

Н.А. Марунчин

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Клініко-лабораторна оцінка ефективності аморфного нанокремнезему у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки

**Мета дослідження** — клініко-лабораторна оцінка ефективності застосування аморфного нанорозмірного кремнезему у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). **Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведено на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру в період 2015–2017 рр. Під спостереженням було 105 хворих на ЦД 2-го типу та НАЖХП. Для лікування НАЖХП застосовано аморфний нанорозмірний кремнезем у формі суспензії. Для контролю ефективності терапії у пацієнтів визначено клінічні та біохімічні показники до та після лікування. **Результати.** За результатами проведеного лікування відмічено зменшення показників печінкових проб (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального білірубіну, коефіцієнта де Рітиса), антропометричних даних (окружності талії та стегон) в основній групі, а також зниження рівню глікозильованого гемоглобіну в основній групі та групі порівняння. **Висновки.** Аморфний нанорозмірний кремнезем виявляє гепатопротекторний ефект, сприяє компенсації ЦД, зменшенню антропометричних показників і може бути рекомендований для лікування хворих на ЦД 2-го типу та НАЖХП.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, нанокремнезем, лабораторні показники.

## Вступ

Цукровий діабет (ЦД) — одна з найнебезпечніших неінфекційних патологій в світі. Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation — IDF), у 2015 р. зареєстровано 415 млн дорослих із ЦД, а за її прогнозом, у 2040 р. буде 642 млн хворих на ЦД (International Diabetes Federation, 2017). Водночас неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) уражує 17–46% дорослого населення країн Європи. Відповідно до рекомендацій Європейських асоціацій з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver — EASL), цукрового діабету (European Association for the Study of Diabetes — EASD) та ожиріння (European Association for the Study of Obesity — EASO), які базуються на рішеннях спеціальної конференції 2016 р., НАЖХП характеризується надмірним накопиченням жиру в печінці, що пов'язано з інсулінорезистентністю, наявністю стеатозу у понад 5% гепатоцитів. Хворі на ЦД 2-го типу становлять групу ризику щодо НАЖХП, характеризуються наявністю інсулінорезистентності, надмірної маси тіла, дисліпідемії, підвищених рівнів ферментів печінки і прогресуванням стеатозу незалежно від індексу маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями вищезгаданих асоціацій, протокол ведення пацієнтів із НАЖХП включає детальний збір анамнезу (наявність ЦД 2-го типу, вживання алкоголю), визначення антропометричних показників (ІМТ, окружність талії (ОТ)) та біохімічних даних (антитіл до вірусів гепатиту В і С, печінкових проб, рівня глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), індексу HOMA-IR, ліпідограми) (European Association for the Study of the Liver (EASL) et al., 2016).

Визначення ефективних методів лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу та НАЖХП на сьогодні є невирішеним питанням і має бути спрямоване на зниження прогресування ураження печінки та запобігання ускладненням (Mazzella N. et al., 2014; Ratziu V. et al., 2015).

В Інституті хімії поверхні імені О.О. Чуйка Національної академії наук (НАН) України спільно з вітчизняними науково-медичними закладами вперше у світі розроблено, досліджено та впроваджено у медичну практику препарат сорбційно-детоксикаційної дії на основі нанокремнезему (Чуйко А.А. і соавт., 2003).

Спільні дослідження науковців Інституту хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України та НВ ТОВ «Житомирбіопродукт» дозволили створити детоксикаційний засіб на основі нанокремнезему у формі стабільної водної дисперсії, розробити промислову технологічну схему його виготовлення і випустити як харчовий продукт для спеціальних медичних цілей (Воронін Є.П. та співавт., 2016). Застосування методів сорбційної детоксикації в терапії хворих на ЦД було в центрі уваги й співробітників кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Боднар П.М., Дониш Р.М., 1988; Джарадат С.А.І., 2007). Експериментальне та клінічне обґрунтування методу ентеросорбції наведено в численних публікаціях (Ніколаєв В.Г., Гуріна Н.І., 2010).

Мета дослідження — клініко-лабораторна оцінка ефективності аморфного нанокремнезему у хворих на ЦД 2-го типу та НАЖХП.

## Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводили на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру в період 2015–2017 рр. Обстежено 111 хворих обох статей віком 18–79 років.

Критеріями включення в дослідження були: наявність ЦД 2-го типу, вік понад 18 років, ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, застосування метформіну в монотерапії або в комбінації з іншими антигіперглікемічними препаратами.

