

ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПА В ДИНАМІЦІ ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТОГО ЛІКУВАННЯ

І.К. Костьєв

Луганська міська багатопрофільна лікарня № 4

Вступ

За результатами сучасних статистичних досліджень, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є вельми поширеною хронічною патологією гепатобіліарної системи (ГБС), що за розповсюдженістю поступається лише хронічним вірусним гепатитам [2,5,12,15,20]. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є одним з найбільш розповсюджених так званих «метаболічних» захворювань, пов'язаних з порушенням обміну речовин і метаболічного гомеостазу в цілому, що в 85–90% випадків обумовлює порушення обміну глюкози [4,7,22]. Клінічний досвід показує, що ЦД II типу досить часто сполучається з хронічною патологією ГБС, зокрема з НАСГ, причому наявність ЦД II 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 [11,16,21].

При вивченні патогенетичних особливостей розвитку хронічних захворювань ГБС, в тому числі НАСГ, було встановлено суттєву роль у розвитку та подальшому прогресуванні цього захворювання порушень регулювання процесів ліпопероксидації, що призводять до надмірного підвищення рівня продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові [3,8,18]. Продукти ПОЛ – малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК) та інш., пошкоджують клітинні та субклітинні біомембрани, що призводить до некрозу гепатоцитів чи посилення процесів апоптозу або некробіозу в клітинах печінки із утворенням гігантських мітохондрій з подальшим їхнім руйнуванням. Відомо, що наявність коморбідних захворювань у хворих на НАСГ призводить до суттєвої активації процесів ліпопероксидації [11]. Виходячи з цього, представляється доцільним проаналізувати стан ліпопероксидації у хворих на НАСГ з наявністю такої супутньої патології як ЦД 2-го типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася у зв'язку з реалізацією комплексної науково-дослідницької роботи (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» 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).

Мета дослідження – вивчити стан ліпопероксидації у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи дослідження

Було обстежено 68 осіб, з них 37 жінки (54,4%) та 31 чоловік (45,6%) у віці 24–59 років.

Всі пацієнти, що знаходилися під наглядом, були розподілені на 2 рандомізовані за віком та статтю групи: першу (36 особи) з НАСГ на тлі ЦД 2-готипу і другу (32 особи), у яких було діагностовано лише НАСГ при відсутності ЦД.

Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) [14] на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [19,24].

Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою ІФА. При наявності маркерів вірусних гепатитів у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. З дослідження також були виключені особи з наявністю в анамнезі однократного епізоду чи постійного прийому наркотичних речовин або зловживання алкогольними напоями, також виключалися хворі з наявністю підвищених цифр артеріального тиску (більш 140/90 мм рт. ст.).

У обстежених хворих ЦД 2 типу був переважно, середнього ступеню важкості в стадії помірної декомпенсації або нестійкої компенсації. Діагноз ЦД 2-го типу був підтверджений даними анамнезу об'єктивного статусу, лабораторних (рівень глікемії) та інструментальних досліджень; усі хворі знаходилися на диспансерному обліку у лікаря-ендокринолога [9, 10, 13]. Лікування обстежених хворих здійснювали у відповідності до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення» (Київ, 2005) [14].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [17], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину та альбуміну у сироватці крові, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутаміл-траспептидази (ГТПП); показника тимолової проби. Додатково до загальноприйнятого клініко-лабораторного та інструментального обстеження у всіх хворих вивчали стан ПОЛ за вмістом у крові проміжних продуктів пероксидації ліпідів – ДК [6] та кінцевого продукту ПОЛ – МДА [1] спектрофотометрично. Для вивчення впливу пероксидації ліпідів на стан еритроцитарних мембран нами був проаналізований ступінь перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ).

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 64 3200+ за допомогою дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) [23].

Отримані результати та їх обговорення

При вивченні стану ліпопероксидації було встановлено, що до початку лікування у хворих, які були під наглядом, мала місце суттєва активація процесів ПОЛ, що документується нагромадженням продуктів ліпопероксидації у сироватці крові. При цьому в першій групі (з наявністю ЦД 2-го типу), підвищення показників ПОЛ було більш значним, ніж у хворих на НАСГ з відсутністю ЦД 2-го типу (табл. 1).

