

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ШЛЯХОМ КОРЕКЦІЇ РОЗЛАДІВ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА ГЕМОСТАЗУ ЗА ДОПОМОГОЮ ГЛУТАРГІНУ ТА АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ-ЛХФЗ

О. С. Хухліна

Буковинський державний медичний університет

OPTIMISATION OF THE NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS TREATMENT BY MEANS OF MICROCIRCULATORY AND HAEMOSTASIS DISORDERS CORRECTION WITH GLUTARGIN AND ACETYLCYSTEIN IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE 2

Abstract

The results of investigation of the glutargin and acetylcystein-LCPP influence on the indices of endothelial dysfunction, microcirculatory and blood rheological disorders in the patients with nonalcoholic steatohepatitis which developed on the background of the type 2 diabetes mellitus have been presented. Complex treatment with glutargin and acetylcystein-LCPP reliably restore the endothelial functions and rheological properties of the blood, improved the microcirculation.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus, endothelial dysfunction, glutargin, acetylcystein-LCPP.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція, глутаргін, ацетилцистеїн-ЛХФЗ.

Вступ

Серед численних патогенетичних механізмів розвитку та прогресування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу важливу роль відіграють ендотеліальна дисфункція, порушення в'язко-пружних властивостей еритроцитів та підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів, синдром гіперкоагуляції поряд із недостатністю протикоагуляційного потенціалу та фібринолітичної активності плазми крові, що, у свою чергу, призводить до розвитку гіпоксії, ішемії гепатоцитів, порушення процесів метаболізму, активації елементів позаклітинного матриксу, інтенсивного фіброзування печінкової тканини та прогресування печінково-клітинної недостатності [1, 4, 5]. Факторами, що сприяють розвитку розладів мікроциркуляції та прогресуван-

ню судинних розладів (мікро- та макроангіопатій) у хворих на ЦД є надшесерцева та постпрандіальна гіперглікемія, гіпер- та дисліпідемія, порушення реологічних та гормонтранспортних властивостей еритроцитів, окиснювальна модифікація та глікозилювання гемоглобіну, інших транспортних та структурних білків, переважання вазоконстрикторних гуморальних та паракринних впливів, тканинна гіпоксія, які є також факторами ризику розвитку та прогресування хронічного стеатогепатиту [4].

Для корекції гемореологічних розладів та порушень мікроциркуляції шляхом гальмування агрегації тромбоцитів використовують ацетилсаліцилову кислоту (у низьких дозах гальмує циклооксигеназний шлях біосинтезу тромбоксану A_2), тиклопідін, клопідогрел (блокують індуквану АДФ агрегацію тромбоцитів), дипіридамол (гальмує активність фосфодіестерази, підвищує вміст циклічного АМФ у тромбоцитах) [3]. Однак, враховуючи низку побічних ефектів, зазначені препарати протипоказані для тривалого вживання хворим на хронічні ураження печінки із супровідним ЦД, оскільки сприяють підсиленню вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) клітинних мембран, прискоренню апоптозу, розвитку цитолітичного синдрому, прогресуванню діабетичного ураження нирок. Таким чином, вони можуть сприяти прогресуванню стеатогепатиту.

З метою усунення ендотеліальної дисфункції з дефіцитом синтезу та ліберації ендогенного монооксиду нітрогену (NO) та підсилення ендотеліальної вазодилатації широко застосовують донатори NO. До них належать нітрати, неорганічні нітросполуки, S-нітрозотіоли тощо [2]. Однак застосування нітратів має за мету виключно реалізацію їх NO-залежних вазодилаторних властивостей, оскільки вони не впливають на агрегацію та адгезію тромбоцитів.