Критерії виключення з дослідження: наявність антитіл до вірусів гепатиту В і С, зловживання алкоголем (споживання понад 30 та 20 г/добу алкоголю для чоловіків та жінок відповідно), застосування наркотичних засобів, період вагітності, наявність психічних захворювань, шкідливих умов праці, парентерального харчування, гемохроматозу, аутоімунного гепатиту, целиакії, хвороби Вільсона — Коновалова, гіполітуїтаризму, гіпотиреозу, синдрому гіперкортицизму, вродженого дефіциту лізосомної кислотної ліпази (хвороба Вольмана), ЦД 1-го типу, хвороби Крона.

Із дослідження виключено 6 пацієнтів у зв'язку з наявністю антитіл до вірусу гепатиту В (HBsAg) (n=1) та С (сумарні антитіла) (n=5). Серед 105 пацієнтів із ЦД 2-го типу були 81 жінка і 24 чоловіки віком  $57,75 \pm 8,62$  року. Тривалість ЦД 2-го типу в них становила  $10,19 \pm 5,99$  року.

У пацієнтів проведено збір анамнезу, визначення антропометричних показників, печінкових проб, коефіцієнта де Рітиса, рівнів гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, ліпідограми (загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди низької щільності, ліпопротеїди високої щільності, ліпопротеїди дуже низької щільності, коефіцієнт атерогенності), маркерів запального процесу (прозапальний цитокін фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , С-реактивний білок), показників вуглеводного обміну (HbA1c, рівень глюкози в крові натще, індекс HOMA-IR).

Пацієнтів рандомізували на групи: основну ( $n=69$ ) і групи порівняння ( $n=36$ ). В основній групі для лікування НАЖХП застосовано аморфний нанорозмірний кремнезем у формі суспензії у дозі 60 мл 3 рази на добу через 1,5–2 год після їди/прийому ліків або за 1,5–2 год до їди/прийому ліків протягом 10 днів. Таким чином, у досліджуваній групі 34 пацієнти приймали один курс ентеросорбції і 35 — повторний курс ентеросорбції у тій самій дозі тривалістю 10 днів з перервою 2 тиж. Повторне обстеження пацієнтів проводили через 2,5–3 міс з моменту початку 1-го курсу ентеросорбції. Пацієнти групи порівняння отримували традиційну терапію. Усім хворим було рекомендовано дотримуватися режиму раціонального харчування та дозованого фізичного навантаження.

Остаточні результати отримано у 67 пацієнтів основної групи (33 і 34 відповідно за методами лікування) і 34 хворих групи порівняння. Для оцінки різниці кількісних показників використовували  $t$ -критерій Стюдента та метод множинних порівнянь (критерій Данна). Статистично значущим вважали  $p < 0,05$ .

Аморфний нанорозмірний кремнезем за фізико-хімічними властивостями є непористим, питома поверхня становить  $300 \text{ м}^2/\text{г}$  і являє собою частинки сферичної форми діаметром  $\sim 10 \text{ нм}$  (Воронін Є.П. та співавт., 2016). Нанокремнезем відповідає усім вимогам, встановленим для ентеросорбентів, а саме:

- нетоксичний (не руйнується до компонентів, які при всмоктуванні здатні прямо або опосередковано впливати на органи і системи);
- не травматичний для слизових оболонок;
- його евакуація з кишечника відбувається без посилення процесів, які викликають диспептичні порушення;
- має високу сорбційну ємність стосовно компонентів хімісу, що видаляються;
- відсутність десорбції речовин в процесі евакуації і зміни pH середовища, здатної призвести до несприятливих проявів;
- зручна фармацевтична форма, що дає змогу застосовувати його протягом тривалого часу;
- відсутність негативних органолептичних властивостей сорбенту (Герашенко І.І., 2014).

За протеонектичними (білоксорбуючими) властивостями нанорозмірний кремнезем переважає більшість сучасних ентеросорбентів і, відповідно, володіє неспецифічною протеонектичною активністю, високою сорбційною ємністю щодо мікробів ( $10^8$ – $10^9$  мікробних тіл/г), незалежно від їх виду, та виявляє широкий адсорбційний спектр. Лікувальна дія сорбенту полягає у сорбції речовин, що беруть участь у гепато-, гемоентеральній циркуляції й утворюються у кишечнику при гідролізі їжі (Ніколаєв В.Г., Гуріна Н.І., 2010). Нанокремнезем у формі суспензії зручний для дозування, не розшаровується і стійкий до умов навколишнього середовища.