Таблиця 1

Показники ПОЛ у обстежених хворих до початку лікування (M±m)

| Показники ліпопероксидації | Норма | Групи хворих | | P |
|----------------------------|----------|--------------|--------------|-------|
| | | перша (n=36) | друга (n=32) | |
| МДА, мкмоль/л | 3,2±0,2 | 8,7±0,2*** | 5,7±0,3*** | <0,05 |
| ДК, мкмоль/л | 9,5±0,3 | 23,4±0,3*** | 19,3±0,3*** | <0,05 |
| ПГЕ, % | 3,5±0,06 | 9,8±0,15*** | 6,5±0,2*** | <0,05 |

Примітка: у таблицях 1 та 2 P відображає розбіжності між показниками в хворих першої групи та другої групи; ймовірність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001.

До початку проведення терапевтичних заходів концентрація кінцевого продукту ПОЛ - МДА у сироватці крові складала в першій групі (8,7±0,2) мкмоль/л (при нормі 3,2±0,2 мкмоль/л), тобто була в середньому в 2,72 рази вище за норму (P<0,001). Рівень МДА до початку лікування у пацієнтів другої групи, тобто при відсутності ЦД 2-го типу у хворих з НАСГ, був збільшений менш значно та досягав (5,7±0,3) мкмоль/л, що однак перевищувало нормальні значення у середньому в 1,78 рази та водночас було в 1,67 рази менш, ніж в першій групі. Вміст проміжних продуктів ліпопероксидації - ДК у крові хворих також був підвищений та складав в першій групі в середньому (23,4±0,3) мкмоль/л, що перевищувало норму в 2,46 рази (P<0,001). У другій групі рівень даного показника в цей період обстеження складав в середньому (19,3±0,3) мкмоль/л, що було більше норми у 2,03 рази та водночас в 1,21 рази нижче, ніж у хворих першої групи. Інтегральний показник ПГЕ також був вірогідно збільшений та становив в першій групі в середньому (9,8±0,15)%, що перевищувало норму в 2,8 рази; у другій групі показник ПГЕ перевищував нормальні значення у 1,86 рази та складав в середньому (6,5±0,2)%, що було в 1,51 рази менш ніж у пацієнтів першої групи. Отримані дані свідчать про зниження резистентності біомембран еритроцитів до дії пошкоджуючих факторів внаслідок активації процесів ліпопероксидації, причому максимальна вираженість цих процесів мала місце у хворих першої групи, тобто при наявності коморбідної патології у вигляді НАСГ на тлі ЦД 2-го типу.

При вивченні стану ліпопероксидації на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятих засобів [10, 14] була встановлена наявність тенденції до покращання вивчених показників, більш суттєва виражена у осіб другої групи (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ПОЛ у обстежених хворих після завершення лікування (M±m)

| Показники ліпопероксидації | Норма | Групи хворих | | P |
|----------------------------|----------|--------------|--------------|-------|
| | | перша (n=36) | друга (n=32) | |
| МДА, мкмоль/л | 3,2±0,2 | 5,9±0,2*** | 3,8±0,25 | <0,05 |
| ДК, мкмоль/л | 9,5±0,3 | 16,8±0,2*** | 11,6±0,3* | <0,05 |
| ПГЕ, % | 3,5±0,06 | 5,7±0,35*** | 4,2±0,2* | <0,05 |

