

**ПАТОГЕНЕТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПОРУШЕНЬ З
БОКУ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ У ХВОРИХ НА
НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТА 2-ГО ТИПУ**

Л.Ю. Гришко

*Луганський державний медичний університет***Вступ**

В останні десятиріччя за даними сучасної медичної статистики суттєво зросла поширеність хронічних вражень печінки та хвороб, що пов'язані з порушенням обміну речовин та метаболічного гомеостазу в цілому, зокрема цукрового діабету (ЦД) [2, 3, 4, 16]. Значна поширеність ЦД, підвищення частоти виникнення цього захворювання серед населення, розвиток тяжких ускладнень, що приводять до ранньої інвалідації та навіть летальних наслідків, робить дану проблему дуже актуальною для клінічної практики [1, 7]. Відомо, що інсулінне-залежний ЦД або ЦД 2-го типу досить часто сполучається з хронічною дифузним враженням паренхіми печінки, зокрема з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), причому поєднання цих двох хвороб нерідко набуває взаємообтяжуючого характеру [8, 14, 17, 19]. Тому вивчення особливостей патогенезу НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, важливе не лише в науково-теоретичному, але й також у практичному відношенні.

Відомо, що ушкоджуючої дії вільних радикалів і перекисних сполук на клітинні та субклітинні біомембрани перешкоджає складна багатокomпонентна система антиоксидантного захисту (АОЗ) [6]. При цьому одне з провідних місць в регуляції антиоксидантного АОЗ в клітинах займає ферментативна редокс-система глутатіону [10]. Ця система забезпечує детоксикацію перекисів, органічних гідроперекисів, інактивацію вільних радикалів [6]. Встановлено, що глутатіонова протиперекисна система грає провідну роль в забезпеченні життєді-

яльності печінкових клітин [10]. До складу редокс-системи глутатіону (СГ) входять відновлений глутатіон (ВГ) та ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ з окисленої форми глутатіону (ОГ), а саме глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) та глутатіонтрансфераза (ГТ) [12]. Відомо, що ВГ підтримує високу активність тіолвмісних ферментів та чинить стабілізуючий вплив на стан високореакційних SH груп у мембранах еритроцитів [11]. Тому вивчення показників СГ при поєднаній патології у вигляді НАСГ на тлі ЦД 2-го типу є важливим при розробці раціональних підходів до лікування пацієнтів з такою сполученою патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Клініко-патогенетична характеристика та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з цукровим діабетом 2-го типу" (№ держреєстрації 0110U005831).

Метою роботи було оцінка патогенетичної значущості порушень з боку системи глутатіону у хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу при загальноприйнятому лікуванні

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом було 72 пацієнта, які страждали на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу, віком від 35 до 54 років, що знаходилися на обстеженні та лікуванні у спеціалізованому гастроентерологічному стаціонарі, з них - 25 чоловіків (34,7%) та 47 жінок (65,3%), що страждали на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу. Усі пацієнти, що були під наглядом, постійно мешкали у великому промисловому регіоні Донбасу та тому зазнавали негативного впливу екологічно шкідливих факторів довкілля. Хворі, які були під наглядом, знаходилися на лікуванні у спеціалізованому гастроентерологічному відділенні або міському денному гастроентерологічному стаціонарі з приводу загострення хронічного патологічного процесу у печінці. Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлен-

ня (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини) обстеження [13], з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [15].

Для виключення вірусного ураження печінки було проведено двократне дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ): ВГВ, ВГС та ВГD за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА). При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ, хворі були виключені з подальшого дослідження. З роботи також були виключені особи з наявністю в анамнезі навіть однократного епізоду прийому наркотичних речовин та пацієнти, які зловживали алкогольними напоями; з дослідження також виключалися хворі з наявністю постійно підвищених цифр артеріального тиску (більш 140/90 мм рт. ст.), в тому числі хворі з наявністю синдрому артеріальної гіпертензії.

В обстежених хворих ЦД 2-го типу був переважно середнього ступеню важкості в стадії помірної декомпенсації або нестійкої компенсації [1, 7]. Діагноз ЦД був підтверджений даними анамнезу, об'єктивного статусу, лабораторних (рівень глікемії) та інструментальних досліджень; всі пацієнти знаходилися на диспансерному обліку у лікаря-ендокринолога.

