

Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу



**О. С. Хухліна,
З. Я. Коцюбійчук,
А. А. Антонів**

Буковинський державний медичний університет,
Чернівці

Мета — дослідити стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, інтенсивність апоптозу гепатоцитів за вмістом у крові цитокератину-18 у хворих на неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2 залежно від стадії діабетичної хвороби нирок та вивчити вплив комплексу засобів на дані чинники.

Матеріали та методи. Проведено дослідження в динаміці лікування у 75 хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок I–III стадії. Залежно від лікування хворих розподілили на дві групи: контрольну ($n = 37$), яка отримувала гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти № 9, для лікування активного неалкогольного стеатогепатиту — есенціальні фосфоліпіди («Ессенціале форте Н» у дозі 300 мг по 2 капс. тричі на добу) впродовж 30 днів, для лікування супутнього цукрового діабету 2 типу та гіперліпідемії — метформіну гідрохлорид («Метформін-Тева») у дозі 1000 мг/добу, розувастатин («Розувастатин-Тева») у дозі 5 мг/добу впродовж 30 днів, та основну групу ($n = 38$), яка, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, гіпоглікемізуювальної та гіполіпідемічної терапії, есенціальних фосфоліпідів упродовж місяця, отримувала препарат кверцетину та повідону («Корвітин») у дозі 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду впродовж 10 днів. Середній вік пацієнтів становив $(54,7 \pm 3,56)$ року. Групи хворих були рандомізовані за віком, співвідношенням статей і тривалістю захворювання.

Результати. До лікування у хворих обох груп встановлено наявність оксидантного стресу значного ступеня, який супроводжувався накопиченням у крові проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків. Вміст малонового альдегіду в плазмі крові перевищував референтні значення в 2,1 разу ($p < 0,05$). Стан системи антиоксидантного захисту був розбалансований. Рівень у крові глутатіону відновленого був нижчим щодо показника практично здорових осіб у 1,7 разу ($p < 0,05$), активність глутатіонпероксидази — в 1,3 разу ($p < 0,05$), що пояснює високу інтенсивність оксидантного стресу в обстежених хворих.

Висновки. У хворих на цукровий діабет 2 типу за наявності діабетичної хвороби нирок з коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту спостерігається значне зростання інтенсивності оксидантного стресу, вмісту в крові проміжних і кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків у 1,9–2,3 разу ($p < 0,05$).

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2 типу, діабетична хвороба нирок, оксидантно-антиоксидантний гомеостаз, апоптоз, атеросклероз, кверцетин.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Антонів Альона Андріївна

д. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

E-mail: antonivalona@ukr.net

Щорічно в світі та зокрема в Україні істотно зростає захворюваність на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у хворих на ожиріння та цукровий діабет (ЦД) 2 типу [5, 6]. Інтенсивність чинників пошкодження зростає за наявності діабетичної хвороби нирок (ДХН) [5, 6, 9, 10].

Стаття надійшла до редакції
28 січня 2021 р.

© Український терапевтичний журнал, 2021
© О. С. Хухліна, З. Я. Коцюбійчук,
А. А. Антонів, 2021

Оксидантний стрес посідає провідне місце в механізмах прогресування НАСГ та ДХН у хворих на ЦД 2 типу [4–6, 9]. Збільшення оксидантного стресу під впливом різноманітних індукторів лежить в основі трансформації неалкогольного стеатозу печінки в НАСГ, розвитку та прогресування запально-некротичних змін у печінці при НАСГ, а також фіброзу печінки [6]. Посилення пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білків (ОМБ) мембран органел супроводжується набуханням мітохондрій, підвищенням проникності мембран лізосом, системним порушенням цілісності клітинних мембран [4, 5, 9].

При НАСГ спостерігається підвищена активність цитохрому P450 (Cyp2E1) у печінці, який здатен генерувати вільні радикали кисню (ВРК) під час детоксикації вільних жирних кислот, альдегідів, кетонів, N-нітрозамінів, інших ендотоксинів [6]. Ініціація некротичних процесів у печінковій тканині також є наслідком гіперпродукції ВРК [5]. Оксидантний стрес впливає на ендотелій, спричиняючи розвиток апоптозу ендотелію, його прискорене злущування та дисфункцію ендотелію, призводить до розвитку мікро- та макроангіопатій у хворих на ЦД 2 типу з виникненням ангіоспазмів, порушенням мікроциркуляції та кисневого забезпечення периферичних тканин, паренхіми печінки і нирок, прогресування НАСГ та ДХН [2, 4–6].

