

КОРЕКЦІЯ СТАНУ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

І.К. Костьєв, В.О. Терьошин

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Згідно сучасних даних медичної статистики та епідеміологічних досліджень, на сьогодні відмічається прогресуюче збільшення захворюваності на хронічну патологію печінки невірусного генезу, насамперед на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [7]. За даними сучасної наукової літератури, в патогенезі НАСГ головну роль відіграють порушення метаболічного гомеостазу на молекулярному рівні [10, 13]. НАСГ дуже часто поєднується, або виникає на тлі так званих «метаболічних» захворювань – гіперліпідемії, ожиріння та цукрового діабету 2-типу (ЦД), які тісно поєднані єдиними ланками патогенетичних механізмів, що зумовлені порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів [11].

Існуючі підходи до лікування хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу ще недостатньо удосконалені. За останні роки все більшу увагу дослідників та практичних лікарів привертають можливості використання препаратів, які володіють чітко вираженими мембранопротекторними, детоксикуючими, антиоксидантними та імуномодулюючими ефектами. В цьому плані нашу увагу привернула можливість застосування сучасного імуномодулюючого препарату нуклеїнату [1] та гепатозахисного засобу гептралу, який володіє також антиоксидантними, мембраностабілізуючими та детоксикуючими властивостями [1]. Вважаємо доцільним та перспективним детальне вивчення біохімічної регуляції системи імунітету у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, зокрема, дослідження показників системи глутатіону (СГ) крові у їхньому взаємозв'язку, а також характеру впливу комбінації нуклеїнату та гептралу на їх рівень.

Ферментативна редокс-система глутатіону, яка є однією із складових системи антиоксидантного захисту, забезпечує детоксикацію перекисів, органічних гідроперекисів, інактивацію вільних радикалів [6]. До складу редокс-системи глутатіону входять відновле-

ний глутатіон (ВГ) та ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ з окисленої форми глутатіону (ОГ), а саме глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) та глутатіонтрансфераза (ГТ).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом теми НДР «Клініко-патогенетичні особливості неалкогольного стеатогепатиту на тлі цукрового діабету 2-го типу» (№ держреєстрації 0113U001917).

Метою дослідження було вивчення ефективності комбінації нуклеїнату та гептралу у хворих на НАСГ, поєднаний з ЦД 2-го типу, зокрема вплив на показники СГ – концентрацію ОГ, ВГ та активність ГП, ГР, ГТ у сироватці крові.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням було 68 хворих на НАСГ, поєднаний з ЦД 2-го типу, у віці від 25 до 50 років, з них 33 особи чоловічої статі (48,5%) та 35 – жіночої (51,5%). Діагноз хронічної патології печінки (стеатозу або стеатогепатиту) виставляли у відповідності до вимог Наказу МОЗ України №271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія». При цьому усі обстежені хворі, які знаходилися під наглядом, були обов'язково двічі обстежені методом імуноферментного аналізу (ІФА) на наявність у крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С та D. При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ, ці хворі були виключені з подальшого обстеження. До дослідження також не включали хворих із наявністю в анамнезі зловживання алкогольними напоями, навіть якщо вони не знаходилися на обліку у лікаря-нарколога, та пацієнтів з досвідом застосування наркотичних речовин у будь-якому вигляді.

Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від характеру лікування – основну (36 осіб) та зіставлення (32 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю та частотою загострення хронічного процесу у гепатобіліарній системі. Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування НАСГ стосовно сучасних вимог [8], крім того, пацієнтам основної групи додатково призначали нуклеїнат усередину по 0,25–0,5 г (1–2 капсули) 2–3 рази на день після вживання їжі протягом 20–25 діб поспіль та гептрал по 400 мг 2 рази на день внутрішньовенно крапельно протягом 10–15 діб поспіль.

Обсяг лабораторного обстеження включав визначення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [9]. Крім того, для реалізації мети дослідження у всіх обстежених хворих вивчали вміст ВГ і ОГ у сироватці крові [4] з підрахуванням коефіцієнту ВГ/ОГ та вивчали активність специфічних ферментів: ГП, ГР, ГТ у гомогенаті еритроцитів [4, 5]. Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professional[®], Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica [3]. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [3].