### Результати та їх обговорення

Під впливом аморфного нанорозмірного кремнезему в основній групі відмічено зниження показників аланінамінотрансферази (АлАТ) ( $p < 0,001$ ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) ( $p < 0,001$ ) і загального білірубину (ЗБ) ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Так, середнє значення АлАТ в основній групі до лікування сорбентом становило  $29 \pm 2,1 \text{ Од/л}$ , після лікування —  $21 \pm 1,6 \text{ Од/л}$ ; АсАТ —  $25 \pm 1,7$  і  $20 \pm 1,7 \text{ Од/л}$ ; ЗБ —  $11,5 \pm 0,6$  і  $9 \pm 0,5 \text{ мкмоль/л}$  відповідно. Середнє значення АлАТ в групі порівняння до лікування сорбентом сягало  $22 \pm 4,01 \text{ Од/л}$ , після лікування —  $23,01 \pm 2,8 \text{ Од/л}$  (статистично незначущо —  $p = 0,6$ ); АсАТ —  $20,3 \pm 5,6$  і  $19,3 \pm 3,4 \text{ Од/л}$  (статистично незначущо —  $p = 0,8$ ); ЗБ —  $9,6 \pm 1,6$  і  $8,6 \pm 1,1 \text{ мкмоль/л}$  відповідно (статистично значущо —  $p = 0,038$ ).

Згідно з проведеним статистичним аналізом за критерієм Стюдента в основній групі визначено зниження рівня HbA1c

( $p = 0,018$ ) після лікування сорбентом (рис. 2). Середнє значення HbA1c в основній групі до лікування сорбентом становило  $8,7 \pm 0,2\%$ , після лікування —  $8,16 \pm 0,2\%$ ; у групі порівняння —  $9 \pm 0,2$  і  $8,8 \pm 1,5\%$  відповідно (статистично значущо —  $p = 0,026$ ).

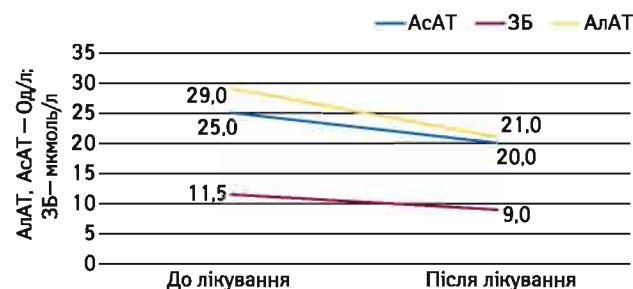


Рис. 1. Значення показників АлАТ, АсАТ, ЗБ в основній групі до та після лікування нанокремнеземом (через 3 міс)

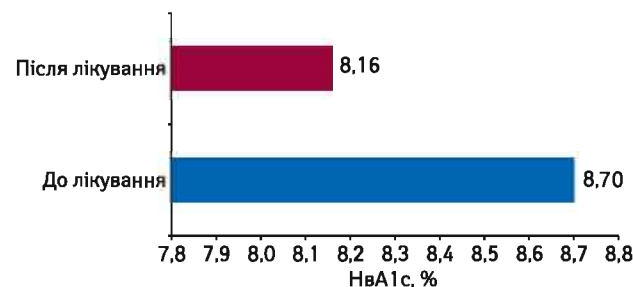


Рис. 2. Рівень HbA1c в основній групі до та після лікування нанокремнеземом (через 3 міс)

Відповідно до виконаного статистичного аналізу за критерієм Стюдента в основній групі визначено зменшення ОТ ( $p = 0,006$ ) і окружності стегон (ОС) ( $p = 0,014$ ) після лікування сорбентом (рис. 3). Середнє значення ОТ в основній групі до терапії сорбентом сягало  $109 \pm 1,3 \text{ см}$ , після лікування —  $106 \pm 1,2 \text{ см}$ , середнє значення ОС —  $113 \pm 1,1$  і  $110 \pm 1,1 \text{ см}$  відповідно; у групі порівняння —  $106,4 \pm 10,31$  і  $106,4 \pm 11,38 \text{ см}$  (статистично незначущо —  $p = 0,692$ ) та  $109,3 \pm 9,7$  і  $110,8 \pm 9,6 \text{ см}$  (статистично незначущо —  $p = 0,143$ ) відповідно.

Показники ліпідного обміну, маркерів запального процесу не досягли статистичної значущості як в групі порівняння, так і в основній групі.

