показники запалення та ліпідного метаболізму у хворих на негоспітальну пневмонію / О.О. Сорокопуд, М.В. Панчишин // Acta Medica Leopoliensia. – 2007. – №. 4. – С. 31–36.
28. Томашевська О.Я. Дисліпідемія та гіперурикемія при метаболічному синдромі / О.Я. Томашевська // Львівський медичний часопис. – 2007. – № 1–2. – С. 101–106.
29. Томашевська О.Я. Кореляції показників інсулінорезистентності з антропометричними параметрами та рівнями ліпідів крові при метаболічному синдромі / О.Я. Томашевська // Архів клінічної медицини. – 2007. – № 2. – С. 49–51.
30. Томашевська О.Я. Антропометричні та метаболічні показники в пацієнтів з інсулінорезистентністю / О.Я. Томашевська, Є.І. Дзись // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 1. – С. 33–39.
31. Томашевська О.Я. Геометрія та функція лівого шлуночка у хворих з метаболічним синдромом / О.Я. Томашевська // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 1. – С. 66–70.
32. Філіпюк А.Л. Система гемостазу у хворих на стабільну стенокардію залежно від величини холестеролу, вживання аспірину та статинів / А.Л. Філіпюк // Гіпохолестеролемія та внутрішні хвороби / за ред. М.В. Панчишин, Ю.М. Панчишин. – Львів : Ліга-Прес, 2008. – С. 222–232.
33. Філіпюк А.Л. Прогностичне значення показників ліпідів та гемостазу в перебігу хронічної ішемічної хвороби серця / А.Л. Філіпюк, Є.І. Дзись, О.Я. Томашевська // Практична медицина. – 2009. – Т. XV, № 1. – С. 59–66.
34. Чубучна І.І. Використання бета-адреноблокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту з метою корекції ендотеліальної дисфункції / І.І. Чубучна, З.О. Гук–Лешневська // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 5. – С. 90–95.
35. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease / R. Sharma, A.P. Bolger, W. Li [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2003. – V. 92. – P. 188–193.
36. Finckh A. Cardiovascular Risks of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Where We Stand Now / A. Finckh, M.D. Aronson // Ann. Intern. Med. – 2005. – V. 142. – P. 212–214.
37. Microsomal triglyceride transfer protein and nonalcoholic fatty liver disease / I.V. Pereira, J.T. Stefano, C.P. Oliveira // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – V. 5. – P. 245–251.
38. Rizzo M. New lipid modulating drugs: the role of microsomal transport protein inhibitors / M. Rizzo, A.S. Wierzbicki // Curr. Pharm. Des. – 2011. – V. 17. – P. 943–949.
39. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension / Y. Iwashima, T. Horio, K. Kamide [et al.] // Hypertension. – 2006. – V. 47. – P. 195.
40. Wierzbicki A.S. Future challenges for microsomal transport protein inhibitors / A.S. Wierzbicki, T. Hardman, W.T. Prince // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2009. – V. 7. – P. 277–286.

O.M. RADCHENKO, A.L. FILIPYUK

PROGNOSTIC VALUE OF BASELINE PARAMETERS OF LIPID METABOLISM, HAEMOSTASIS AND LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, ARTERIAL HYPERTENSION AND INFECTION ASSOCIATED INTERNAL DISEASE

On the basis of clinical examination and laboratory results in patients with internal diseases, prognostic and diagnostic value of initial parameters of lipid, carbohydrate metabolism and haemostasis were established. A number of metabolic parameters that are essential for the progression of cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems diseases were established. It was emphasized prognostic and diagnostic value of hypoholesterolemia in internal diseases. Past research suggests that some biochemical parameters are not used in full in clinical settings, because it does not take into account their prognostic significance for determining the course of internal diseases.

Key words: hypoholesterolemia, haemostasis, coronary heart disease, chronic heart failure, diabetes, metabolic syndrome, pneumonia, chronic hepatitis, steatosis.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Дата поступлення: 01.10.2011 р.