Оксидантному стресу протидіють системи антиоксидантного захисту (АОЗ). Провідною системою детоксикації та АОЗ є система глутатіону. Виконуючи функції універсальної редокс-системи, глутатіон і низка ферментів забезпечують захист мембран клітин від впливу ВРК, нітрогену (пероксинітриду), гідропероксидів, зв'язує гідрофільні продукти мікросомального окиснення (першої фази детоксикації) і забезпечує другу фазу детоксикації (кон'югацію) із виведенням нетоксичних сполук з організму [5, 6].

З точки зору протидії вільнорадикальним впливам у клінічній практиці добре зарекомендував препарат кверцетину — флавоноїду рослинного походження, який гальмує процеси ПОЛ та ОМБ мембран, стимулює активність каталази і супероксиддисмутази (СОД) у клітинах [1–3, 7, 8].

Мета роботи — дослідити стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, інтенсивність апоптозу гепатоцитів за вмістом у крові цитокератину-18 у хворих на неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2 залежно від стадії діабетичної хвороби нирок та вивчити вплив комплексу засобів на дані чинники.

Матеріали та методи

Проведено дослідження в динаміці лікування у 75 хворих на неалкогольний стеатогепатит із ЦД 2 типу та ДХН I–III стадії. Залежно від лікування хворих розподілили на дві групи: контрольну (n = 37), яка отримувала гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти № 9, для лікування активного неалкогольного стеатогепатиту — есенціальні фосфоліпіди («Есенціалье форте Н» (Санофі-Авенсіс/Наттерманн енд Сайі ГмбХ) у дозі 300 мг по 2 капс. тричі на добу) впродовж 30 днів, для лікування супутнього цукрового діабету 2 типу та гіперліпідемії — метформіну гідрохлорид («Метформін-Тева», Тева Оперейшнз, Польща) у дозі 1000 мг/добу, розувастатин («Розувастатин-Тева», Тева Оперейшнз, Польща) у дозі 5 мг/добу впродовж 30 днів, та основну групу (n = 38), яка, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, гіпоглікемізувальної та гіполіпідемічної терапії, есенціальних фосфоліпідів упродовж місяця, отримувала препарат кверцетину та повідону («Корвігін», «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду впродовж 10 днів.

Середній вік пацієнтів становив ($54,7 \pm 3,56$) року. Групи хворих були рандомізовані за віком, співвідношенням статей і тривалістю захворювання. Групу порівняння для презентації середніх референтних значень показників гомеостазу утворили 30 практично здорових осіб відповідного віку.

Діагноз НАСГ установлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв заперечення хронічних дифузних захворювань печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також за результатами ультрасонографії на ультразвуковому сканері Ultima PA («Радмир», Харків) із зсувнохвильовою еластографією для визначення стадії фіброзу печінки [2], обчисленням гепато-ренального індексу, а також біохімічного розширеного стеатотесту (SteatoTest, ASH та NASH-Test (BioPredictive, Франція)) для встановлення ступеня стеатозу печінки та його природи (алкогольної чи неалкогольної).

Діагностику ЦД 2 типу здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. Діагностику та лікування ДХН проводили за рекомендаціями клінічних настанов Інституту нефрології НАМН України (2012). Обчислення швидкості клубочкової фільтрації

(ШКФ) здійснювали за допомогою калькулятора ШКФ Інституту нефрології НАМН України за середньою величиною трьох показників: кліренсом креатиніну за формулою Кокрофта-Голта, MDRD та СКДЕРІ [3]. Визначення стадій ДХН проводили за класифікацією С. Е. Mogensen (1983) [5, 6].

Інтенсивність ОМБ у сироватці крові визначали за методом О. Є. Дубініної та співавт. у модифікації І. Ф. Мецишена за вмістом у крові альдегід- та кетондинітро-фенілгідрозонів (АКДНФГ). Вміст у крові продуктів ПОЛ — ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у сполуках, дієнових кон'югатів, кетодієнів та спряжених трієнів — за І. А. Волчегорським і співавт., малонового альдегіду (МА) у плазмі крові та еритроциті — за Ю. А. Владимировим і А. І. Арчаковим, відновленого глутатіону (ВГ) — титраційним методом за О. В. Травіною у модифікації І. Ф. Мецишена та І. В. Петрової, активність ферментів системи АОЗ: глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіон-S-трансферази — за І. Ф. Мецишеним, каталази — за М. А. Королюк та співавт. Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну. Вміст у крові цитокератину-18 (ЦК-18) визначали методом імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми Elisa, гомоцистеїну — за допомогою набору реактивів Axis Homocysteine Enzyme Immunoassay.