Отримані результати та їх обговорення

При проведенні біохімічного обстеження було встановлено, що до початку проведення лікування в обох групах хворих на НАСГ, поєднаний з ЦД 2-го типу мали місце однотипові зсуви з боку показників ВГ та ОГ (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація глутатіону у крові хворих на НАСГ, поєднаний з ЦД 2-го типу, до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=32)	
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,58±0,04**	0,61±0,03**	>0,1
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,47±0,03***	0,45±0,02***	>0,1

Примітки: в табл.1-4 ймовірність різниці показників відносно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик P - вірогідність різниці між основною групою і групою зіставлення.

З таблиці 1 видно, що рівень ВГ, який підтримує високу активність тіолвмісних ферментів та чинить стабілізуючий вплив на вміст високореакційних SH-груп у мембранах еритроцитів, був зниженим в середньому в 1,72 рази у пацієнтів основної групи і становив (0,61±0,04) ммоль/л (P<0,01) та в 1,64 рази в групі зіставлення, складаючи (0,65±0,03) ммоль/л (P<0,05). Одночасно концентрація ОГ у крові була вище норми в середньому в 2,94 рази в основній групі і складала (0,55±0,03) ммоль/л та в 2,81 рази перевищувала норму у групі зіставлення, дорівнюючи при цьому (0,57±0,02) ммоль/л (P<0,001). Отже, встановлено, що у хворих із НАСГ, поєднаний з ЦД 2-го типу, має місце дисбаланс у СГ, пов'язаний зі суттєвим збіль-

шенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидації, при цьому виявлені зсуви були практично однаковими в обох групах обстежених хворих, що свідчить про їх однотиповість.

При повторному біохімічному обстеженні було встановлено, що у хворих основної групи, які додатково отримували комбінацію нуклеїнату та гептралу, спостерігалася практично повна нормалізація рівня ВГ і ОГ (табл. 2).

Таблиця 2

Концентрація глутатіону у крові хворих на НАСГ, поєднаний з ЦД 2-го типу, після завершення лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=32)	
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,99±0,04	0,72±0,04*	<0,05
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,18±0,02	0,34±0,03**	<0,01

В той же час у пацієнтів, що склали групу зіставлення, відмічена суттєво менша позитивна динаміка вивчених показників СГ. Дійсно, рівень ВГ в групі зіставлення складав на момент завершення курсу лікування в середньому (0,72±0,04) ммоль/л, що було в 1,39 рази нижче показника норми (P<0,05) та в 1,38 рази нижче відповідного показника в основній групі хворих (P<0,05). Концентрація ОГ у хворих групи зіставлення становила в цей період дослідження в середньому (0,34±0,03) ммоль/л, що, однак, було в 2,1 рази вище показника норми (P<0,001) та в 1,89 рази вище відповідного показника в основній групі (P<0,001).

При дослідженні активності ферментів СГ в обстежених хворих було встановлено, що у більшості обстежених хворих мало місце вірогідне зниження активності специфічних ферментів СГ - ГП, ГР та ГТ, які приймають участь у регенерації ВГ з ОГ (табл. 3).

Як видно з таблиці 3, активність ГП у обстежених хворих до початку лікування була знижена в основній групі в середньому в 1,4 рази (P<0,05) та в групі зіставлення в 1,39 рази (P<0,05). Активність ГР була знижена в основній групі в середньому в 1,61 рази порівняно з показником норми (P<0,001) та в групі зіставлення - в 1,58 рази (P<0,001). Кратність зниження активності ГТ відносно норми до початку лікування складала в основній групі в 1,46 рази (P<0,01) та в групі зіставлення - 1,45 рази (P<0,01). При цьому показники активності всіх вивчених специфічних ферментів СГ до початку лікування

в основній групі та групі зіставлення суттєво не відрізнялися ($P>0,1$), що свідчить про однотиповість вивчених груп хворих.

