

УДК: 616.36-002-08+616-056.52-08

**І.К. Костьєв**

## **ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ НУКЛЕІНАТУ ТА ГЕПТРАЛУ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ**

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

**Костьєв І.К.** Вплив комбінації нуклеїнату та гептралу на показники ліпопероксидації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з цукровим діабетом 2-го типу // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 70-73.

Вивчений вплив нуклеїнату та гептралу на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з цукровим діабетом 2-го типу. Встановлено, що застосування нуклеїнату та гептралу сприяє покращенню клінічної симптоматики, біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки та нормалізації вмісту у крові продуктів ліпопероксидації, таких як малоновий діальдегід та дієнові кон'югати, та в цілому сприяє досягненню ремісії хвороби.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет, ліпопероксидація, лікування, нуклеїнат, гептрал.

**Костьєв И.К.** Влияние комбинации нуклеината и гептрала на показатели липопероксидации у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с сахарным диабетом 2-го типа // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 70-73.

Изучено влияние нуклеината и гептрала на показатели перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с сахарным диабетом 2-го типа. Установлено, что применение нуклеината и гептрала способствует улучшению клинической симптоматики, биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени и нормализации содержания в крови продуктов липопероксидации, таких как малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты, и в целом способствует достижению ремиссии заболевания.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет, липопероксидация, лечение, нуклеинат, гептрал.

**Kostev I.K.** Influence of nucleinat and geptral combination at treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis, combined with diabetes mellitus, type 2 // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 70-73.

Efficiency nucleinat and geptral combination at the indexes of lipoperoxidation at the patients with nonalcoholic steatohepatitis, combined with diabetes mellitus, type 2 was studied. It is set that application of nucleinat and geptral was instrumental in the improvement of clinical symptoms, biochemical indexes which characterize the functional state of liver and normalization of maintenance in blood of lipoperoxidation products, such as malon dialdegid and dien's conjugates, and instrumental in achievement of desiasse remission.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus, lipoperoxidation, treatment, nucleinat, geptral.

**Вступ.** Актуальність проблеми в наш час пов'язана з поширеною захворюваністю на хронічну патологію гепатобілярної системи (ГБС) [12, 15], поряд з якою в теперішній час спостерігається також збільшення частоти виникнення так званих «метаболічних» захворювань, пов'язаних з порушенням обміну речовин і метаболічного гомеостазу в цілому, зокрема цукрового діабету (ЦД) і, насамперед, інсуліннезалежного ЦД або ЦД 2-го типу [1, 14]. Клінічний досвід показує, що ЦД 2-го типу досить часто сполучається з хронічною патологією ГБС, зокрема з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), причому наявність ЦД 2-го типу в клінічному плані несприятливо позначається на перебігу НАСГ і навпаки, при частих загостреннях НАСГ вище вірогідність подальшого прогресування й декомпенсації ЦД з розвитком ускладнень. При цьому, важливу роль у розвитку як НАСГ, так і ЦД відводять активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), продукти якого негативно впливають на стан біомембран, що в клінічному плані сприяє посиленню тяжкості перебігу кожного з вищезгаданих захворювань та особливо при їх поєднанні [7, 11]. Це дозволяє вважати важливим розробку способів лікування хворих на НАСГ,

сполучений з ЦД 2-го типу, з використанням препаратів патогенетичної дії, спрямованих на зменшення активності ПОЛ.

Сучасні методи лікування пацієнтів з такою складною в патогенетичному плані патологією спрямовані на ліквідацію або зменшення впливу факторів, які ведуть до розвитку НАСГ на тлі ЦД 2-го типу [1, 12]. Головними принципами загальноприйнятого лікування є корекція гіперліпідемії та гіперглікемії [3]. Однак ці методи ефективні у відносно невеликій кількості хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-типу. Задачею нашого дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу, а саме прискорення досягнення клінічної ремісії коморбідної хвороби, та в лабораторному плані – нормалізації показників ПОЛ в крові пацієнтів з даною сполученою патологією. Тому нашу увагу привернули можливості застосування метаболічно активних препаратів для корекції вище вказаних порушень. Для досягнення цієї мети нами була досліджена комбінація нуклеїнату [10] та гептралу [6] які володіють метаболічними, гепатопротекторними, імуноактивними, мембраностабілізуючими властивостями.

**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 характеристики, лікування та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з цукровим діабетом 2-го типу» (№ держреєстрації 0113U004380).

**Мета дослідження** - вивчити вплив лікування хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу, із застосуванням комбінації нуклеїнату та гептралу на показники ПОЛ.