Основним недоліком використання цієї групи препаратів у хворих на ЦД є низка побічних явищ: головний біль, запаморочення, тахікардія, відчуття печії чи сухість у ротовій порожнині, нудота, які часто мають місце під час декомпенсації вуглеводного обміну. Водночас, тривале призначення нітратів призводить до підвищеного метгемоглобінотворення у крові, що посилює стан гіпоксемії та тканинної гіпоксії в організмі хворих, сприяє посиленню ВРОЛ клітинних мембран, прискоренню їх апоптозу та гемолізу [2, 6, 8]. Крім того, до нітратів, за умов дефіциту тіолових сполук (глутатіону, цистеїну), у хворих на ЦД швидко виникає толерантність [8]. Механізм NO-залежної вазодилатації також притаманний сиднонімінам та нітропрусиду натрію, у яких цей ефект не залежить від цілісності та функціональної здатності ендотелію [2]. Водночас, низка побічних ефектів, зокрема, вивільнення токсичного ціаніду, а також гальмування, за механізмом зворотного зв'язку, ендогенного біосинтезу NO у ендотелії, обмежують застосування цих препаратів у хворих на ЦД.

З метою корекції гемореологічних розладів та усунення ендотеліальної дисфункції також використовують препарати, що містять аргінін: L-аргінін, глутаргін (ФК «Здоров'я», м. Харків) [4, 7]. Однак використання зазначених препаратів у вигляді монотерапії не призводить до корекції гемостазіологічних характеристик крові. Останнє визначає недостатню ефективність проведеної терапії і супроводжується подальшим прогресуванням мікроциркуляторних та гемостазіологічних розладів у хворих на ЦД та прогресуванням НАСГ.

Мета дослідження — удосконалити спосіб корекції розладів мікроциркуляції та гемостазу при НАСГ у хворих на ЦД типу 2 шляхом вивчення ймовірного впливу глутаргіну в комбінації із ацетилцистеїном-ЛХФЗ на прояви ендотеліальної дисфункції, показники коагуляційного гемостазу, фібринолізу, гемореологічні властивості еритроцитів та агрегаційні властивості тромбоцитів.

Матеріали та методи

Дослідження проведене у 90 хворих на ЦД 2 типу, середньої важкості, субкомпенсований, ускладнений НАСГ м'якої активності, віком від 43 до 64 років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО). Усі хворі отримували дієтичне харчування (№ 9/5), глібенкламід, дезінтоксикаційні засоби. За випадковою ознакою хворі були розподілені на дві репрезентативні

групи: 1-а група (контрольна) — 45 хворих додатково отримували глутаргін (ТОВ «ФК «Здоров'я», м. Харків) по 50 мл 4 % розчину в/в, розчинивши у 200 мл ізотонічного натрію хлориду, впродовж 5 днів з переходом на таблетовану форму по 750 мг 3 рази в день ентерально впродовж 30 днів; 2-а група (основна) — 45 хворих разом із глутаргіном (50 мл 4 % розчину у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду в/в впродовж 5 днів з переходом на таблетовану форму по 750 мг 3 рази в день 30 днів) вживали ацетилцистеїн-ЛХФЗ (Луганський хіміко-фармацевтичний завод, м. Луганськ) у таблетках по 200 мг 3 рази на день впродовж 30 днів.

Хворим проводили загальноприйняті обстеження з метою встановлення діагнозу ЦД та НАСГ. Стан системи гемостазу вивчали за допомогою розгорнутої гемостазіограми: коагуляційний гемостаз (2 фаза згортання — протромбіновий час (ПТЧ), 3 фаза — вміст фібриногену); антизгортаючий потенціал крові (тромбіновий час (ТЧ), активність антитромбіну III (АТIII)); фібринолітичний потенціал крові (активність Хагеман-залежного фібринолізу, сумарна (СФА), ферментативна (ФФА) та неферментативна фібринолітична активність (НФА) крові); посткоагуляційна фаза (кількісне визначення активності XIII фактора (фібриназу) в крові) проводилося за допомогою реактивів фірми «Simko Ltd». Стан мікроциркуляції оцінювали за гемореологічними показниками (здатністю еритроцитів до деформації (ІДЕ) (за Tannert, Lux у модифікації З. Д. Федорової, М. О. Котовщикової), відносною в'язкістю еритроцитарної суспензії (ВВЕС) (за О. Ф. Пироговою, В. Д. Джорджикія в модифікації З. Д. Федорової, М. О. Котовщикової), ступенем агрегаційної здатності тромбоцитів (спонтанної (САТ) та індукованої АДФ агрегації тромбоцитів (ІАТ)), кількістю капілярних петель у полі зору та станом капілярів при біомікроскопії (капіляроскопії). Ступінь ендотеліальної дисфункції оцінювали за вмістом у крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів), вмістом у крові ендотеліну-1 (DRG), а також одного із факторів клітинної адгезії класу інтегринів субендотеліального матриксу — фібронектину (DRG) методом імуноферментного аналізу. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів дослідження показав, що у переважної більшості хворих на НАСГ на тлі