Таблиця 3

Активність ферментів СГ в сироватці крові обстежених хворих на НАСГ, поєднаний з ЦД 2-го типу, до початку лікування ($M\pm m$)

Ферменти СГ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=32)	
ГП, нмоль ГВ/хв т Нб	156,2±6,3	111,6±6,1*	112,1±6,4*	>0,1
ГР, мкмоль НАДФ _н /хв т Нб	35,4±1,5	22,0±1,7***	22,4±1,6**	>0,1
ГТ, нмоль ГВ/хв т Нб	139,5±5,4	95,4±5,1**	95,9±5,5**	>0,1

При повторному біохімічному обстеженні після завершення лікування було встановлено, що у хворих основної групи, які додатково отримували комбінацію нуклеїнату та гептралу, мала місце чітко виражена позитивна динаміка активності усіх вивчених специфічних ферментів СГ (ГП, ГР, ГТ), як це представлено в таблиці 4.

Таблиця 4

Активність ферментів СГ в хворих на НАСГ, поєднаний з ЦД 2-го типу, після завершення лікування ($M\pm m$)

Ферменти СГ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=32)	
ГП, нмоль ГВ/хв т Нб	156,2±6,3	155,8±4,2	121,3±5,9*	<0,05
ГР, мкмоль НАДФ _н /хв т Нб	35,4±1,5	34,8±1,4	26,2±1,3*	<0,05
ГТ, нмоль ГВ/хв т Нб	139,5±5,4	138,1±4,3	116,3±3,1*	<0,05

В групі зіставлення, в якій лікування проводилося лише із застосуванням загальноприйнятих засобів, відмічалася суттєво менша позитивна динаміка зростання активності вивчених ферментів СГ. В цілому активність ферментів СГ у пацієнтів групи зіставлення залишалася вірогідно нижче норми та відповідних показників у хворих основної групи: стосовно ГП в середньому в 1,29 рази ($P<0,05$) та 1,28 рази ($P<0,05$); ГР - в 1,35 рази ($P<0,05$) та 1,32 рази ($P<0,05$); ГТ - в 1,2 рази ($P<0,05$) та 1,19 рази ($P<0,05$).

Отже, отримані дані свідчать, що включення комбінації нуклеїнату та гептралу чинить чітко виражений позитивний вплив на стан СГ у хворих з НАСГ, поєднаний з ЦД 2-го типу, що проявляється збільшенням вмісту у крові хворих ВГ до норми зниженням ОГ та нормалізацією

активності специфічних ферментів редокс-системи глутатіону - ГП, ГР та ГТ. Дані клінічного та лабораторного обстеження показують, що в основній групі хворих прискорювалася ліквідація ознак загострення НАСГ, сполученого з ЦД 2-го типу стосовно пацієнтів групи зіставлення. При застосуванні лише загальноприйнятої терапії на момент завершення лікування у низки хворих групи зіставлення зберігалися скарги на стан здоров'я переважно астеничного та частки невротичного реєстрів, що потребувало проведення медичної реабілітації.

Таким чином, отримані дані свідчать, що здійснення лікування хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу із застосуванням комбінації нуклеїнату та гептралу патогенетично обґрунтоване та клінічно ефективне, оскільки дана комбінація препаратів сприяє прискоренню ліквідації клінічних проявів захворювання, а також нормалізації біохімічних показників, що характеризують стан СГ.

Висновки

1. До початку лікування у хворих з НАСГ на тлі ЦД 2-го типу виявлено суттєвий дисбаланс з боку показників СГ, зокрема рівень ВГ у крові був зниженим в середньому в 1,64-1,72 рази, концентрація ОГ була вищою за норму в середньому в 2,81-2,94 рази. Активність специфічних ферментів редокс-системи глутатіону у обстежених пацієнтів в цей період була вірогідно знижена - ГП в середньому в 1,39-1,4 рази, ГР в 1,58-1,68 рази і ГТ в 1,45-1,46 рази. Це свідчило про функціональну недостатність ферментної ланки СГ та внаслідок цього, суттєве зменшення протиоксидантних властивостей крові.