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках шляхом визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана — Шапіро — Уїлкі. Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при

рівні значущості $p < 0,05$. Критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій порівнюваних вибірок, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна — Уїтні. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках — за непараметричним парним T-критерієм Вілкоксона. Для проведення статистичного аналізу отриманих даних використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (StatSoftinc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати та обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що до лікування у хворих обох груп мав місце значний оксидантний стрес, який супроводжувався істотним накопиченням у крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ та ОМБ. Так, до лікування вміст МА у плазмі крові перевищував референтні значення в 2,1 разу ($p < 0,05$), ІПЗ — у 1,9 разу ($p < 0,05$), АКДНФГ — у 2,3 разу ($p < 0,05$) (табл. 1). Стан системи АОЗ був розбалансований. Так, вміст у крові ВГ був нижчим щодо референтних показників у 1,7 разу ($p < 0,05$), активність ГП — у 1,3 разу ($p < 0,05$), що пояснює високу інтенсивність оксидантного стресу в обстежених хворих.

Продукти ПОЛ та ОМБ на тлі істотної недостатності системи АОЗ призвели до активації процесів апоптозу гепатоцитів. Доказом цього є істотне зростання вмісту в крові ЦК-18 — у 7,5 разу ($p < 0,05$) порівняно з референтними значеннями.

Таблиця 1. Показники оксидантного стресу, системи антиоксидантного захисту та маркери апоптозу гепатоцитів у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, цукрового діабету 2 типу та діабетичної хвороби нирок у динаміці лікування ($M \pm m$)

| Показник | Референтні значення (n = 30) | Контрольна група (n = 37) | | Основна група (n = 38) | |
|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------|------------------------|-------------------------------|
| | | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| МА у плазмі крові, мкмоль/(год·л) | 2,22 ± 0,09 | 4,71 ± 0,09* | 3,18 ± 0,07** | 4,73 ± 0,07* | 2,35 ± 0,05* [§] |
| ІПЗ, Е220/мл | 2,89 ± 0,02 | 5,53 ± 0,06* | 4,76 ± 0,05** | 5,52 ± 0,08* | 3,28 ± 0,04** [§] |
| АКДНФГ, о.од.г /л білка | 1,37 ± 0,03 | 3,17 ± 0,08* | 2,75 ± 0,04** | 3,19 ± 0,05* | 1,70 ± 0,03** [§] |
| ВГ, мкмоль/л | 0,93 ± 0,04 | 0,56 ± 0,05* | 0,65 ± 0,04* | 0,55 ± 0,06* | 0,83 ± 0,02* [§] |
| ГП, нмоль ВГ/(хв · г Hb) | 152,22 ± 3,46 | 120,31 ± 5,45* | 131,64 ± 5,14* | 122,18 ± 5,36* | 149,85 ± 3,25* [§] |
| ЦК-18, ОД/л | 57,62 ± 5,37 | 428,34 ± 17,87* | 385,83 ± 15,83* | 430,52 ± 18,45* | 249,28 ± 12,19** [§] |
| Гомоцистеїн, мкмоль/л | 9,93 ± 0,42 | 38,27 ± 1,51* | 32,62 ± 1,37* | 39,23 ± 1,43* | 20,42 ± 1,31** [§] |

Примітка. * Різниця щодо референтних значень статистично значуща ($p < 0,05$).

** Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

§ Різниця щодо показників контрольної групи після лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Матриця кореляційних зв'язків морфофункціональних показників печінки, нирок, вмісту в крові цитокератину-18 та гомоцистеїну із показниками оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, цукрового діабету 2 типу та діабетичної хвороби нирок

| Показник | МА | ІПЗ | ДК | АКДФГ | ВГ | ГП | Каталаза |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|
| Білірубін | 0,32* | 0,43* | 0,41* | 0,38* | -0,45* | -0,21 | -0,23 |
| АЛТ | 0,53* | 0,57* | 0,58* | 0,44* | -0,69* | -0,34* | -0,37* |
| АСТ | 0,51* | 0,53* | 0,51* | 0,39* | -0,64* | -0,33* | -0,38* |
| ГГТП | 0,49* | 0,44* | 0,47* | 0,32* | -0,57* | -0,20 | -0,25 |
| ЛФ | 0,41* | 0,43* | 0,42* | 0,33* | -0,43* | -0,28* | -0,12 |
| Тимолова проба | 0,48* | 0,49* | 0,47* | 0,45* | -0,68* | -0,35* | -0,37* |
| Альбумін | -0,34* | -0,41* | -0,42* | -0,34* | 0,59* | 0,43* | 0,45* |
| Креатинін | 0,58* | 0,59* | 0,60* | 0,63* | -0,67* | -0,50* | -0,53* |
| ШКФ | -0,61* | -0,63* | -0,65* | -0,62* | 0,62* | 0,32* | 0,33 |
| Стеатотест | 0,60* | 0,62* | 0,63* | 0,51* | -0,65* | -0,49* | -0,50* |
| NASH-тест | 0,63* | 0,65* | 0,66* | 0,52* | -0,68* | -0,53* | -0,56* |
| Фібротест | 0,54* | 0,57* | 0,59* | 0,57* | -0,67* | -0,55* | -0,57* |
| ЦК-18 | 0,63* | 0,68* | 0,72* | 0,70* | -0,75* | -0,64* | -0,65* |
| Гомоцистеїн | 0,51* | 0,53* | 0,57* | 0,44* | -0,61* | -0,43* | -0,48* |

Примітка. * Статистично значущий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).

ДК — дієнові кон'югати; АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза;

ГГТП — γ -глутамілтранспептидаза; ЛФ — лужна фосфатаза.

Унаслідок інтенсивного оксидантного стресу та метаболічної інтоксикації збільшився вміст у крові гомоцистеїну — в 3,9 разу ($p < 0,05$), що підвищило ризик пошкодження ендотелію та прогресування ДХН.

Результати кореляційного аналізу свідчать про наявність сильного та середньої сили зв'язків між показниками оксидантного стресу та вмістом ЦК-18 і гомоцистеїну в крові хворих на НАСГ із ДХН на тлі ЦД 2 типу (табл. 2), а також слабкого та середньої сили зв'язків з маркерами пошкодження печінки при НАСГ та стадією ДХН ($p < 0,05$).

Аналіз показників після лікування виявив більшу ефективність терапії з використанням кверцетину. Так, істотно підвищений вміст у крові МА до лікування під впливом терапії знизився в контрольній групі в 1,5 разу ($p < 0,05$), в основній групі — в 2,0 разу ($p < 0,05$), проміжного продукту ПОЛ ІПЗ — відповідно в 1,2 та 1,7 разу ($p < 0,05$). Суттєво вплинула призначена терапія на рівень у крові АКДФГ ОХ: він знизився відповідно у 1,2 та 1,9 разу ($p < 0,05$). Таким чином, після лікування встановлено зменшення інтенсивності оксидантного стресу як за окисненням структурних ліпідів мембран клітин, зокрема ендотелію, гепатоцитів та подоцитів, так і структурних білків, що зумовлено підсиленням активності АОЗ. Про це свідчить відновлення більшої кількості глутатіону в еритроцитах: у контрольній групі — в 1,2 разу ($p > 0,05$), в основній

групі — в 1,5 разу ($p < 0,05$) та статистично значуще ($p < 0,05$) зростання активності ГП після лікування лише у хворих основної групи в 1,2 разу (див. табл. 1).

Отримані результати свідчать, що істотне зниження інтенсивності процесів апоптозу після лікування зареєстровано лише у хворих основної групи. Так, середній вміст у крові ЦК-18 у хворих на НАСГ із ДХН основної групи після лікування статистично значуще ($p < 0,05$) знизився в 1,7 разу, тоді як у хворих контрольної групи зміни були статистично незначущі.

Вплив терапії з додаванням кверцетину на вміст в крові гомоцистеїну також був більшим — він знизився 1,9 разу ($p < 0,05$), а у хворих контрольної групи показник лише мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$).

Висновки

У хворих на ЦД 2 типу за наявності ДХН з коморбідним перебігом НАСГ супроводжується істотним зростанням інтенсивності оксидантного стресу, вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ та окисної модифікації білків у 1,9–2,3 разу ($p < 0,05$).

