

КОМПЛЕКСНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АГОНІСТА PPAR- γ ТА ПРОТИОКСИДАНТІВ МЕТАБОЛІЧНОЇ ДІЇ — ЕФЕКТИВНИЙ СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ТЛІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

О.С. Хухліна

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, інсулінорезистентність, ліпіди крові, тіазолідіндіони, «Глутаргін», ацетилцистеїн-ЛХФЗ.

Зростання первинної та загальної захворюваності на стеатогепатит неалкогольної етіології (НАСГ) на тлі цукрового діабету (ЦД) 2 типу, ожиріння, в Україні та у світі досягло значного рівня, який перевищує показник захворюваності на алкогольну жирову хворобу печінки [2, 13, 14]. Тривалий субклінічний перебіг на тлі синдрому інсулінорезистентності (ІР) сприяє виявленню захворювання на пізній стадії фіброзу, що апріорі знижує коефіцієнт ефективності призначеного лікування та погіршує прогноз як щодо одужання, так і щодо життя [4]. Тому пошук ефективних програм комплексної терапії НАСГ є актуальною проблемою сучасної гепатології.

Мета роботи — встановити якість впливу комплексної терапії «Авандіа», «Глутаргіном» та ацетилцистеїном-ЛХФЗ на показники основних клінічних, біохімічних синдромів НАСГ, ступінь інсулінорезистентності, оксидантно-протиоксидантний потенціал, функції ендотелію та реологічні властивості крові.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У динаміці лікування обстежено 110 хворих на НАСГ помірної активності, що розвинувся на тлі ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості, субкомпенсованого, віком від 35 до 60 років. Пацієнтів розподілено на три групи, репрезентативні за віком та статтю: 1-ша група — 50 хворих, які отримували метформін у дозі 1000 мг/добу та «Глутаргін» 750 мг (3 таблетки) 3 рази/добу протягом 60 днів; 2-га група — 30 хворих, яким призначали комбінацію «Глутаргіну» по 750 мг 3 рази/добу з «Авандіа» (тіазалідіндіони) у дозі 8 мг/добу 60 днів; 3-тя група — 30 хворих, приймали «Глутаргін» у комбінації з ацетилцистеїном-ЛХФЗ по 200 мг 3 рази/добу та «Авандіа» 8 мг/добу 30 днів. Групу

контролю становили 30 практично здорових осіб віком від 37 до 60 років. Діагноз встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, біохімічних даних, виключення алкогольної та вірусної етіології стеатогепатиту (В, С), результатів ультразвукового та морфологічного досліджень. Ступінь компенсації вуглеводного обміну та ІР встановлювали за рівнем глікемії натще та після навантаження глюкозою, вмістом глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), рівнем інсуліну та С-пептиду в крові натще та після навантаження глюкозою (DRG System) за допомогою імуноферментного аналізу, індексам ІР: співвідношенням глюкози до інсуліну; індексом ІР НОМА-ІР (S. Matthews et al., 1985). Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНГ), дуже низької (ЛПДНГ) та високої густини (ХС ЛПВГ) за допомогою наборів фірми «Simko Ltd» (Львів). Наявність ендотеліальної дисфункції (ЕД) оцінювали за вмістом у крові монооксиду нітрогену (NO) (за L.C. Green, 1982). Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у крові визначали за методом Дубініної О.Є. та співавт. у модифікації І.Ф. Мещишена. Вміст у крові відновленого «Глутатіону» (ВГ) визначали за О.В. Травіною у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової. Вміст у крові молекулярних продуктів ПОЛ — ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у сполуках, дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ) — за І.А. Волчегорським і співавт., маленового альдегіду (МА) у плазмі крові за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим. Активність ферментів системи АОЗ: глутатіонредуктази (ГР)), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (ГТ) — за І.Ф. Мещишеним, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) — за А. Kornberg, B.L. Nore-