Концентрація МДА у сироватці крові пацієнтів першої групи зменшилася в динаміці лікування в середньому в 1,47 рази та досягла рівня ($5,9 \pm 0,2$) мкмоль/л, що було, однак, вище норми в 1,84 рази ($P < 0,001$), у хворих другої групи вміст МДА у сироватці зменшився більш значно у порівнянні з вихідним та складав ($3,8 \pm 0,25$) мкмоль/л, тобто знаходився біля верхньої межі норми ($P > 0,05$) та був в 1,55 рази менш відповідного показника у першій групі ($P < 0,01$). Вміст ДК у сироватці крові обстежених хворих першої групи зменшився у порівнянні з вихідним рівнем в 1,39 рази та складав на момент завершення лікування в середньому ($16,8 \pm 0,2$) мкмоль/л, що було більш норми у 1,77 рази ($P < 0,001$) та в 1,49 рази більше відповідного показника у другій групі ($P < 0,01$). У пацієнтів другої групи вміст ДК у сироватці знизився у порівнянні з першопочатковим у 1,66 рази та дорівнював ($11,6 \pm 0,3$) мкмоль/л, що було лише в 1,22 рази менш значень норми для даного показника ($P < 0,05$). Інтегральний показник ППЕ у пацієнтів першої групи в динаміці лікування зменшився в середньому в 1,72 рази та досяг значень ($5,7 \pm 0,35$)%, що, однак, було більш норми в 1,63 рази ($P < 0,001$), у пацієнтів другої групи – в 1,55 рази та досяг значень ($4,5 \pm 0,2$)%, що, однак, було більш норми в 1,2 рази ($P < 0,05$).

Таким чином, у хворих на НАСГ була виявлена активація процесів ліпопероксидації біологічних мембран. Наявність коморбідності з ЦД 2-го типу сприяє більш суттєвої активації процесів ПОЛ, що документується збільшенням вмісту у сироватці крові продуктів ліпопероксидації – ДК та МДА, а також підвищенням показника ППЕ. Використання засобів загальноприйнятої терапії у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу не забезпечує нормалізації процесів ліпопероксидації, що потребує призначення таким хворим препаратів з антиоксидантною дією.

Висновки

1. У хворих на НАСГ в періоді загострення хронічного патологічного процесу у ГБС виявлено чітко виражені ознаки активації ліпопероксидації, що характеризуються підвищенням в сироватці крові концентрації проміжних (ДК) та кінцевого (МДА) продуктів ПОЛ та збільшенням показника ППЕ. У осіб із коморбідною патологією у вигляді НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, концентрація у сироватці крові МДА була в 1,53 рази вище, ніж у хворих на НАСГ з відсутністю ЦД 2-го типу, рівень ДК – в 1,21 рази вище та показник ППЕ – в 1,51 рази більше. Це свідчить про негативний вплив ЦД 2-го типу

на патогенетичні механізми формування НАСГ в плані посилення процесів пероксидації ліпідного шару біомембран гепатоцитів.

2. При застосуванні загальноприйнятої терапії у хворих на НАСГ відбувалося зниження вмісту в сироватці крові проміжних (ДК) та кінцевого (МДА) продуктів ліпопероксидації та показника ППЕ. При сполученні НАСГ з ЦД 2-го типу, у порівнянні хворими на НАСГ, в яких ЦД був відсутній після завершення загальноприйнятої терапії вміст МДА в сироватці крові був вище в 1,55 рази, ДК – в 1,49 рази, показник ППЕ – в 1,36 рази. Збереження більш значних порушень метаболічного гомеостазу за рахунок вірогідного підвищення показників ліпопероксидації при НАСГ на тлі ЦД 2-го типу вказує на більш виражену деструкцію клітинних мембран внаслідок збереження процесів окислення їхнього ліпідного шару.

3. Виходячи з отриманих даних, можна вважати доцільним проаналізувати можливу ефективність застосування у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу препаратів, що володіють антиоксидантними властивостями.

4. Перспективою наших подальших досліджень є аналіз показників синдрому клініко-біохімічного ендогенної „метаболічної” інтоксикації у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу для визначення взаємозв'язків між різними ланками патогенезу цієї сполученої патології.

Література

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Бабак О.Я. Хронические гепатиты / О.Я. Бабак. – Киев: Блиц-Информ, 1999. – 208 с.
3. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8–16.
4. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 512 с.
5. Босецкий Н.Н. Хронические диффузные невирусные заболевания печени / Н.Н. Босецкий // Врач. – 2008. – № 1. – С. 7–13.
6. 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.
7. Гагарин В.И. Сахарный диабет и его поздние осложнения / В.И. Гагарин, Л.А. Сыдыкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 11. – С. 95–96.

8. Гріднєв О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднєв // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25). – С. 80–83.

9. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы / И.И. Дедов. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.

