

О.С.Хухліна

Застосування тіазолідіндіонів у комплексі з L-аргінін- та цистеїнвмісними антиоксидантами у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет (ЦД) типу 2 є дуже складним завданням, оскільки перелік розладів різних аспектів гомеостазу включає хронічну натщесерцеву та постпрандіальну гіперглікемію, гіперінсулінемію, істотну периферійну тканинну інсулінорезистентність (ІР), підсилене глікозилювання структурних та транспортних білків, гіпер- та дисліпидемію, гіперліпопротеїнемію ІІБ або ІV типів, інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів та окислювальної модифікації білків, ацидоз, суттєву ендотеліальну дисфункцію, хронічне персистування феномену ішемії-реперфузії, інтенсифікацію процесів апоптозу, активацію систем коагуляційного гомеостазу та сполучної тканини тощо [1–3]. Провідним патогенетичним фактором, що призводить до печінкової маніфестації метаболічного синдрому є синдром ІР [4]. Тривалий субклінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі синдрому 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 [5, 6]. Тому пошук ефективних програм комплексної терапії НАСГ є актуальною проблемою сучасної гепатології.

Мета дослідження – встановити якість впливу комплексної терапії авандіа (розиглітазон), глутаргіном та ацетилцистеїном-ЛХФЗ на показники основних синдромів НАСГ, ступінь ІР, оксидантно-антиоксидантний потенціал та функції ендотелію.

Матеріали та методи. У динаміці лікування обстежено 90 хворих (віком від 35 до 60 років) на НАСГ помірної активності, що розвинувся на тлі ЦД типу 2 середнього ступеня тяжкості, субкомпенсованого. Згідно з принципами рандомізації, хворих було розподілено на 3 групи, репрезентативні за віком та статтю: І група – 50 хворих на НАСГ, які отримували метформін (бігуаніди) у дозі 1000 мг/доб та глутаргін у дозі 750 мг (3 таблетки) 3 рази на добу, при курсовому призначенні впродовж 60 днів; ІІ група – 20 хворих на НАСГ – отримувала комбінацію глутаргіну по 750 мг 3 рази на добу з авандіа (розиг-

© О.С.Хухліна, 2005

літазон, SmithKline Beecham) (тіазолідиндіони) у дозі 8 мг/доб упродовж 60 днів; III група – 20 хворих на НАСГ – глутаргін у комбінації з ацетилцистеїном-ЛХФЗ по 200 мг 3 рази на добу та авандія (розиглітазон) (тіазолідиндіони) у дозі 8 мг/доб упродовж 30 днів. Групу контролю становили 30 практично здорових осіб (ПЗО) віком від 37 до 60 років. Діагноз встановлювали на основі анамнестичних, клінічних, біохімічних даних, виключення алкогольної та вірусної етіології стеатогепатиту (В, С), результатів ультразвукового та морфологічного дослідження. Ступінь компенсації вуглеводного обміну та ІР встановлювали за рівнем глікемії натще та після навантаження глюкозою, вмістом глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), рівнем інсуліну та С-пептиду в крові натще та після навантаження глюкозою (DRG System), за допомогою імуноферментного аналізу, індексами ІР: співвідношенням глюкози до інсуліну; індексом ІР НОМА-ІР [Matthews S. et al., 1985]. Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в 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» (м. Львів). Наявність ендотеліальної дисфункції (ЕД) оцінювали за вмістом у крові монооксиду нітрогену (NO) (за L.C.Green, 1982). Інтенсивність окислювальної модифікації білків (ОМБ) у крові визначали за методом Дубініної О.Є. та ін. 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) – за І.А.Волчегорським та ін., малонового 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, мідь, цинк-супероксидидисмутази (СОД) – за R.Fried, каталази – за М.А.Королюк та ін. Актив-