Хворі з діагнозом НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, що були під наглядом, отримували загальноприйняте лікування, яке включало раціональну дієту, препарати есенціальних фосфоліпідів (переважно есенціале форте Н), антиоксиданти (аскорбінова кислота, токоферолу ацетат), гепатопротектори рослинного походження з розторопші плямистої (карсіл або сілібор) у середньотерапевтичних дозах [3, 17], а також пероральні цукровознижуючі препарати, в тому числі метформін, у більш тяжких випадках - інсулінотерапію [1, 7].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові натще та фракційно, та цукор у сечі. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися

біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [15], які включали визначення у крові рівня загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямой), активності сироваткових амінотрансфераз - АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину та β -ліпопротеїдів, активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); показника тимолової проби. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними [13].

Для реалізації мети дослідження у всіх обстежених хворих вивчали вміст ВГ і ОГ у сироватці крові [12] з підрахуванням коефіцієнту ВГ/ОГ [11]. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core Duo за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [9].

Отримані результати та їх обговорення

У клінічному плані НАСГ на тлі ЦД 2-го типу мав типовий клінічний перебіг та характеризувався наявністю синдрому "правого підребір'я", що проявлявся тяжкістю або періодичним болем в правому підребір'ї, який мав переважно тупий, ниючий характер, диспептичним синдромом, а саме гіркотою або іноді металевим присмаком у роті, спрагою, періодичною нудотою, метеоризмом, порушеннями стільця переважно з наявністю закрепів, а також проявами астеничного або астено-невротичного регістрів, у вигляді загальної слабкості, порушень сну (сонливість удень та безсоння вночі), нездужання, дифузного головного болю, надмірної емоційної лабільності, експлозивності, тощо.

Було характерно наявність субіктеричності склер, обкладеність язика брудним білим, сірим або жовтуватим нальотом, збільшення розмірів печінки, яка виступала на 3-4 см, з під реберного краю, її ущільнення. Печінковий край був, як правило, заокруглений, помірно чутливий при пальпації, поверхня печінки гладка. При біохімічному обстеженні встановлено наявність помірної гіпербілірубінемії (22,5-30,6 мкмоль/л),

збільшення фракції прямого білірубіна (5,8-15,2 мкмоль/л), гіпертрансфераземія (активність АлАТ - 1,05-2,08 ммоль/л, АсАт - 0,65-1,48 ммоль/л), підвищення показника тимолової проби (6,1-8,9 од.). При сонографічному дослідженні встановлено наявність гепатомегалії, підвищення ехошільності печінки, погана візуалізація діафрагмальної поверхні печінки та внутрішньо печінкових судин. В цілому сонографічна картина відповідала наявності стеатогепатиту. Отримані дані свідчать про наявність в обстежених хворих помірно вираженого загострення хронічного патологічного процесу в паренхімі печінки.

При проведенні спеціального біохімічного обстеження до початку лікування в обох групах хворих були встановлені однотипові зміни показників СГ (таблиця).

Таблиця

Динаміка показників системи глутатіону у обстежених хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу (M \pm m)

Показники СГ	Норма	Обстежені хворі (n=72)		P
		до лікування	після лікування	
ВГ, ммоль/л	1,0 \pm 0,07	0,58 \pm 0,03**	0,65 \pm 0,04**	>0,05
ОГ, ммоль/л	0,16 \pm 0,02	0,57 \pm 0,03***	0,32 \pm 0,03***	>0,1
ВГ/ОГ	6,25 \pm 0,08	1,02 \pm 0,02***	2,03 \pm 0,05***	>0,05

З таблиці видно, що рівень ВГ, який підтримує високу активність тіолвмісних ферментів та чинить стабілізуючий вплив на вміст високореакційних SH груп у мембранах еритроцитів, у крові хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу до лікування, був зниженим в середньому в 1,72 рази і становив (0,58 \pm 0,03) ммоль/л. Одночасно концентрація ОГ була вище норми у обстежених хворих в середньому в 3,56 рази при нормі (0,16 \pm 0,02) ммоль/л; і складала (0,57 \pm 0,03) ммоль/л. В результаті співвідношення ВГ/ОГ становило (1,02 \pm 0,02), що було в 6,1 рази нижче показника норми (6,25 \pm 0,02).

Отже, встановлено, що у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, має місце дисбаланс у СГ, пов'язаний зі збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидації [10].

При повторному біохімічному обстеженні було встановлено, що під впливом проведеного курсу загальноприйнятого лікування у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, спостерігалася деяка позитивна динаміка з боку показників СГ.