ЦД типу 2 до лікування було встановлено підсилення коагуляційного гемостазу (за активізацією II та III фаз зсідання крові — вірогідне зниження ПТЧ ($P < 0,05$) та вмісту фібриногену ($P < 0,05$) в крові), вірогідна недостатність антикоагуляційного гомеостазу (зниження ТЧ ($P < 0,05$), вмісту в крові АТІІІ ($P < 0,05$)), зниження фібринолітичного потенціалу крові (ПАП ($P < 0,05$), СФА ($P < 0,05$), ФФА ($P < 0,05$) плазми крові та Хагеман-залежного фібринолізу ($P < 0,05$)), а також зниження активності XIII фактора ($P < 0,05$), що забезпечує посткоагуляційну фазу гемостазу. Також спостерігалися вірогідні розлади процесів мікроциркуляції за зменшенням кількості капілярних петель (менше 8) у полі зору та переважно вазоспастичним станом капілярів при біомікроскопії, істотний дефіцит вмісту стабільних метаболітів NO ($P < 0,05$), зростання вмісту авто- та паракринних вазоконстрикторних субстанцій, зокрема ендотеліну-1 ($P < 0,05$), підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів (вірогідне зростання САТ ($P < 0,05$) та ІАТ ($P < 0,05$)), зміни гемореологічних параметрів еритроцитів (зниження ІДЕ ($P < 0,05$), підвищення ВВЕС ($P < 0,05$)) (див. табл. 1). Було зареєстровано також вірогідне зростання одного із маркерів порушення цілісності ендотелію та активації системи сполучної тканини — фібрoneктину — фактора клітинної адгезії класу інтегринів. Ймовірною причиною встановлених гемокоагуляційних порушень за ураження гепатоцитів є накопичення в системному кровообігу токсичних субстанцій, які сприяють вивільненню біологічно-активних речовин, цитокінів, активації калікреїн-кінінової системи, утворенню плазміну та тромбіну з подальшим порушенням рівноваги між ними, розвитку стазу, сладж-феномену, еритроцитарних агрегатів у розширеній порталній системі з низькою швидкістю кровоплину [1]. Наслідком значної активації гемокоагуляції на тлі пригнічення фібринолітичної активності плазми крові є місцеве згортання крові в дрібних судинах печінки. Основне призначення Хагеман-залежного фібринолізу полягає в «очищенні» циркуляторного русла від фібринових згустків, що утворюються за цих умов. У наших дослідженнях виявлене зниження швидкості Хагеман-залежного фібринолізу, що є ймовірною причиною компенсаторної активації НФА. Сповільнення кровообігу в печінці за рахунок утворення мікротромбів у мікроциркуляторному руслі сприяє поглибленню гіпоксії органа, утворенню активних форм кисню та вільних радикалів з наступним ушкодженням клітинних

мембран і замиканню «порочного» кола патогенезу прогресування НАСГ у хворих на ЦД типу 2.