ність ферментів розраховували на 1 г Нв. Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) – за методом Н.І.Габріелян, активністю аргінази – за методом І.Ф.Мещишена, Л.С.Костюк. Вищезазначені методики виконували хворим до та після курсу лікування, а також через 1, 3 та 6 місяців після закінчення курсу лікування. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Результати та обговорення. Комплексне лікування із залученням глутаргіну, ацетилцистеїну-ЛХФЗ та авандія, а також глутаргіну та авандія у хворих на НАСГ сприяло вірогідному усуненню основних клінічних та біохімічних синдромів (цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального) до закінчення курсу лікування, нормалізації основних біохімічних маркерів НАСГ у сироватці крові, які спостерігались на 1 місяць раніше від групи контролю, і, водночас, зміни показників на момент закінчення лікування у хворих основних груп вірогідно відрізнялися від даних у контрольній групі ($P < 0,05$). Динамічне спостереження за хворими на НАСГ у II та III групах через 1, 3 та 6 місяців після закінчення курсу лікування свідчить про стабільну нормалізацію основних біохімічних маркерів впродовж 6 місяців після лікування, що вірогідно відрізнялося від I групи порівняння ($P < 0,05$). Слід також зазначити, що тривале, впродовж 2 місяців, призначення метформіну супроводжувалося розвитком ацидозу та підсиленням процесів холестеразу, що істотно знизило ефективність призначеної терапії, і, за умов продовження вживання, могло сприяти прогресуванню НАСГ. Розвиток лактат ацидозу, під впливом метформіну, обмежує можливості його застосування в терапії НАСГ помірної та високої активності.

Темпи нормалізації вмісту натщесерцевої та постпрандіальної глюкози в крові у хворих на НАСГ усіх груп порівняння статистично не відрізнялися, однак нормалізація вмісту в крові інсу-

ліну та HbA1c у хворих II та III груп була зареєстрована впродовж 6 місяців після лікування, у той час, як у I групі – лише впродовж 1-го місяця. У I групі НОМА IR після лікування вірогідно знизився, але не досяг нормативних показників ($P < 0,05$), у той час, як у хворих II та III групи НОМА IR нормалізувався (таблиця), що доводить вищу ефективність тiazолідиндіонів щодо відновлення чутливості інсулінових рецепторів до дії гормону, порівняно з бігуанідами. Водночас, нормалізацію показника у II групі хворих ми реєстрували лише на момент закінчення лікування, – через 1 місяць після проведеного лікування показник вірогідно зріс і статистично перевищував нормативні значення. Стабільна нормалізація індексу НОМА IR впродовж тривалого терміну часу (6 місяців) спостерігалася лише у хворих III групи, які отримували авандіа з глутаргіном та ацетилцистеїном-ЛХФЗ, що забезпечило додатковий фонд вільних тіолових груп для захисту мембранних протеїнових структур, якими є інсулінові рецептори [7, 8], від токсичних та вільнорадикальних впливів.

Істотно вищу ефективність комбінації глутаргіну з тiazолідиндіонами було встановлено щодо зниження загальної гіперліпідемії, гіпертріацилгліцеролемії, гіперхолестеролемії загальної та у складі ЛПНГ, ЛПДНГ, а також більш значне підвищення вмісту в крові ХС ЛПВГ у II та III групах, порівняно з I групою (таблиця). Найвищий рівень ефективності був встановлений у хворих III групи, де нормалізація ліпідного спектру крові була зареєстрована впродовж 6 місяців після лікування відносно усіх вищезазначених показників, за виключенням ХС ЛПВГ. Індукція тiazолідиндіонами ядерних γ -рецепторів, активованих проліфератором пероксисом (PPAR γ), веде до підсилення процесів пероксисомального окислення вільних жирних кислот у гепатоцитах, що сприяє підвищенню питомої ваги процесів окислення, порівняно з їх естерифікацією, зменшенню синтезу вільних жирних кислот *de novo* та гальмуванню процесів ліполізу у вісцеральних жирових депо [4, 9]. Наслід-

ком є припинення депонування нейтральних жирів у гепатоцитах та прискорення їх утилізації, що сприяє зворотному розвитку стеатозу [10].