**Матеріали та методи дослідження.** При проведенні дослідження було обстежено дві групи хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу, які підлягали проведенню лікування: основна (48 осіб), яка отримувала додатково до загальноприйнятого лікування гептрал усередину по 1 таблетки 3 рази на добу протягом 21-28 днів поспіль та нуклеїнат усередину по 0,25-0,5 г (1-2 капсули) 3-4 рази на день після вживання їжі протягом 3-4 тижнів поспіль, і група зіставлення (45 осіб), якій проводили лікування тільки загальноприйнятими методами. Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, статтю, стадією НАСГ і частотою загострення хронічного патологічного процесу в печінці, вираженістю й частотою розвитку декомпенсацій ЦД.

Діагноз НАСГ сполучений з ЦД 2 типу, встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного й лабораторного (біохімічного) обстеження, а також даних ультразвукового (сонографічного) дослідження органів черевної порожнини згідно зі стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»). На момент початку обстеження у всіх хворих, що знаходилися під наглядом, НАСГ був у фазі помірного загострення або нестійкої ремісії. Усім хворим до початку лікування було проведено аналіз вмісту у сироватці крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С та D за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), при наявності позитивного результату ІФА на наявність маркерів ВГ, ці пацієнти були виключені з проведення подальшого дослідження.

Особи, що були під наглядом, у період чергового загострення хронічної патології печінки отримували загальноприйняте лікування, яке включало дієту, спазмолітики, жовчогінні, гепатопротектори, ліпідзнижуючі препарати, засоби

симптоматичної терапії. Стандартне лікування ЦД 2-го типу в обох групах включало раціональну дієту, призначення цукрознижуючих препаратів (метформін), у більш тяжких випадках – інсулінотерапію. Як клінічні, так і лабораторні показники порівнювали в обох групах хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу. З метою оцінки впливу комбінації нуклеїнату та гептралу на показники метаболічного гомеостазу хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу, зважаючи на суттєву негативну роль у прогресуванні патологічного процесу в печінці оксидативного стресу, проводили біохімічне дослідження, яке включало вивчення концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові: – малонового діальдегіду (МДА) й дієнових кон'югат (ДК), а також рівня перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ).

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях [8, 9].

**Отримані результати та їхній аналіз.** Хворі на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу до початку проведення лікування, в обох групах, які були під наглядом, – основній, та зіставлення, мали однотипову клінічну симптоматику хвороби, що характеризувалася наявністю загальної слабкості, нездужання, підвищеної стомленості й дратівливості, зниженої загальної працездатності й пригніченого емоційного тону, порушень сну й апетиту, гіркоти в роті, тяжкості в правому підребер'ї. Зі скарг, що мали безпосередньо відношення до патології ГБС, треба відмітити тяжкість та постійний або періодично виникаючий біль у правому підребер'ї, гіркоту, іноді металевий присмак у роті. При об'єктивному обстеженні відмічалася ознака астенизації, що тривало зберігається, щільно обкладений білим або брудним жовтуватим нальотом язик, позитивні симптоми Ортнера, Раухбе, субіктерічність склер, помірна гепатомегалія: печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю, ущільнена; край печінки був частіше тупий, заокруглений, чутливий при пальпації.

При спеціальному біохімічному дослідженні показників ПОЛ до початку лікування в переважній більшості хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу, встановлено суттєве підвищення вмісту в сироватці крові продуктів ліпопероксидації – МДА й ДК, а також збільшення ПГЕ (табл. 1).

**Таблиця 1.** Показники ПОЛ у крові хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу, до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=88)	зіставлення (n=85)	
МДА, мкмоль/л	3,2±0,15	6,2±0,11***	5,8±0,2***	>0,05
ДК, мкмоль/л	9,6±0,25	16,5±0,24**	15,6±0,3**	>0,05
ПГЕ, %	2,8±0,05	9,9±0,3***	9,5±0,4***	>0,1

**Примітка:** в табл. 1, 2 вірогідність різниці стосовно норми: \*\* – при P<0,01, \*\*\* – при P<0,001; стовпчик P – вірогідність різниці між основною групою й групою зіставлення.

Так, концентрація МДА в сироватці крові до початку лікування була підвищена в основній групі обстежених у середньому в 1,93 рази ( $P < 0,001$ ) та в групі зіставлення – в 1,81 рази ( $P < 0,001$ ). Рівень ДК у сироватці крові хворих основної групи був вище норми в середньому в 1,71 рази ( $P < 0,01$ ) та в групі зіставлення – в 1,62 рази ( $P < 0,01$ ). Отже, накопичення в крові хворих МДА й ДК свідчило про активацію в обстежених хворих процесів ПОЛ. Значення показників ПОЛ, які зазнавали вивчення, були близькими в основній групі й групі зіставлення, що свідчило про однотиповість обстежених груп в біохімічному плані і було необхідною умовою для доказу патогенетичної ефективності комбінації нуклеїнату та гептралу в терапії хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу. Інтегральний показник ПГЕ, який характеризує стійкість біомембран еритроцитів до дії гемолітичних факторів, в період загострення хронічного патологічного процесу в печінці також був вірогідно збільшений – в основній групі кратність підвищення да-

ного показника стосовно норми складала 3,53 рази ( $P < 0,001$ ) і в групі зіставлення – 3,39 рази ( $P < 0,001$ ). Ці дані підтверджують факт значної активації процесів ПОЛ в обстежених хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2 типу до початку проведення лікування.