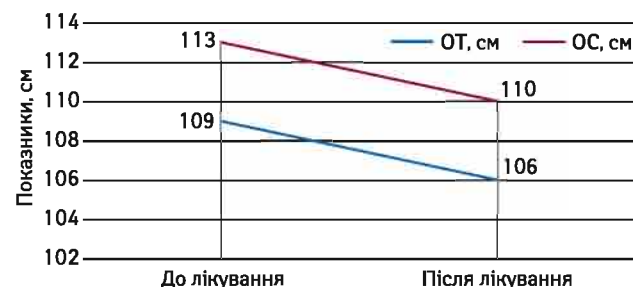


Рис. 3. Показники ОТ і ОС в основній групі до та після лікування нанокремнеземом (через 3 міс)

Використано методику множинних порівнянь з метою визначення ефективності обраного методу лікування за критерієм Данна. Середні показники коефіцієнта де Рітиса в основній групі при застосуванні ентеросорбції протягом 10 днів становили  $1,1 \pm 0,07$  дня, при повторному курсі —  $0,8 \pm 0,05$  дня; у групі порівняння —  $0,9 \pm 0,08$  дня (рис. 4). Визначено вплив обраного методу лікування на показник коефіцієнта де Рітиса (співвідношення АсАТ/АлАТ) ( $p < 0,001$ ) через 3 міс після лікування за критерієм Крускала — Уолліса: у групі порівняння та ентеросорбції протягом 10 днів —  $Q = 3,26$  ( $p < 0,01$ ); у групі порівняння та повторного курсу ентеросорбції —  $Q = 0,51$  ( $p > 0,05$ ); у групі ентеросорбції протягом 10 днів та повторного курсу ентеросорбції —  $Q = 3,77$  ( $p < 0,01$ ). Тобто традиційна терапія та повторний курс ентеросорбції впливають на рівень коефіцієнта де Рітиса.



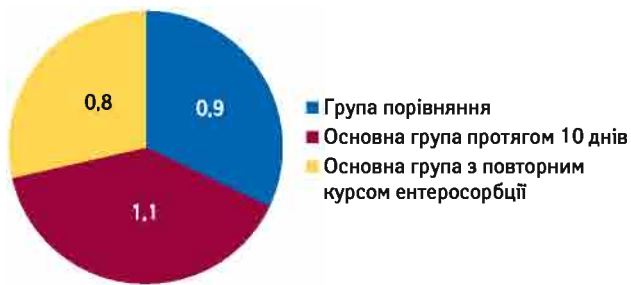


Рис. 4. Середні значення показника де Рітиса у групах дослідження через 3 міс після лікування нанокремнеземом

Ентеросорбція належить до еферентної терапії і є інтракорпоральним методом детоксикації, який ґрунтується на поглинанні та виведенні зі шлунково-кишкового тракту ендogenous або екзогенних токсинів, надмолекулярних структур та клітин з використання сорбентів (Ніколаєв В.Г., Гуріна Н.І., 2010). Згідно з даними EASL, EASD та EASO, перебіг НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу характеризується ризиком підвищення рівня печінкових проб і розвитку стеатогепатиту (European Association for the Study of the Liver (EASL) et al., 2016). Зниження показників АлАТ, АсАТ, ЗБ, коефіцієнта де Рітиса в основній групі пояснюється проти-запальним ефектом нанокремнезему, оскільки з даних літератури відомо, що цей сорбент має неспецифічну протеонектичну властивість і використовується у комплексному лікуванні вірусного та токсичного гепатиту (Чуйко А.А. і соавт., 2003; Герашенко І.І., 2014). У хворих на ЦД 2-го типу в основній групі та групі порівняння виявлено компенсацію ЦД, що підтверджується даними літератури щодо гіпоглікемічного ефекту ентеросорбції (Чуйко А.А. і соавт., 2003). Окрім цього, у пацієнтів основної групи відбулося зниження показників ОТ і ОС, що може бути пов'язано з нормалізацією нервової та гуморальної регуляції апетиту через шлях кишечника — гіпоталамус. Зменшення цих показників є одним із критеріїв оцінки перебігу НАЖХП (European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado, 2015).