Аналіз впливу запропонованої терапії на рівень ендотоксикозу теж вказує на вірогідно вищу ефективність терапії у хворих, які отримували агоніст PPAR γ – авандіа з глутаргіном та ацетилцистеїном-ЛХФЗ. Зниження вмісту СМП, показника СЗЕ та зростання активності аргінази крові, що вказує на підсилення дезінтоксикаційної функції печінки (таблиця), з нормалізацією показників спостерігалось у I групі – впродовж 3 місяців, у II та III групах – впродовж 6 місяців після закінчення курсу лікування. Вірогідно вища дезінтоксикаційна активність комплексної терапії глутаргіном, авандіа та ацетилцистеїном-ЛХФЗ, порівняно з глутаргіном та метформіном чи глутаргіном та авандіа, пов'язана з потужними дезінтоксикаційними властивостями глутаргіну та ацетилцистеїну, призначення яких сприяє відновленню ендогенного синтезу *de novo* ГВ з цистеїну та глутамінової кислоти, поповненню фонду вільних тіолових груп у гепатоциті [7], а також індукцією глутаргіном та авандіа мікросомального (цитохром Р-450) та пероксисомального окислення, тобто 1-ї фази детоксикації ендотоксинів та ксенобіотиків [9, 11].

Комплексне застосування глутаргіну та ацетилцистеїну показало також вищу потужність антиоксидантного ефекту, порівняно з контролем, та стабільність нормалізації вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ, ОМБ, вмісту ГВ, ЦРП, активності глутатіонзалежних ферментів, СОД та каталази (таблиця). Не зважаючи на те, що теоретично активація PPAR γ представником тiazолідиндіонів повинна була дещо підсилити інтенсивність процесів генерації активних форм кисню [10, 12], одночасне включення до комплексу потужних антиоксидантів глутаргіну [7] та ацетилцистеїну-ЛХФЗ попередило дану побічну дію.

Завдяки антиоксидантним властивостям глутаргіну та ацетилцистеїну-ЛХФЗ, ми спостерігали відновлення

Таблиця

Показники глікемічного, інсулінового, ліпемічного профілю крові, інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів, окислювальної модифікації білків, стану системи антиоксидантного захисту в динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит (M±m)

Показники	Здорові особи	Контрольна (I) група		Основна (III) група	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	5,23±0,567	9,41±0,272*	5,60±0,325**	9,42±0,270*	5,32±0,107**
Інсулін натще, мкОД/л	9,86±2,357	42,67±5,632*	15,36±1,017**	41,75±5,539*	10,35±0,652** #
НОМА ІR	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** #
АКДНФ ОХ, о.од./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 Нb	3,53±0,053	2,04±0,014*	2,69±0,031**	2,05±0,014*	3,18±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** #

Примітки: * – вірогідно щодо ІІЗО (P<0,05);

** – вірогідно порівняно з показником до лікування (P<0,05);

– вірогідно порівняно з показником після лікування у контрольній групі (P<0,05).

функціонального стану ендотелію, що призвело до стабільної нормалізації вмісту NO після лікування (таблиця). Водночас, у хворих I групи динамічні показники вмісту NO після лікування (2 місяці) вірогідно перевищували нормативні, що може стати несприятливим фактором ризику підсилення процесів нітрозитивного стресу [13]. Патогенетичним підґрунтям даного феномену є те, що аргінін, який входить до складу глутаргіну і є основним джерелом біосинтезу NO у організмі, справляє вазодилатуючий, протиішемічний, антигіпоксантичний ефекти [7]. Глутамінова кислота має антигіпоксанти, антиоксидантні та енерготонічні властивості [7]. Виходячи з того, що ураження ендотелію на тлі IP призводить до дефіциту біосинтезу NO, що, за умов дисліпідемії та порушення реологічних властивостей крові, сприяє розвитку атеросклерозу, мікросудинних розладів та гіпоксії [1, 4, 14], – стимуляція синтезу NO під впливом глутаргіну сприяє усуненню гіпоксії та ішемії як у гепатоцитах, так і в інших тканинах 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 [14], можна передбачити, що поповнення пулу тіолових груп знижує інтенсивність окислення SH-груп нітратних рецепторів непосмугованих м'язів судин, попереджує утворення токсичного, високореакційноздатного пероксинітриту [13], відновлює активність гуанілатциклази та синтез циклічного ГМФ. Таким чином, можна стверджувати, що застосування глутаргіну у вигляді монотерапії усуває прояви ЕД, однак комплексна терапія глутаргіном з ацетилцистеїном-ЛХФЗ повністю відновлює функції ендотелію,

чим попереджує розвиток діабетичних мікро- та макроангіопатій.