У хворих на ЦД 2 типу пошкоджувальна дія оксидантного стресу призводить до активації процесів апоптозу гепатоцитів (підвищення вмісту в крові ЦК-18 у 7,5 разу ($p < 0,05$)) із прогресуванням НАСГ та зростання ризику пошкодження

ендотелію внаслідок атерогенезу (продукція гомоцистеїну збільшена в 3,9 разу ($p < 0,05$)) із прогресуванням ДХН.

Комплексна терапія НАСГ та ЦД типу 2 із ДХН у хворих на ЦД 2 типу сприяє статистично значущому зниженню інтенсивності оксидантного

стресу, підсиленню активності чинників АОЗ (відновленого глутатіону, глутатіонпероксидази), наслідком чого є істотне зниження процесів апоптозу гепатоцитів (зменшення вмісту ЦК-18 у 1,7 разу) та пошкодження ендотелію (зниження рівня в крові гомоцистеїну в 1,9 разу).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О. Х., З. К., А. А.;

збір матеріалу, редагування тексту — З. К., А. А.; опрацювання матеріалу, написання тексту — О. Х., З. К.

Список літератури

1. Вовкун Т. В., Янчук П. І., Штанова Л. Я. та ін. Корвітин модулює вміст ліпідів у жовчі щурів // *Ukr. Biochem. J.* — 2019. — 91 (6). — С. 112—121. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.06.112>.
2. Динник Н. В. Застосування неінвазивних біомаркерів та місце цитокератину 18 у діагностиці пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки // *Український науково-медичний молодіжний журнал.* — 2016. — № 2 (95). — С. 12—18. <http://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/129>.
3. Зупанец І. А., Подпружников Ю. В., Шаламай А. С., Безуглая Н. П. Изучение фармакокинетики лекарственного препарата «Корвитин®» // *Медичний альманах.* — 2011. — 14 (6). — С. 81—83.
4. Хухліна О. С., Антонів А. А. Інтенсивність нітрозитивного та оксидативного стресу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності із хронічною хворобою нирок // *Сучасна гастроентерологія.* — 2018. — 3 (101). — С. 21—26.
5. Хухліна О. С., Антонів А. А. Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з хронічною хворобою нирок I—III стадії // *Гепатологія.* — 2017. — № 4 (38). — С. 37—48.
6. Хухліна О. С., Антонів А. А., Мандрик О. Є., Гринюк О. Є. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування. — Чернівці, 2017. — 88 с.
7. Jin H. B., Yang Y. B., Song Y. L., et al. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats // *Mol. Biol. Rep.* — 2012. — 9 (12). — P. 11005—11009.
8. Jung C. H., Cho I., Ahn J., Jeon T. I., Ha T. Y. Quercetin reduces high-fat diet-induced fat accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes // *Phytother. Res.* — 2013. — 27 (1). — P. 139—143.
9. Pisonero-Vaquero S., González-Gallego J., Sánchez-Campos S., García-Mediavilla M. V. Flavonoids and related compounds in nonalcoholic fatty liver disease therapy // *Curr. Med. Chem.* — 2015. — 22 (25). — P. 2991—3012.
10. Son H. Y., Lee M. S., Chang E. et al. Formulation and characterization of quercetin-loaded oil in water nanoemulsion and evaluation of hypocholesterolemic activity in rats // *Nutrients.* — 2019. — 11 (2). pii: E244/.

О. С. Хухліна, З. Я. Коцюбийчук, А. А. Антонів

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Эффективность коррекции оксидантного стресса при неалкогольном стеатогепатите и диабетической болезни почек у больных с сахарным диабетом 2 типа

Цель — исследовать состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, интенсивность апоптоза гепатоцитов по содержанию в крови цитокератина-18 у больных с неалкогольным стеатогепатитом, сахарным диабетом 2 типа в зависимости от стадии диабетической болезни почек и изучить влияние комплекса средств на данные факторы.