Отже, у хворих з наявністю сполученої хронічної патології ГБС (НАСГ) і ЦД 2-го типу, мають місце виражені порушення метаболічного гомеостазу, які характеризуються активацією процесів ПОЛ, що може негативно впливати на функціональний стан паренхіми печінки й сприяти тривалому збереженню загострення патологічного процесу в ГБС.

Повторне проведення біохімічних досліджень після завершення лікування показало, що введення комбінації нуклеїнату та гептралу поряд з покращенням клінічного стану хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу основної групи сприяло суттєвому зниженню інтенсивності ліпопероксидації й наближенню показників ПОЛ до верхньої межі норми (табл. 2).

**Таблиця 2.** Показники ПОЛ у крові хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу після завершення лікування ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=88)	зіставлення (n=85)	
МДА, мкмоль/л	3,2±0,15	3,3±0,08	4,6±0,2**	<0,05
ДК, мкмоль/л	9,6±0,25	9,7±0,3	12,8±0,3*	<0,05
ПГЕ, %	2,8±0,05	3,1±0,04	6,4±0,09*	<0,05

Як видно з таблиці 2, концентрація кінцевого продукту пероксидації ліпідів (МДА) у сироватці крові в обстежених хворих основної групи в ході лікування, яким додатково призначали комбінацію нуклеїнату та гептралу понизилася відносно вихідного значення в середньому в 1,87 рази, тобто до 3,3±0,08 мкмоль/л, що практично відповідало нормі ( $P > 0,1$ ). У групі зіставлення, яка отримувала тільки загальноприйнятне лікування, рівень МДА у сироватці крові понизився в середньому до 4,6±0,2 мкмоль/л, тобто в 1,26 рази відносно вихідного значення, однак залишився вище норми в 1,43 рази ( $P < 0,01$ ) і вище вмісту МДА у сироватці крові хворих в основній групі в 1,39 рази ( $P < 0,05$ ).

Аналогічна динаміка спостерігається і стосовно рівня проміжних продуктів ПОЛ (ДК) в основній групі хворих, що отримувала додатково комбінацію нуклеїнату та гептралу, при цьому у даних пацієнтів на момент завершення лікування відмічена повна нормалізація концентрації ДК у сироватці крові, а саме вміст даного метаболіту понизився відносно вихідного значення в середньому в 1,7 рази і на момент завершення курсу лікування хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-

го типу практично відповідав нормі (9,7±0,3 мкмоль/л;  $P > 0,1$ ). У групі зіставлення, що отримувала тільки загальноприйнятне лікування, даний показник понизився лише до (12,8±0,3) мкмоль/л, тобто залишався вище норми в 1,33 рази ( $P < 0,05$ ) та аналогічного показника в основній групі в 1,31 рази ( $P < 0,05$ ).

В основній групі хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу, що отримувала комбінацію нуклеїнату та гептралу в ході лікування також відмічалася практично повна нормалізація показника ПГЕ ( $P > 0,1$ ), тоді як у групі зіставлення, яка отримувала тільки загальноприйняте лікування, показник ПГЕ після завершення лікування перевищував як норму (у середньому в 2,28 рази;  $P < 0,05$ ), так і показник ПГЕ в основній групі (в 2,06 рази;  $P < 0,05$ ).

Таким чином, при повторному біохімічному обстеженні після завершення курсу лікування було встановлено, що в основній групі хворих з НАСГ, сполученого з ЦД 2-го типу, у повній мірі реалізувався антиоксидантний ефект комбінації нуклеїнату та гептралу, що сприяло нормалізації вивчених біохімічних показників, які характеризують активність процесів ліпопероксидації.