Комплексне лікування із залученням глутаргіну та ацетилцистеїну-ЛХФЗ у хворих на НАСГ сприяло вірогідному збільшенню показника ІДЕ після лікування на 21,1 % ($P < 0,05$) від вихідних на відміну від даного показника у контролі, який зріс лише на 13,4 % ($P < 0,05$). Між динамічними показниками ІДЕ після лікування у хворих основної та контрольної груп встановлена вірогідна міжгрупова різниця ($P < 0,05$). Водночас, у хворих 2-ї групи було зареєстровано більш суттєве зниження показника ВВЕС у динаміці лікування — на 15,2 % ($P < 0,05$), який у хворих групи контролю склав 10,9 % ($P < 0,05$) від показника до лікування. Поповнення виснаженого пулу відновленого глутатіону при НАСГ та ЦД шляхом введення субстратів та стимуляції його біосинтезу *de novo* з глутамінової кислоти та цистеїну, а також нормалізація активності глутатіонредуктази з метою повернення глутатіону в активний щодо кон'югації стан, можливі при застосуванні глутаргіну, однак більш ефективні при застосуванні глутаргіну у комбінації з ацетилцистеїном-ЛХФЗ. Завдяки протіоксидантним властивостям глутаргіну та ацетилцистеїну підвищується здатність еритроцитів до деформації під час проходження через капіляр. Аналізуючи динамічні показники спонтанної та індукованої агрегаційної здатності тромбоцитів у хворих на ЦД, встановлено: САТ у хворих 2-ї групи знизилася на 47,3 % ($P < 0,05$) із фактичною нормалізацією показника, у той час як у хворих 1-ї групи була лише тенденція до його зниження ($P > 0,05$). Доказом ролі ацетилцистеїну-ЛХФЗ у ефективності зазначеного медикаментозного комплексу щодо зниження показника САТ є встановлена вірогідна міжгрупова різниця між показниками після лікування у групах порівняння ($P < 0,05$). Аналогічні зміни було встановлено при дослідженні ІАТ із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($P < 0,05$) (табл. 1). Відомо, що адгезія тромбоцитів пов'язана із здатністю їх мембранних рецепторів розпізнавати адгезивні білки, зокрема інтегрини, субендотеліального матриксу кровоносних судин та, за умов запалення або пошкодження цілісності ендотелію, зв'язуватися із ними. Результати дослідження вмісту фібрoneктину показали, що запропонована терапія має ендотеліопротекторний та потужний протизапальний ефекти. Зокрема, у хворих 1-ї групи вміст фібрoneктину зменшився на 30,4 % ($P < 0,05$), у той час як у хворих 2-ї групи — на

Таблиця 1 — Результати дослідження показників функціонального стану ендотелію, мікроциркуляції та гемостазу, морфофункціональних властивостей еритроцитів та агрегаційної здатності тромбоцитів у динаміці лікування глутаргіном (1-а група) та глутаргіном у комбінації з ацетилцистеїном-ЛХФЗ (2-а група). М±m