кер, у модифікації Ю.А. Захар'їна, мідь, цинк-супероксиддисмутази (СОД) — за R. Fried, каталази — за М.А. Королюк та співавт. Активність ферментів розраховували на 1г Нв. Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) — за методом Н.І. Габрієлян, активність аргінази — за методом І.Ф. Мещишена, А.С. Костюк. Реологічні властивості еритроцитів: індекс деформабельності (ІДЕ), відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС), пероксидну резистентність еритроцитів (ПРЕ) визначали за допомогою фільтраційних методів. Зазначені вище методики виконували хворим до та після курсу лікування, а також через 1, 3 та 6 міс після закінчення терапії. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Комплексне лікування із залученням «Глутаргіну», ацетилцистеїну-ЛХФЗ та «Авандія» у хворих на НАСГ сприяло достовірному усуненню основних клінічних та біохімічних синдромів (цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального) до закінчення курсу лікування, нормалізації основних біохімічних маркерів НАСГ у сироватці крові, які спостерігалися на місяць раніше від груп контролю, і водночас зміни показників на момент закінчення лікування у хворих основної групи достовірно відрізнялися від даних у контрольних групах ($P < 0,05$). Динамічне спостереження за хворими 3-ї групи через 1, 3 та 6 міс після закінчення курсу лікування свідчить про стабільну нормалізацію основних біохімічних маркерів протягом 6-ти місяців після лікування, що достовірно відрізнялося від даних у 1-й групі порівняння ($P < 0,05$). Слід також зазначити, що тривале (2 міс) призначення метформіну супроводжувалося розвитком ацидозу та посиленням процесів холестази, що істотно знизило ефективність призначеної терапії, в разі подальшого прийому могло сприяти прогресуванню НАСГ. Розвиток лактатацидозу під впливом метформіну обмежує можливості його застосування в терапії НАСГ помірної активності.

Темпи нормалізації вмісту глюкози в крові натще та постпрандіальної у хворих на НАСГ усіх груп порівняння статистично не відрізнялися, однак нормалізацію вмісту в крові інсуліну та HbA_{1c} у хворих 2-ї та 3-ї груп реєстрували протягом 6 міс після лікування, у той час, як у 1-й групі — лише одного місяця. У 1-й групі НОМА ІР після терапії достовірно знизився, але не досяг належних значень ($P < 0,05$), а у хворих 2-ї та 3-ї груп НОМА ІР нормалізувався (таблиця), що доводить вищу ефективність «Авандія» щодо відновлення чутливості інсулінових рецепторів до дії гормону порівняно з метформіном. Водночас нормалізацію показника у 2-й групі ми реєстрували лише на момент закінчення курсу терапії — через місяць після проведеного лікування його значення достовір-

но зросло і перевищувало норму. Стабільна нормалізація індексу НОМА ІР протягом тривалого часу (6 міс) спостерігалася лише у хворих 3-ї групи, які приймали «Авандія» з «Глутаргіном» та ацетилцистеїном-ЛХФЗ, що забезпечило додатковий фонд вільних тіолових груп для захисту мембранних протеїнових структур (якими є інсулінові рецептори) від токсичних та вільнорадикальних впливів.

Істотно вищу ефективність комбінації «Глутаргіну» із «Авандія» встановлено щодо зниження загальної гіперліпідемії, гіпертриацилгліцеролемії, гіперхолестеролемії загальної та у складі ЛПНГ, ЛПДНГ, а також значніше підвищення вмісту в крові ХС ЛПВГ у 2-й та 3-й групах порівняно з 1-ю (див. таблицю). Найефективнішою терапія була у 3-й групі, де показники ліпідного спектра крові (за винятком ХС ЛПВГ) реєстрували в нормі протягом 6 міс. Активація РРАР-у призводить до посилення процесів пероксисомального окиснення вільних жирних кислот у гепатоцитах, що сприяє збільшенню питомої ваги процесів окиснення порівняно з їхньою естерифікацією, зменшенню синтезу вільних жирних кислот *de novo* та гальмуванню процесів ліполізу у вісцеральних жирових депо [5, 10]. Наслідком є припинення депонування нейтральних жирів у гепатоцитах та прискорення їхньої утилізації, що сприяє зворотному розвитку стеатозу.