З таблиці видно, що в після завершення курсу лікування хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу загальноприйнятими методами концентрація ВГ у крові збільшилася в середньому в 1,12 рази відносно початкового рівня, але залишилась все ж таки 1,53 рази нижче за норму. Водночас вміст ОГ знизився більш суттєво - в 1,78 раз, але залишився в 2 рази вищим норми. Виходячи з цього, коефіцієнт ВГ/ОГ у хворих основної групи збільшився в середньому в 2 рази відносно вихідного рівня, залишаючись суттєво нижчим за норму - більш ніж в 3 рази.

Отримані дані свідчать про суттєву значущість порушень СГ у патогенезі НАСГ на тлі ЦД 2-го типу. Оскільки показники СГ досить чітко характеризують функціональний стан АОЗ у цілому, отримані дані дозволяють рахувати, що у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, мають місце суттєві розлади з боку АОЗ. Зниження функціональної активності СГ, ймовірно, може сприяти розвитку чергового загострення НАСГ на тлі ЦД 2-го типу та внаслідок цього, прогресування хвороби.

У клінічному відношенні збереження порушень з боку СГ (зниження рівня ВГ, коефіцієнта ВГ/ОГ та зменшення активності ферментів редокс-системи глутатіону), як правило, сполучалося з наявністю симптоматики залишкових явищ загострення або неповної ремісії НАСГ. Дані клінічного та лабораторного обстеження показують, що більшість клінічних симптомів зникали або їхня інтенсивність зменшувалася лише через 3-4 тижні від початку лікування, але у деяких хворих залишались скарги на загальну слабкість, нездужання, зниження емоційного тону, що в цілому відповідало астено-невротичному синдрому; зберігалася субіктеричність склер, тяжкість в правому підребір'ї. В таких хворих не відбувалось також повної нормалізації біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки (зберігався підвищений рівень прямого білірубину, помірно підвищена активність амінотрансфераз). Оскільки

за отриманими даними загальноприйнята терапія не забезпечує повного відновлення функціональних спроможностей СГ - зберігається зниженим вміст ВГ у крові та активність ферментів редокс-системи глутатіону (ГТ, ГР, ГП), можна вважати доцільним в подальшому вивчити перспективність включення до комплексної терапії пацієнтів на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, метаболічно активних препаратів, які б володіли антиоксидантною дією та були спроможні нормалізувати вивчені показники СГ.

Висновки

1. Клінічна картина НАСГ на тлі ЦД 2-го типу у фазі помірного загострення до початку проведення лікування характеризувалася наявністю синдрому "правого підребір'я", диспептичного синдрому та проявами астеничного або астено-невротичного регістрів. При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу в більшості випадків мала місце помірна гіпербілірубінемія (22,5-30,6 мкмоль/л), збільшення фракції прямого білірубіна (5,8-15,2 мкмоль/л), гіпертрансфераземія (активність АлАТ - 1,05-2,08 ммоль/л, АсАт - 0,65-1,48 ммоль/л), підвищення показника тимолової проби (6,1-8,9 од.).

2. До початку лікування загальноприйнятими методами у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу виявлено суттєвий дисбаланс з боку показників СГ, а саме рівень ВГ у сироватці крові був знижений в середньому в 1,72 рази, одночасно концентрація ОГ була вищою за норму в середньому в 3,56 рази. Отже коефіцієнт ВГ/ОГ був в середньому в 6,1 рази нижче за норму.

3. Застосування лише загальноприйнятих засобів лікування не забезпечило повної нормалізації вивчених показників СГ - рівень ВГ залишився нижче норми в 1,53 рази, концентрація ОГ була в 2,0 рази вище норми, коефіцієнт ВГ/ОГ залишався нижче відповідного показника норми в середньому в 3 рази.

4. Після завершення лікування із застосуванням загальноприйнятої терапії у більшості обстежених хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, залишались скарги на загальну слабкість, нездужання, зниження емоційного тону, зберігалася субіктеричність склер, тяжкість в правому підребір'ї. Також відміча-

лась позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки (рівень білірубину, активність амінотрансфераз), однак у більшості обстежених не відбувалась їх повна нормалізація, що свідчило про наявність неповної ремісії хвороби.

5. В подальшому є доцільним провести дослідження ефективності метаболічно активних препаратів антиоксидантної дії, спроможних здійснювати відновлення функціонального стану СГ.