Показники	Здорові особи	Група 1		Група 2	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ПТЧ, с	16,1±0,23	13,6±0,49*	15,3±0,46	13,5±0,53*	16,7±0,39**
Фібриноген, г/л	3,49±0,173	4,3±0,03*	3,8±0,18**	4,4±0,05*	3,3±0,04**#
ТЧ, с	16,9±0,44	12,2±0,51*	14,6±0,43	12,3±0,45*	15,6±0,48**
СФА, Е440/мл-год	1,68±0,022	1,48±0,028*	1,59±0,061	1,47±0,043*	1,67±0,028**
ФФА, Е440/мл-год	1,20±0,025	0,79±0,095*	1,12±0,071**	0,78±0,076*	1,16±0,035**
NOx, ммоль/л	17,5±1,47	8,9±0,91*	15,4±1,32**	8,8±0,87*	16,7±1,28**
Ендотелін-1, пмоль/л	6,1±0,91	14,6±1,22*	9,2±0,48**	14,5±1,11*	7,1±0,49**#
Фібронектин, мкг/мл	334,9±12,04	540,3±35,87*	375,8±39,39**	543,2±17,12*	342,1±15,74**#
САТ, %	2,1±0,05	5,4±0,09*	4,7±0,07*	5,5±0,07*	2,9±0,12**#
ІАТ, %	24,3±1,21	48,6±3,58*	39,3±3,21*	48,9±3,02*	27,9±1,46**#
Хагеман-залежний фібриноліз, хв.	19,4±0,18	33,3±0,25*	28,3±0,27*	33,4±0,31*	21,5±0,23**#
XIII фактор, %	99,9±3,44	64,5±3,44*	78,0±7,66	64,7±2,98*	94,5±5,63**
АТ III, %	95,5±2,01	68,9±5,69*	84,2±3,65	69,2±4,36*	96,8±3,75**
ПАП, хв	18,3±0,26	14,2±0,18*	15,8±0,32	14,3±0,15*	17,4±0,27**#
К-ть капілярів у п.з.	18,3±2,21	6,2±1,31*	15,1±2,17**	6,1±1,45*	17,2±1,10**
ІДЕ	3,23±0,121	2,69±0,031*	3,05±0,009**	2,65±0,026*	3,21±0,011**#
ВВЕС, %	1,36±0,023	1,65±0,023*	1,47±0,047**	1,64±0,036*	1,39±0,028**

Примітка. * — відмінності вірогідні в порівнянні з групою практично здорових осіб ($P < 0,05$); ** — відмінності вірогідні у порівнянні з показником до лікування ($P < 0,05$); # — відмінності вірогідні у порівнянні з показником після лікування контрольної групи ($P < 0,05$)

37,0 % ($P < 0,05$) із фактичною нормалізацією показника та наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($P < 0,05$) (табл. 1). Саме зазначені властивості комплексної терапії забезпечують антиагрегаційний ефект і вказують на переваги включення до цього комплексу ацетилцистеїну-ЛХФЗ.

Істотне порушення морфофункціональних властивостей еритроцитів та мікроциркуляції, підвищення в'язкості крові та здатності еритроцитів та тромбоцитів до агрегації у хворих на ЦД до лікування також пов'язане із дефіцитом антиагрегантного ефекту глікозильованого альбуміну та високим ступенем ендотеліальної дисфункції (зниження секреції антиагрегантних та ендотелійрелаксуючих субстанцій) [5]. Результати наших досліджень показують, що комплексне лікування хворих на НАСГ основної групи привело до стабільної (1 місяць) нормалізації вмісту NO після лікування, що

склало приріст показника на 89,8 % ($P < 0,05$). Хоча у хворих контрольної групи вміст NO після лікування зріс менш інтенсивно — на 73,0 % ($P < 0,05$), міжгрупова різниця встановлена не була ($P > 0,05$). Патогенетичним підґрунтям даного феномену є те, що аргінін, який входить до складу глутаргіну і є основним джерелом біосинтезу NO в організмі, володіє вазодилатуючим, протиішемічним, антигіпоксантичним ефектами. Глутамінова кислота володіє протигіпоксантичними, протіоксидантними, енергетонічними властивостями. Виходячи з того, що діабетичне ураження ендотелію на тлі інсулінорезистентності призводить до зниження біосинтезу NO, що за умов дисліпідемії та порушення реологічних властивостей крові сприяє розвитку мікросудинних розладів та гіпоксії, — стимуляція синтезу NO під впливом глутаргіну сприяє усуненню гіпоксії та ішемії як у гепатоцитах, так і у інших ткани-