Материалы и методы. Проведено исследование в динамике лечения у 75 больных неалкогольным стеатогепатитом с сахарным диабетом 2 типа и диабетической болезнью почек I—III стадии. В зависимости от лечения больных разделили на две группы: контрольную ($n = 37$), которая получала гипокалорийную диету с учетом ограничений диеты № 9, для лечения активного неалкогольного стеатогепатита — эссенциальные фосфолипиды («Эссенциале форте Н» в дозе 300 мг по 2 капс. три раза в сутки) в течение 30 дней, для лечения сопутствующего сахарного диабета 2 типа и гиперлипидемии — метформина гидрохлорид («Метформин-Тева») в дозе 1000 мг/сут, розувастатин («Розувастатин-Тева») в дозе 5 мг/сут в течение 30 дней, и основную группу ($n = 38$), которая, кроме аналогичных диетических рекомендаций, гипогликемизирующей и гиполлипидемической терапии, эссенциальных фосфолипидов в течение месяца, получала препарат кверцетина и повидона («Корвитин») в дозе 500 мг в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 10 дней. Средний возраст пациентов составил ($54,7 \pm 3,56$) года. Группы больных были рандомизированы по возрасту, соотношению полов и длительности заболевания.

Результаты. До лечения у больных обеих групп установлено наличие оксидантного стресса значительной степени, который сопровождался накоплением в крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков. Содержание малонового альдегида в плазме крови превышало

референтные значения в 2,1 раза ($p < 0,05$). Состояние системы антиоксидантной защиты было разбалансировано. Уровень в крови глутатиона восстановленного был ниже относительно показателя практически здоровых лиц в 1,7 раза ($p < 0,05$), активность глутатионпероксидазы — в 1,3 раза ($p < 0,05$), что объясняет высокую интенсивность оксидантного стресса у обследованных больных.

Выводы. У больных с сахарным диабетом 2 типа при наличии диабетической болезни почек с коморбидной течением неалкогольного стеатогепатита наблюдается значительное возрастание интенсивности оксидантного стресса, содержания в крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в 1,9–2,3 раза ($p < 0,05$).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа, диабетическая болезнь почек, оксидантно-антиоксидантный гомеостаз, апоптоз, атеросклероз, кверцетин.

O. S. Khukhlina, Z. Y. Kotsiubiichuk, A. A. Antoniv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Effectiveness of oxidative stress correction at non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Objective — to study the state of oxidative-antioxidant homeostasis, intensity of hepatocytes' apoptosis based on the blood levels of cytokeratin-18 in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and type 2 diabetes mellitus (DM 2) depending on the stage of diabetic kidney disease, and to investigate effects of the medications' complex on the above factors.

Materials and methods. The investigation was performed in the dynamics of treatment of 75 NASH patients with DM 2 and DKD of stage I–III. Depending on the treatment type, patients were divided into two groups. The control group (37 patients) was administered a hypocaloric diet with account of dietary restrictions #9, received essential phospholipids (Essentiale forte H) 300 mg 2 caps. 3 times a day during 30 days for the NASH treatment, and antidiabetic and lipid-lowering therapy with metformin hydrochloride (Metformin -Teva) 1000 mg per day, rosuvastatin (5 mg 1 time per day) for 1 month. The main group consisted of 38 patients and in addition to the similar 30 days of dietary recommendations, essential phospholipids, hypoglycemic and hypolipidemic therapy, received quercetin and povidone (Corvitan) 500 mg intravenously in 100 ml of isotonic sodium 10 mg for 10 days. The mean age of patients was (54.7 ± 3.56) years. Both groups were randomized by age, gender ratio and disease duration.

Results. Before the treatment, the significant degree of oxidative stress was established, which was accompanied by accumulation in the blood of intermediate and final products of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins. Blood plasma levels of malonic aldehyde exceeded the reference values in 2.1 times ($p < 0.05$). The state of the antioxidant defense system was significantly disbalanced. The blood levels of reduced glutathione were in 1.7 times lower than in healthy individuals ($p < 0.05$), glutathione peroxidase activity was inhibited in 1.3 times ($p < 0.05$), which explains the high intensity of oxidative stress in the examined patients.

Conclusions. In patients with type 2 diabetes mellitus, accompanied by diabetic kidney disease with comorbid non-alcoholic steatohepatitis, the significant increase in the oxidative stress intensity was observed, together with 1 to 3-fold raise (< 0.05) in the blood levels of intermediate and final products of lipid peroxidation and oxidative proteins' modification.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, diabetic kidney disease, oxidative-antioxidant homeostasis, apoptosis, atherosclerosis, quercetin.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Хухліна О. С., Коцюбійчук З. Я., Антонів А. А. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 3. — С. 35–40. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-35>.

Khukhlina OS, Kotsiubiichuk ZY, Antoniv AA. Effectiveness of oxidative stress correction at non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;3:35-40. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-35>.