Література

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. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. - 2010. - № 4 (54). - С. 8-16.
3. Богомолов П.О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / П.О. Богомолов, Т.В. Павлова // Фарматека. - 2003. - №10. - С. 31-39.
4. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби органів травлення / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 1. - С. 17-21.
5. Гришко Л.Ю. Патогенетична значущість синдрому "метаболічної інтоксикації" у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету 2 типу. / Л.Ю. Гришко // Український морфологічний альманах. - 2010. - Том 8, № 3. - С.177-178.
6. Гріднев О.Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднев // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - №5 (25). - С. 80 - 83.
7. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - М.: Медицина, 2003. - 244 с.
8. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. - 2000. - № 1. - С. 56 - 58.

9. 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.

10. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В.К. Мазо // Росс: журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. - № 1. - С. 47 - 53.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М.Степанов, А.Ю.Филиппова // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 3 (29). - С. 4 - 7.

15. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / под ред. Л.Л. Громашевской. - Киев: МЗ Украины, 1990 - 64 с.

16. Anderson N., Borlak IU. R. Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets in Steatosis and Steatohepatitis / N. Anderson, IU. R. Borlak // Pharmacol. Rev. - 2008. - V. 60. - P.311-357.

17. Amarapurkar D.N. Nonalcoholic steato-hepatitis with diabetes: predictors of liver fibrosis / D.N. Amarapurkar, A.D. Amarapurkar // Ann. Hepatol.- 2006.- Vol. 5, № 1.- P. 30-33.

18. Bacon B.R. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis / B.R.Bacon // Curr. Gastroenterol. Rep. - 2004. - Vol. 6, № 1. - P. 9-11.

Резюме

Гришко Л.Ю. Патогенетична значущість порушень з боку системи глутатіону у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабета 2-го типу.

Вивчений стан показників системи глутатіону (СГ) у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету 2-го типу. Встановлено що, застосуванні лікування загальноприйнятими методами показники СГ залишаються суттєво від'ємними від норми, що свідчить про недостатню ефективність цих методів.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет, система глутатіону, патогенез.

Резюме

Гришко Л.Ю. Патогенетическое значение нарушений со стороны системы глутатиона у больных с неалкогольным стеатогепатитом на фоне сахарного диабета 2-го типа.

Изучены показатели системы глутатиона (СГ) у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне сахарного диабета 2-го типа. Установлено что, при использовании общепринятых методов лечения показатели СГ остаются существенно отличными от нормы, что свидетельствует о недостаточной эффективности этих методов.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет, система глутатиона, патогенез.

Summary

Gryshko L.Y. Parameters of the glutation system at patients with non-alcoholic steatohepatitis on a background of a diabetes mellitus type 2.

Parameters of the glutation system (GS) at patients non-alcoholic steatohepatitis on a background of a diabetes mellitus type 2 are investigated. It is established that, at use of the standard methods of treatment parameters SG remain essentially distinct from norm that testifies to insufficient efficiency of these methods.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus, glutation system, pathogenesis.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Терьшин

УДК 618.3-008.6-084-085-092-008.9:611.018.2

**ВЛИЯНИЕ СИСТЕМОГО ДИСБАЛАНСА В
ОБМЕНЕ ГЛИКАМИНОГЛИКАНОВ МАТРИКСА
У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ НА
ПОКАЗАТЕЛИ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ И
ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ**

О.В.Грищенко, Вей Ли, А.В.Сторчак

Харьковская медицинская академия

последипломного образования

Харьковский национальный университет

имени В.Н. Каразина

Вступление

Преэклампсия (гестоз) продолжает занимать лидирующие позиции в структуре патологии беременности. Отмечающееся в последние годы повышение частоты заболеваемости гестозом связано как с улучшением диагностики, так и с неудовлетворительным состоянием здоровья женщин, высокой частотой экстрагенитальной патологии (до 89-91%), наличием стрессов, вызванных современными социально-экономическими условиями, которые усиливают дезадаптацию в организме женщины в процессе развития беременности. У большинства женщин, перенесших во время беременности гестоз, формируется хроническое нарушение функции почек, печени, легких, мозга, гипертоническая болезнь, метаболические расстройства [1, 3].

Согласно данным мировой литературы, в изучении проблемы гестоза на современном этапе выделяют четыре основных этиологических фактора развития данного осложнения беременности: генетическая предрасположенность (выявляемая у 28% европейского населения), плацентарная ишемия, окислительный стресс и иммунологическая дезадаптация [3].

Иницирующая и поддерживающая роль в развитии гестоза принадлежит плоду и плаценте. Нарушения сосудистой инвазии цитотрофобласта ведут к сохранности вазоконстрикторных ре-