Аналіз впливу запропонованої терапії на рівень ендотоксикозу теж свідчить про достовірно вищу ефективність терапії у хворих, які приймали агоніст рецепторів активації проліфератора пероксисом — «Авандія» з «Глутаргіном» та ацетилцистеїном-ЛХФЗ. Зниження вмісту СМП, показника СЗЕ та зростання активності аргінази крові, що вказує на посилення дезінтоксикаційної функції печінки (див. таблицю), з нормалізацією показників спостерігалася у 1-й групі — 3 міс, у 2-й та 3-й групах — 6 міс після закінчення курсу лікування. Достовірно вища дезінтоксикаційна активність комплексної терапії «Глутаргіном», «Авандія» та ацетилцистеїном-ЛХФЗ, порівняно з «Глутаргіном» та метформіном чи «Глутаргіном» та «Авандія», пов'язана з потужними дезінтоксикаційними властивостями «Глутаргіну» та ацетилцистеїну, які сприяють відновленню ендогенного синтезу *de novo* ГВ із цистеїну та глютамінової кислоти, поповненню фонду вільних тіолових груп у гепатоциті [1], а також з індукцією «Глутаргіном» та «Авандія» мікросомального (цитохром Р450) та пероксисомального окиснення, тобто 1-ї фази детоксикації ендотоксинів та ксенобіотиків [9, 11].

Комплексне застосування «Глутаргіну» та ацетилцистеїну показало також високу потужність протиоксидантного ефекту та стабільність нормалізації вмісту проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ, ОМБ, вмісту ГВ, ЦРП, активності глутатіон-залежних ферментів, СОД та каталази (див. таблицю). Попри те, що теоретично активація РРАР-у представником тіазолідіндіонів «Авандія» повинна була дещо посилити інтенсивність процесів гене-

Таблиця. Показники глікемічного, інсулінового, ліпемічного профілю крові, інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, стану системи протіоксидантного захисту, реологічних властивостей еритроцитів ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи	1-ша група (контрольна)		3-тя група	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза нат., ммоль/л	5,23 ± 0,567	9,41 ± 0,272*	5,60 ± 0,325**	9,42 ± 0,270*	5,32 ± 0,107**
Інсулін нат., мкОД/л	9,86 ± 2,357	42,67 ± 5,632*	15,36 ± 1,017**	41,75 ± 5,539*	10,35 ± 0,652**#
НОМА IR	1,30 ± 0,296	6,01 ± 0,398*	2,00 ± 0,231**	6,00 ± 0,372*	1,40 ± 0,095**#
HbA _{1c} , %	5,09 ± 0,449	9,40 ± 0,475*	6,24 ± 0,210**	9,38 ± 0,467*	5,22 ± 0,121**#
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,43 ± 0,028	4,65 ± 0,081*	2,96 ± 0,119**	4,62 ± 0,084*	2,53 ± 0,065**#
ЛПДНГ, ммоль/л	0,67 ± 0,011	1,29 ± 0,023*	0,99 ± 0,030**	1,25 ± 0,020*	0,81 ± 0,004**#
ТГ, ммоль/л	1,47 ± 0,033	2,84 ± 0,135*	2,24 ± 0,084**	2,88 ± 0,136*	1,69 ± 0,025**#
СМП, у. о.	0,24 ± 0,002	0,38 ± 0,004*	0,28 ± 0,007*/**	0,36 ± 0,005*	0,24 ± 0,004**#
Аргіназа, ммоль / (год × л)	2,18 ± 0,221	0,40 ± 0,025*	1,33 ± 0,142**	0,42 ± 0,022*	2,24 ± 0,043**#
ІПЗ, E ₂₂₀ /мл крові	2,64 ± 0,031	6,48 ± 0,076*	4,52 ± 0,174*/**	6,45 ± 0,065*	3,05 ± 0,149**#
МА ер., мкмоль/л	9,09 ± 0,138	15,61 ± 0,367*	10,85 ± 0,529**	15,59 ± 0,339*	8,72 ± 0,247**#
АКДНФГ ОХ, о. од. г / л білка	1,37 ± 0,023	3,07 ± 0,027*	1,91 ± 0,069*/**	3,05 ± 0,028*	1,56 ± 0,019**#
ГВ, мкмоль/л	0,93 ± 0,013	0,53 ± 0,004*	0,74 ± 0,029*/**	0,53 ± 0,003*	0,98 ± 0,015**#
СОД, мкмоль НАДФН ₂ за 1 хв / 1 г Hb	3,53 ± 0,053	2,04 ± 0,014*	2,69 ± 0,031*/**	2,05 ± 0,014*	3,18 ± 0,023**#
ІДЕ, у. о.	3,23 ± 0,120	2,39 ± 0,102*	2,89 ± 0,044**	2,40 ± 0,105*	3,17 ± 0,023**#
NO, ммоль/л	17,57 ± 1,475	8,99 ± 0,908*	21,52 ± 0,314*/**	8,89 ± 0,705*	17,62 ± 0,237**#