## Висновки

Відповідно до результатів проведеного дослідження аморфний нанорозмірний кремнезем може бути рекомендований для лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу і НАЖХП, оскільки він:

- має гепатопротекторний ефект, який проявляється зниженням показників АлАТ, АсАТ, ЗБ, коефіцієнта де Рітиса;
- сприяє компенсації ЦД на рівні не нижчому, ніж при традиційній терапії, оскільки зумовлює зниження рівня HbA1c;
- впливає на антропометричні показники, сприяючи зменшенню ОТ і ОС у хворих на ЦД 2-го типу.

## Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає.

## Джерела фінансування

Ця публікація не отримала фінансової підтримки від жодної державної, громадської або комерційної організації.

## Список використаної літератури

- Боднар П.М., Дониш Р.М. (1988) Терапевтический эффект энтеросорбции при сахарном диабете. Тер. арх., 7: 17–21.
- Воронін Є.П., Носач Л.В., Пахлов Є.М. та ін. (2016) Створення стабільних водних дисперсій нанорозмірного кремнезему як сорбційно-детоксикаційного засобу медичного призначення. Поверхность, 8(23): 267–283.
- Герашенко І.І. (2014) Энтеросорбенты: лікарські засоби і дієтичні добавки. Ін-т хімії поверхні ім. О.О. Чуйка, Київ, 250 с.
- Джарадат С.А.М. (2007) Опыт применения Силикса в лечении стеатоза печени у больных сахарным диабетом типа 2. Науч. вест. Нац. мед. ун-та имени А.А. Богомольца, 2–3: 91–93.
- Ніколаєв В.Г., Гуріна Н.І. (2010) Сорбційні матеріали і механізми дії. Клін. еферентол., 4: 5–15.
- Чуйко А.А., Тертых В.А., Лобанов В.В. (2003) Структура и физико-химические свойства поверхности кремнезема. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. Научная думка, Киев, 9–21.
- European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado (2015) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines:

Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J. Hepatol., 63(1): 237–264.

European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol., 64(6): 1388–1402.

International Diabetes Federation (2017) IDF diabetes atlas – 7th edition (<http://www.diabetesatlas.org/>).

Mazzella N., Ricciardi L.M., Mazzotti A., Marchesini G. (2014) The role of medications for the management of patients with NAFLD. Clin. Liver Dis., 18(1): 73–89.

Ratziu V., Goodman Z., Sanyal A. (2015) Current efforts and trends in the treatment of NASH. J. Hepatol., 62(1 Suppl.): S65–S75.

## Клинико-лабораторная оценка эффективности аморфного нанокремнезема у больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени

Н.А. Марунчин

**Резюме.** Цель исследования — клинико-лабораторная оценка эффективности аморфного наноразмерного кремнезема у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). **Объект и методы исследования.** Исследование проведено на базе Киевского городского клинического эндокринологического центра в период 2015–2017 гг. Под наблюдением находились 105 больных СД 2-го типа и НАЖБП. Для лечения применяли аморфный наноразмерный кремнезем в форме суспензии. Для контроля эффективности терапии у пациентов определяли клинические и биохимические показатели до и после лечения. **Результаты.** По результатам проведенного лечения выявлено снижение показателей печеночных проб (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, коэффициента де Ритиса), антропометрических данных (окружности талии и бедер) в основной группе, а также снижение уровня гликозилированного гемоглобина в основной группе и группе сравнения. **Выводы.** Аморфный наноразмерный кремнезем обладает гепатопротекторным эффектом, способствует компенсации СД, уменьшению антропометрических показателей и может быть рекомендован для лечения пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, нанокремнезем, лабораторные показатели.

## Clinical and laboratory evaluation of amorphous nano-silica in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease

N.A. Marunchyn

**Summary.** The aim of this study was clinical and laboratory evaluation of amorphous nano-silica in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Materials and methods.** The investigation was conducted in Kyiv Endocrine Centre in 2015–2017. 105 patients with type 2 DM and NAFLD have been followed up. We used amorphous nano-silica in suspension for treatment of NAFLD. Clinical and biochemical data were used for evaluation of treatment. **Results.** There was found decreasing of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin levels, the data of waist and thigh circumference and de Ritis ratio in the treatment group and also decreasing of the glycated hemoglobin level in the treatment and comparison group. **Conclusions.** The amorphous nano-silica has hepatoprotective effect, leads to the compensation of DM and reduction of anthropometric data and can be recommended for the treatment of patients with type 2 DM and NAFLD.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, nano-silica, laboratory data.

## Адреса для листування:

Марунчин Наталія Андріївна  
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
кафедра ендокринології  
E-mail: [healthylives@ukr.net](mailto:healthylives@ukr.net)

Одержано 11.05.2017