нах організму. Ацетилцистеїн-ЛХФЗ — похідна цистеїну, містить вільні тіолові групи, які при його введенні в організм поповнюють пул сульфгідрильних груп у тканинах. Враховуючи відомі механізми розвитку толерантності до органічних нітратів, можна передбачити, що поповнення пулу тіолових груп знижує інтенсивність окиснення SH-груп нітратних рецепторів неосмогваних м'язів судин, попереджує утворення токсичного, високореакційноздатного пероксинітриту, відновлює активність гуанілатциклази та синтез циклічного ГМФ. Слід зазначити, що застосування глутаргіну та ацетилцистеїну-ЛХФЗ сприяє не лише відновленню вазодилататорних функцій ендотелію, а й зниженню потужності вазоконстрикторних впливів на ендотелій. Зокрема, у динаміці лікування було встановлено вірогідне зниження вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові, що склало у хворих 1-ї групи — 36,9 % ($P < 0,05$), у хворих 2-ї групи — 51,0 % ($P < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Таким чином, можна стверджувати, що застосування глутаргіну у вигляді монотерапії усуває прояви ендотеліальної дисфункції, однак комплексна терапія глутаргіном з ацетилцистеїном-ЛХФЗ повністю відновлює функції ендотелію, чим попереджає розвиток діабетичної мікро- та макроангіопатій.

Позитивний вплив запропонованої терапії на процеси мікроциркуляції засвідчує вірогідне зростання кількості капілярних петель у полі зору при проведенні біомікроскопії в динаміці лікування хворих на ЦД із НАСГ: у 2,4 раза ($P < 0,05$) у хворих 1-ї групи та у 2,8 раза ($P < 0,05$) у хворих 2-ї групи порівняння, а також істотне зменшення кількості капілярів у вазоспастичному стані (на 23 % ($P < 0,05$) та 31,4 % ($P < 0,05$) відповідно). Відсутність міжгрупової різниці між показниками після лікування вказує на переважний вклад глутаргіну у покращання процесів капілярного кровотоку, що усуває явища тканинної ішемії.

При аналізі показників коагуляційного гемостазу в динаміці лікування нами були отримані наступні дані. Первинно знижений протромбіновий час у хворих 1-ї та 2-ї груп після лікування зріс на 19,7 % ($P > 0,05$) та 26,8 % ($P < 0,05$) відповідно із фактичною нормалізацією показника у хворих 2-ї групи порівняння ($P > 0,05$). Вміст фібриногену в крові після лікування вірогідно знизився на 11,6 % ($P < 0,05$) у хворих 1-ї групи та на 25,0 % ($P < 0,05$) — у хворих 2-ї груп спостереження із нормалізацією показника в обох групах порівняння ($P > 0,05$), та наявністю вірогідної

міжгрупової різниці ($P < 0,05$). Тривалість тромбінового часу зросла у хворих 1-ї групи на 19,7 % ($P > 0,05$), хворих 2-ї — на 26,8 % ($P < 0,05$), і хоч міжгрупова різниця встановлена не була, показники після лікування не відрізнялися від таких у групі ПЗО ($P > 0,05$). При дослідженні впливу лікування на активність ланки інгібіторів зсідання крові було встановлено вірогідне зростання вмісту АТ III у крові у хворих 1-ї групи на 22,2 % ($P > 0,05$) та 2-ї групи — на 39,9 % ($P < 0,05$) із фактичною нормалізацією показника. Аналіз впливу терапії на фібринолітичний потенціал крові вказує на те, що обидва способи проводять істотну корекцію процесів фіринолізу у хворих на НАСГ із ЦД. Зокрема, нами встановлено вірогідне підвищення ФФА крові у хворих 1-ї групи на 41,8 % ($P < 0,05$), хворих 2-ї групи — на 48,7 % ($P < 0,05$) із відсутністю міжгрупової різниці ($P > 0,05$), зниження компенсаторно підвищеної НФА крові у хворих 1-ї групи на 27,5 % ($P > 0,05$) та на 30,4 % ($P < 0,05$) у хворих 2-ї групи із стабільною нормалізацією показника впродовж 1-х та 3-х місяців після лікування ($P > 0,05$). За рахунок вищевказаних впливів СФА крові зросла, а її числове значення у хворих обох груп після лікування статистично не відрізнявся від нормативних ($P > 0,05$). Слід також зазначити, що комплексна терапія із включенням глутаргіну та ацетилцистеїну сприяла підвищенню активності Хагеман-залежного фіринолізу на 35,6 % ($P < 0,05$), а у хворих 1-ї групи — на 15,0 % ($P > 0,05$), тобто показник лише мав тенденцію до підвищення. Вплив лікування на ПАП у групі контролю був невірогідний ($P > 0,05$), а у хворих основної групи через 1 місяць лікування статистично не відрізнялася від показника у здорових осіб ($P > 0,05$) та вірогідно перевищував показник після лікування в групі контролю ($P < 0,05$). Вміст фібринази (XIII фактор) у хворих на НАСГ 1-ї групи після лікування невірогідно зріс на 20,9 % ($P > 0,05$), у хворих 2-ї групи — на 46,1 % ($P < 0,05$).