Примітка: * — відмінності достовірні порівняно з показником у ПЗО ($P < 0,05$);

** — відмінності достовірні порівняно з показником до лікування ($P < 0,05$);

— відмінності достовірні порівняно з показником після лікування у контрольній групі ($P < 0,05$).

рації активних форм кисню [3, 6], одночасне включення до комплексу потужних протіоксидантів «Глутаргін» та ацетилцистеїну-ЛХФЗ запобігло цій побічній дії.

Завдяки протіоксидантним властивостям «Глутаргін» та ацетилцистеїну-ЛХФЗ підвищилася здатність Ер до деформації під час проходження через капіляр, знизився показник ВВЕС та зріс ПРЕ із нормалізацією показників протягом 6 міс, на відміну від груп контролю. Це теж є одним із па-

тогенетичних аспектів профілактики прогресування НАСГ, який передбачає усунення гіпоксії та тканинної ішемії. Мало також значення відновлення функціонального стану ендотелію під впливом комплексної терапії, яка призвела до стабільної нормалізації вмісту NO після лікування (див. таблицю). Водночас у хворих 1-ї групи динамічні показники вмісту NO після лікування (2 міс) достовірно перевищували нормативні, що може стати несприятливим чинником ризику посилення про-

цесів нітрозитивного стресу [8]. Патогенетичним підґрунтям цього є те, що аргінін, який входить до складу «Глутаргіну» і слугує головним джерелом біосинтезу NO у організмі, має вазодилатувальні, протиішемічні, антигіпоксанти ефекти [1, 7]. Глутамінова кислота має протигіпоксанти, протіоксиданти, енерготонічні властивості [1]. Оскільки ураження ендотелію на тлі ІР призводить до дефіциту біосинтезу NO, що за умов дисліпідемії та порушення реологічних властивостей крові сприяє розвитку атеросклерозу, мікросудинних розладів та гіпоксії, стимуляція синтезу NO під впливом «Глутаргіну» сприяє усуненню гіпоксії та ішемії як у гепатоцитах, так і в інших тканинах. Ацетилицистеїн-ЛХФЗ — похідна цистеїну містить вільні тіолові групи, які в разі його введення 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 непоміжованих м'язів судин, запобігає утворенню токсичного, високореакційноздатного пероксинітриду [8, 12], відновлює активність гуанілатциклази та синтез циклічного ГМФ. Отже, можна стверджувати, що застосування «Глутаргіну» у вигляді монотерапії усуває вияви ЕД, однак комплексне лікування «Глутаргіном» з ацетилицистеїном-ЛХФЗ повністю відновлює функції ендотелію, чим унеможливає розвиток діабетичних мікро- та макроангіопатій.

Таким чином, вважаємо доведеною високу ефективність запропонованого комплексного лікування

хворих на НАСГ, що включає «Глутаргін», «Авандіа» та ацетилицистеїн з точки зору ширини спектра терапевтичного впливу на більшість патогенетичних ланок прогресування НАСГ, застосування вітчизняних препаратів протіоксидантної дії, що відповідають вимогам низького співвідношення «ціна—якість», оптимального за тривалістю курсу (30 днів) із стабільною тривалою нормалізацією функціонування систем-мішеней впливу, досягнення тривалої ремісії основного та супровідного захворювань та їхнього зворотного розвитку.