2. Включення до комплексу лікування хворих на НП на тлі хронічної патології печінки комбінації нуклеїнату та гептралу сприяє ліквідації клінічних прояви захворювання у більш короткий термін, ніж при використанні лише загальноприйнятої терапії. У патогенетичному плані призначення цієї комбінації сприяло збільшенню вмісту ВГ у крові до норми, зниженню ОГ та чітко вираженій тенденції до нормалізації активності специфічних ферментів СГ - ГП, ГР та ГТ.

3. У пацієнтів групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування, рівень ВГ у крові на момент виписки із стаціонару зберігався в середньому в 1,39 рази нижче показника норми, ОГ - в 2,1 рази вище норми, ГП в середньому в 1,29 рази менше норми, ГР - в 1,35 рази, ГТ - в 1,2 рази.

4. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення комбінації нуклеїнату та гептралу до комплексу лікування хворих з НАСГ на тлі ЦД 2-го типу.

Література

1. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / Под. ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – [в 2-х томах]. – Киев: Морион, 2007. – 986 с.
2. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56-58.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
3. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
4. Мальцев Г.Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 69-72.
5. Мецишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови / И.Ф. Мецишен // Применение ферментов в медицине: матер. докл. научной конференции. – Симферополь, 1987. – С. 135-136.
6. Сайфутдинов Р.С. Неалкогольный стеатогепатит / Р.С. Сайфутдинов // Практическая медицина. – 2008. – № 32. – С. 22-24.
7. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.]. – Київ, 2005. – 56 с.
8. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / Под ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990 – 64 с.
9. Цапяк Т.А. Неалкогольный стеатогепатит. Как изменить прогноз? / Т.А. Цапяк // Крымский терапевтический журнал. – 2007. – № 1. – С. 46-49.
10. Урбанович А.М. Неалкогольный стеатогепатит у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: сучасний погляд на проблему / А.М. Урбанович // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 38-42.
11. Ito M. Dipeptidyl peptidase iv inhibitor improves insulin resistance and steatosis in a refractory nonalcoholic fatty liver disease patient: a case report / M. Ito, T. Kawaguchi, E. Taniguchi // Case Rep Gastroenterol. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 538-544.
12. Khan R. Managing diabetes in patients with chronic liver disease / R.Khan, G.R. Foster, T.A. Chowdhury // Postgrad. Med. – 2012. – Vol. 124, № 4. – P. 130-137.

Резюме

Костьев И.К., Терёшин В.О. Корекція стану системи глутатіону у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з цукровим діабетом 2-го типу.

Вивчений стан системи глутатіону (СГ) при лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), поєднаний з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу з

використанням комбінації нуклеїнату та гептралу. Встановлено, що включення комбінації нуклеїнату та гептралу до комплексу лікування хворих на НАСГ, поєднаний з ЦД 2-го типу, позитивно впливає на стан СГ, а саме сприяє нормалізації вмісту у крові відновленого глутатіону та підвищенню активності специфічних ферментів СГ.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2-го типу, нуклеїнат, гептрал.

Резюме

Костьев И.К., Терёшин В.А. Коррекция системы глутатиона больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с сахарным диабетом 2-го типа.

Изучено состояние системы глутатиона (СГ) при лечении больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), сочетанным с сахарным диабетом (СД) 2-го типа с применением комбинации нуклеината и гептрала. Установлено, что включение комбинации нуклеината и гептрала в комплекс лечения больных НАСГ, сочетанным с СД 2-го типа положительно влияет на СГ, а именно способствует нормализации содержания в крови восстановленного глутатиона и повышению активности специфических ферментов СГ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2-го типа, нуклеинат, гептрал.

Summary

Kostev I.K. Correction of glutation system at the patients with nonalcoholic steatohepatitis on background of diabetes mellitus type 2.

The state of glutation system (GS) during the treatment of the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) on background of diabetes mellitus (DM) type 2 in combination with chronic hepatic pathology at use of nucleinat and geptral was studied. It was established that nucleinat and geptral application at the treatment provides positive influences on state of glutation system such as provided normalisation of glutathione basic fractions well as increase the activity of specific enzymes of GS.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus type 2, nucleinat, geptral.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Бурмак