Таким чином, створений спосіб оптимізації лікування розладів мікроциркуляції та гемостазу, у якому використовується вітчизняний гепатопротектор глутаргін (ФК «Здоров'я», м. Харків) із антиоксидантними, антигіпоксантиними властивостями, у комбінації з протиоксидантом вітчизняного виробництва ацетилцистеїном-ЛХФЗ (Луганський ХФЗ), який дозволяє не лише зменшити ступінь ендотеліальної дисфункції, явища стеатозу печінки та прояви стеатогепатиту, але й усунути прояви гіперкоагуляційного синдрому, загальмувати розви-

ток діабетичної мікроангіопатії, покращати реологічні властивості, знизити здатність тромбоцитів до агрегатоутворення.

Висновки

Комплексна терапія хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету типу 2, що включає глутаргін та ацетилцистеїн-ЛХФЗ, сприяє нормалізації активності компонентів 2-ї та 3-ї фази коагуляційного гемостазу, підсилює активність інгібіторів зсідання крові, приводить до стабільної нормалізації активності компонентів фібринолітичної активності крові, усуває прояви ендотеліальної дисфункції, нормалізує підвищену спонтанну та індуковану агрегаційну здатність тромбоцитів, відновлює реологічні властивості еритроцитів та покращує процеси мікроциркуляції.

Перспективним напрямком подальших досліджень є розробка способів диференційованої корекції розладів мікроциркуляції та гемостазу у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним стеатогепатитом за допомогою глутаргину та ацетилцистеїну-ЛХФЗ залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну та активності запального процесу в печінці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Аминева Н. В., Сальцева М. Т., Занозина О. В. и др.* Коагуляционные признаки эндотелиального стресса у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией//Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 4. — С. 27–29.
2. *Дьяков І. М., Губанова О. О., Кривошип А. А.* Донатори і стимулятори синтезу оксиду азоту//Ліки. — 2002. — № 3–4. — С. 55–59.
3. *Мишалов В. Г., Селюк В. М.* Принципы медикаментозного лечения облитерирующих заболеваний периферических артерий//Серце і судини. — 2004. — № 1 (5). — С. 24–29.
4. *Хухліна О. С.* Стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на хронічний гепатит у динаміці лікування глутаргіном//Клін. та експеримент. патологія. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 88–90.
5. *Dandona P., Ajada A.* Endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and the effects of thiazolidinedione antidiabetic agents//J. Diabetes Complications. — 2004. — Vol. 18, N 2. — P. 91–102.
6. *Dedon P. C., Tannenbaum S. R.* Reactive nitrogen species in the chemical biology of inflammation//Arch. Biochem. Biophys. — 2004. — Vol. 423, N 1. — P. 12–22.
7. *Delles C., Schneider M. P., Oehmer S., Fleischmann E. H., Smieder R. E.* L-Arginin-induced vasodilation in hypertensive patients with type 2 Diabetes//Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 6. — P. 1836–1840.
8. *Parker J. D.* Nitrate tolerance, oxidative stress, and mitochondrial function: another worrisome chapter on the effects of organic nitrates//J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 113, N 3. — P. 352–354.