ВИСНОВКИ

Комплексне застосування вітчизняних цитопротекторів дезінтоксикаційної, протіоксидантної та метаболічної дії — «Глутаргіну» та ацетилицистеїну-ЛХФЗ у комбінації з «Авандіа» (інсуліновим сенситайзером групи тіазолідініонів, агоністом PPAR-γ) є ефективним способом патогенетичної терапії неалкогольного стеатогепатиту на тлі синдрому інсулінорезистентності, оскільки внаслідок лікування усунуто основні клінічні та біохімічні синдроми неалкогольного стеатогепатиту, нормалізувалися глікемічний та інсуліновий профілі крові та ліпідний спектр крові, знижено інсулінорезистентність, гальмувалася ліпопероксидація, усунуто ендотеліальну дисфункцію та гемореологічну недостатність.

Перспективою подальших наукових досліджень стане вивчення ймовірного впливу «Глутаргіну», ацетилицистеїну-ЛХФЗ та «Авандіа» на інтенсивність фіброзоутворення у печінці, показники фібринолізу й коагуляційного гемостазу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бабак О.Я.* Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія.— 2003.— № 2 (12).— С. 85—87.
2. *Богомолов П.О., Павлова Т.В.* Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фармакека.— 2003.— № 10.— С. 31—39.
3. *Atarod E.B., Kehrer J.P.* Dissociation of oxidant production by peroxisome proliferator-activated receptor ligands from cell death in human cell lines // Free Radic. Biol. Med.— 2004.— Vol. 37, N 1.— P. 36—47.
4. *Bacon B.R.* Treatment of nonalcoholic steatohepatitis // Curr. Gastroenterol. Rep.— 2004.— Vol. 6, N 1.— P. 9—11.
5. *Bays H., Mandarino L., DeFronzo R.A.* Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2004.— Vol. 89, N 2.— P. 463—478.
6. *Caro A.A., Cederbaum A.I.* Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1 // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.— 2004.— Vol. 44, N 1.— P. 27—42.
7. *Dandona P., Aljada 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.

8. *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.
9. *Durbin R.J.* Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance // Diabetes. Obes. Metab.— 2004.— Vol. 6, N 4.— P. 280—285.
10. *Ferre P.* The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity // Diabetes.— 2004.— Vol. 53, suppl. N 1.— P. S43—50.
11. *Leff T., Mathews S.T., Camp H.S.* Review: peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and its role in the development and treatment of diabetes // Exp. Diabetes Res.— 2004.— Vol. 5, N 2.— P. 99—109.
12. *Videla L.A., Rodrigo R., Orellana M. et al.* Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients // Clin. Sci. (Lond).— 2004.— Vol. 106, N 3.— P. 261—268.
13. *Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2004.— Vol. 2, N 3.— P. 262—265.
14. *Zafrani E.S.* Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum // Virchows Arch.— 2004.— Vol. 444, N 1.— P. 3—12.

**КОМПЛЕКСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АГОНИСТА PPAR- γ
И АНТИОКСИДАНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ —
ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА
НА ФОНЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

О.С. Хухлина

У 110 больных неалкогольным стеатогепатитом исследована эффективность комплексной терапии, которая включала агонист PPAR- γ — «Авандия» (розиглитазон) и антиоксиданты: «Глутаргин» и ацетилцистеин-ЛХФЗ. В динамике лечения предложенным методом установлены устранение основных клинических и биохимических синдромов неалкогольного стеатогепатита, нормализация гликемического и инсулинового профиля крови, снижение инсулинорезистентности, нормализация липидного спектра крови, угнетение липопероксидации, устранение эндотелиальной дисфункции и гемореологической недостаточности.

**COMPLEX APPLICATION OF PPAR- γ AGONIST
AND ANTIOXYDANTS WITH METABOLIC ACTION
IS AN EFFECTIVE METHOD OF TREATMENT OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS
ON THE BACKGROUND OF INSULIN RESISTANCE**

O.S. Khuhlina

Effectiveness of complex therapy with PPAR- γ agonist — Avandia (rosiglitazon) and antioxidants glutargin and acetylcysteine-LCPP was investigated in 110 patients with nonalcoholic steatohepatitis. In the dynamics of treatment with this method the eliminating of the main clinical and biochemical syndromes of nonalcoholic steatohepatitis, normalization of blood glycemic and insulin profile, overcoming of insulin resistance, normalization of blood lipid content, suppression of lipid peroxidation, eliminating of endothelial dysfunction and haemorheological insufficiency.