**Таблиця 3.** Вплив комбінації нуклеїнату та гептралу на клінічні синдроми у хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу

Синдроми	Основна група (тривалість, дні)	Група зіставлення (тривалість, дні)	P
Больовий	5,8±0,2	13,1±0,6	$P < 0,05$
Диспептичний	3,6±0,15	11,3±0,5	$P < 0,05$
Гепатомегалія	8,4±0,3	18,2±0,7	$P < 0,05$
Астенічний	6,2±0,2	14,3±0,6	$P < 0,05$

Аналіз динаміки клінічних показників і даних біохімічного обстеження, які характеризують стан ПОЛ, дозволило відмітити, що в основній групі хворих уже протягом перших двох тижнів з моменту початку лікування з включенням комбінації нуклеїнату та гептралу зникає більшість астеничних симптомів і скарг, що характеризують загострення патології ГБС, а також сприяє зменшенню рівня глюкози в крові та в цілому покращенню загального стану пацієнтів. В той самий час у групі зіставлення ліквідація клінічних ознак загострення захворювання відмічається в середньому на 7–10 днів пізніше (табл. 3). Тривалість больового синдрому в основній групі хворих була на 8 днів меншою, ніж в групі зіставлення, тобто в 2,25 швидше, диспептичний синдром також ліквідувався в 3,3 рази швидше (на 7-8 днів раніше), ніж у хворих групи зіставлення. Гепатомегалія та астеничний синдром знижувався в 2,25 рази швидше в основній групі (на 8-10 днів раніше).

За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії НАСГ, сполученого з ЦД 2-го типу у 69 (78,4%) пацієнтів основної групи, яка отримувала лікування з включенням комбінації нуклеїнату та гептралу складала 1 рік (період диспансерного нагляду) та у 19 (21,5%) – тривала від 6 до 11 місяців. У групі зіставлення, що лікувалась відповідно тільки загальноприйнятним методом, тривалість ремісії

в більшості випадків була менше й становила у 27 осіб (31,7%) від 3 до 6 місяців, у 22 пацієнтів (25,8%) – від 7 до 11 місяців і лише в 9 хворих (10,5%) – 1 рік і більше. Отже клініко-біохімічна ремісія НАСГ, сполученого з ЦД 2-го типу, тривалістю 1 рік і більше у хворих основної групи відмічалася в 7,4 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення ( $P < 0,01$ ).

#### Висновки:

1. Введення до загальноприйнятної схеми лікування комбінації метаболічно активних препаратів нуклеїнату та гептралу сприяє в клінічному плані досягненню стійкої й тривалої ремісії НАСГ, суттєвому зменшенню в подальшому частоти загострень хронічного патологічного процесу у печінці, а також вираженості й частоти декомпенсацій ЦД.

2. Додаткове введення хворим нуклеїнату та гептралу забезпечує відновлення метаболічного гомеостазу, а саме сприяє нормалізації вмісту продуктів ПОЛ у сироватці крові.

3. Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим і клінічно перспективним включення комбінації нуклеїнату та гептралу до комплексу лікування хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу.

4. Перспективою подальших досліджень є продовження вивчення ефективності комбінації нуклеїнату та гептралу в лікуванні хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Аметов А.С.** Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа на современном уровне / **А.С. Аметов, Е.В. Карпова, Е.В. Иванова** // Сахарный диабет. – 2009. - № 2 (43). – С. 18-24.
2. **Андреев Л.И.** Методика определения малонового диальдегида / **Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин** // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41 – 43.
3. **Бабак О.Я.** Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / **О.Я. Бабак, Н.В. Харченко, Н.Б. Губергриц**. - Справочник «VADECUM» доктор Гастроэнтеролог. – Киев: ООО Здоровье Украины, 2005. – С. 98-101.
4. **Гаврилов Б.В.** Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / **Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль** // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118 – 123.
5. **Гарник Т.П.** Вивчення дії фітозасобів на моделі дексаметазонового діабету та токсичного гепатиту / **Т.П. Гарник, І.В. Білоусова** // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 1. – С.40-44.
6. Гептрал: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена Наказом МОЗ України № 512 від 31.08.2007 р. Реєстраційне посвідчення № UA/6993/01/01 № UA/6993/02/01.
7. **Гріднев О.С.** Перекисне окиснення ліпідів і печінка / **О.С. Гріднев** // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25). – С. 80 – 83.
8. **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.
9. **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.
10. Нуклеїнат: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена Наказом МОЗ України № 481 від 03.02.2001р.
11. **Скворцов В.В.** Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / **В.В. Скворцов** // Гепатология. – 2003. – № 3. – С. 7 – 13.
12. **Степанов Ю.М.** Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / **Степанов Ю.М., Филиппова Ф.Ю.** // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 3. – С. 18-24.
13. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под. ред. **Л.Л. Громашевской**. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
14. **King H.** Global burden of diabetes, 200-2025. Prevalence, numerical estimates and projection / **H. King, R.E. Aubert, W.H. Herman** // Diabetes Care. 2000.- № 24. - P. 1414-1431.
15. **Pelvig A.** Management of chronic hepatobiliary diseases / **F. Pelvig, J.Ungen** // Brit. Medical J. – 2003. – P. 817-820.

Надійшла 18.03.2013 р.

Рецензент: проф. І.В.Лоскутова