Таким чином, вважаємо доведеною вищу ефективність запропонованого комплексного лікування хворих на НАСГ, що включає глутаргін, авандіа та ацетилцистеїн-ЛХФЗ, з точки зору ширини спектру терапевтичного впливу на більшість патогенетичних ланок прогресування НАСГ, застосування вітчизняних препаратів антиоксидантної 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 їх зворотного розвитку.

Висновки

Комплексне застосування вітчизняних цитопротекторів дезінтоксикаційної, антиоксидантної та метаболічної дії: глутаргіну та ацетилцистеїну-ЛХФЗ у комбінації з авандіа – інсуліновим сенситаїзером групи тіазолідиндіонів, агоністом PPAR γ – є ефективним способом патогенетичної терапії неалкогольного стеатогепатиту на тлі синдрому інсулінорезистентності, оскільки результатом лікування було усунення основних клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту, нормалізація глікемічного та інсулінового профілю крові, подолання інсулінорезистентності, нормалізація ліпідного спектру крові, гальмування ліпопероксидації, усунення ендотеліальної дисфункції та гемореологічної недостатності.

Перспективою подальших наукових досліджень стане вивчення імовірного впливу глутаргіну, ацетилцистеїну-ЛХФЗ та авандіа на показники фібринолізу та коагуляційного гемостазу.

1. Богомолів П.О., Павлова Т.В.//Фарматека.– 2003.– №10.– С. 31–39.
2. Zafrani E.S.//Virchows Arch.– 2004.– V.444, №1.– P. 3–12.
3. Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A. et al.// Clin. Gastroenterol. Hepatol.– 2004.– V.2, №3.– P. 262–265.
4. Ferre P.//Diabetes.– 2004.– V.53 (Suppl.1).– P. S43–50.
5. Bacon B.R.//Curr. Gastroenterol. Rep.– 2004.– V.6, №1.– P. 9–11.
6. Bays H., Mandarino L., DeFronzo R.A.//J. Clin. Endocrinol. Metab.– 2004.– V.89, №2.– P. 463–478.
7. Бабак О.Я.//Сучасна гастроентерол.– 2003.– №2 (12).– С. 85–87.
8. Durbin R.J.//Diabetes Obes. Metab.– 2004.– V.6, №4.– P. 280–285.

9. Atarod E.B., Kehrer J.P.//Free Radic. Biol. Med.– 2004.– V.37, №1.– P. 36–47.
10. Leff T., Mathews S.T., Camp H.S.//Exp. Diabetes Res.– 2004.– V.5, №2.– P. 99–109.
11. Caro A.A., Cederbaum A.I.//Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.– 2004.– V.44, №1.– P. 27–42.
12. Videla L.A., Rodrigo R., Orellana M. et al.//Clin. Sci. (Lond).– 2004.– V.106, №3.– P. 261–268.
13. Dedon P.C., Tannenbaum S.R.//Arch. Biochem. Biophys.– 2004.– V.423, №1.– P. 12–22.
14. Dandona P., Ajada A.//J. Diabetes Complications.– 2004.– V.18, №2.– P. 91–102.

О.С.Хухлина

Применение тиазолидиндионов у комплексе с L-аргинин- и цистеин-содержащими антиоксидантами в лечении неалкогольного стеатогепатита

У больных неалкогольным стеатогепатитом исследована эффективность комплексной терапии, которая включала препарат группы тиазолидиндионов – авандиа и антиоксиданты: глутаргин и ацетилцистеин-ЛХФЗ. В динамике лечения предложенным методом установлено 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.

O.S.Khuhlina

Using of thiazolidinediones at complex with L-arginin- and cystein-containing antioxidants in the nonalcoholic steatohepatitis treatment

In patients with nonalcoholic steatohepatitis was explored the efficiency of complex therapy, which included of PPAR γ agonist- avandia and antioxidant remedies: glutargin and acetylcystein-LCPP. In the dynamics of treatment by the offered method there was determined the eliminating of the basic clinical and biochemical syndromes of nonalcoholic steatohepatitis, normalization of glyckemia and blood insulin content, overcoming of insulin resistance, normalization of blood lipids content, braking of lipid peroxidation, eliminating of endothelial disfunction and haemorheological insufficiency.