10. Личенко О.М. Лікування при цукровому діабеті 2-го типу. Короткі резюме систематичних оглядів Кокранівського співробітництва / О.М. Личенко // Український медичний часопис. – 2007. – № 2 (58). – С. 54–58.

11. Панова Е.И. Сахарный диабет 2-го типа и прогностически неблагоприятные факторы / Е.И. Панова, К.Г. Корнева // Клиническая медицина. – 2010. – № 6. – С. 43–47.

12. Подымова С.Д. Жировой гепатоз (стеатоз печени), неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение / С.Д. Подымова // РМЖ. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 61–65.

13. Скробонська Н.А. Цукровий діабет 2 типу. Протокол ведення хворих: стандарти лікування / Н.А. Скробонська // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2005. – № 10. – С. 34–35.

14. 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.

15. Степанов Ю.М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Здоров'я України. – 2004. – № 18 (103). – С. 20–21.

16. Субботина В.Г. Сахарный диабет - фактор риска в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта / В.Г. Субботина, О.В. Максимова, В.Г. Чобитко, А.И. Калашиников // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 3. – С. 124–125.

17. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации / Под. ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.

18. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №3 (13). – С. 9–17.

19. Фадеенко Г.Д. Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Український терапевтичний журнал. – 2005. – №1. – С. 100–106.

20. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3–9.

21. Циммерман Я.С. Сахарный диабет и функционально-структурные изменения в гастродуоденальной зоне: клинико-эпидемиологическое исследование (обзор и собственные данные) / Я.С. Циммерман, М.Р. Зиннатуллин // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 2. – С. 71–75.

22. Швец В. Диабет под контролем / В. Швец. – СПб: Питер, 2008. – 192 с.

23. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.

24. Burt A.D. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis / A.D. Burt // Semin. Diagn. Pathology. – 1998. – Vol. 15. – P. 246–258.

Резюме

Костьев І.К. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих з неалкогольним стеатогепатитом на тлі цукрового діабету 2 типу в динаміці загальноприйнятого лікування.

Встановлено, що у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) в періоді загострення хронічного патологічного процесу у гепатобіліарній системі виявлено ознаки активації процесів ліпопероксидації, що характеризуються підвищенням в сироватці крові концентрації дієнових кон'югат та малонового діальдегіду та збільшенням показника перекисного гемолізу еритроцитів, причому максимальна вираженість цих процесів мала місце при наявності коморбідної патології у вигляді НАСГ на тлі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Використання загальноприйнятої терапії не забезпечує нормалізації вивчених показників метаболічного гомеостазу.

Ключові слова: стеатогепатит, цукровий діабет, перекисне окислення ліпідів, патогенез.

Резюме

Костьев И.К. Показатели перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне сахарного диабета 2-го типа в динамике общепринятого лечения.

Установлено, что у больных неалкогольным стеатогепатитом в периоде обострения хронического патологического процесса в гепатобилиарной системе было выявлено признаки активации процессов липопероксидации, которые характеризуются повышением в сыворотке крови концентрации диеновых конъюгат та малонового диальдегида и увеличением показателя перекисного гемолиза эритроцитов, причем максимальная выраженность данных процессов наблюдалось при наличии коморбидной патологии в виде НАСГ на фоне сахарного диабета 2-го типа. Использование общепринятой терапии не обеспечило нормализации изученных показателей метаболического гомеостаза.

Ключевые слова: стеатогепатит, сахарный диабет, перекисное окисление липидов, патогенез.

Summary

Kostyev I.K. State of lipoperoxidation at the patients with nonalcoholic steatohepatitis on background of diabetes mellitus type 2.

At the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) at acute period chronic pathological process in hepatobiliary system was detected a activation of lipoperoxidation what describe as increased of dien conjugates and malon dialdehyde concentration and peroxide hemolysis of erythrocytes index. It was set that maximal inhibibility take place at presence a comorbide pathology such as NASH on background of diabetes mellitus type 2. Using of general accepted don't provide therapy normalization metabolic homeostasis index.

Key words: steatohepatitis, diabetes mellitus type 2, lipoperoxidation, pathogenesis.

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