УДК 617-002.3-0227: 616.9-379-577.121 ISSN 1727-5725

Н.І. Бикова-Труедссон
Луганський державний медичний університет

Патогенетична значущість порушень системи глутатіону у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

Ключові слова

Хронічний некалькульозний холецистит, цукровий діабет, система глутатіону, патогенез.

За даними медичної статистики, за останні десятиріччя в Україні, як і в інших країнах СНД, спостерігається значне збільшення захворюваності на хронічні хвороби гепатобіліарної системи (ГБС), зокрема на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [3, 5, 15]. Також збільшилася частота розвитку хвороб, пов'язаних із порушенням обміну речовин та метаболічного гомеостазу загалом, зокрема із цукровим діабетом (ЦД) [1, 18]. Значне поширення ЦД, підвищення частоти виникнення цієї хвороби, розвиток тяжких ускладнень, що призводять до ранньої інвалідизації та навіть летальних наслідків, робить згадану проблему дуже актуальною [1, 6]. Відомо, що інсулінонезалежний ЦД, або ЦД 2 типу, досить часто поєднується з хронічною патологією ГБС, зокрема з ХНХ, причому це нерідко набуває взаємообтяжливого характеру [6, 9]. Тому вивчення особливостей патогенезу ХНХ у поєднанні з ЦД 2 типу важливе не лише в науково-теоретичному, а й практичному плані. Так, у наших попередніх роботах було встановлено надмірну активізацію процесів ліпопероксидації у хворих з ХНХ на тлі ЦД 2 типу [2].

Відомо, що шкідливій дії вільних радикалів і перекисних сполук на клітинні та субклітинні біомембрани перешкоджає складна багатокомпонентна система антиоксидантного захисту (АОЗ) [4]. При цьому одне з провідних місць у регулюванні антиоксидантного АОЗ у клітинах займає ферментативна редокс-система глутатіону [10]. Вона забезпечує детоксикацію перекисів, органічних гідроперекисів, інактивацію вільних радикалів [14]. При цьому встановлено, що глутатіонова протиперекисна система відіграє провідну роль у забезпеченні життєдіяльності печінкових клітин [13]. До складу редокс-системи глутатіону (СГ) входять відновлений глутатіон (ВГ) та ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ із окисленої форми глутатіону (ОГ), а саме глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) та глутатіонтрансфераза (ГТ) [13, 14]. Відомо, що ВГ підтримує високу активність тіоловмісних ферментів та стабілізує стан високореакційних SH груп у мембранах еритроцитів [4]. Тому вивчення показників СГ при коморбідній патології у вигляді ХНХ на тлі ЦД 2 типу може бути важливим для розробки раціональних підходів до лікування пацієнтів із такою поєднаною патологією.

Мета роботи — оцінка патогенетичної значущості порушень із боку системи глутатіону у хворих на ХНХ в поєднанні з ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

Під наглядом було 72 хворі на ХНХ у поєднанні з ЦД 2 типу віком від 35 до 54 років, котрі перебували на обстеженні та лікуванні у спеціалізо-

ваному гастроентерологічному стаціонарі. З них було 25 (34,7 %) чоловіків та 47 (65,3 %) жінок. Діагноз хронічної біліарної патології у вигляді ХНХ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) методів обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Для заперечення вірусного ураження печінки проведено дослідження сироватки крові на маркери вірусних гепатитів (ВГ) B, C та D за допомогою імуноферментного аналізу. У разі виявлення маркерів ВГ у крові хворих вилучали з дослідження.

Загальноприйняте лікування хворих з ХНХ на тлі ЦД 2 типу передбачало призначення спазмолітичних, жовчогінних, а за потреби — й антибактеріальних препаратів, прокінетиків, селективних антагоністів кальцію. Лікували хворих відповідно до стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.). Терапія ЦД 2 типу передбачала дієту, призначення препаратів, що знижують рівень глюкози в крові, у окремих випадках — інсулінотерапію за рекомендаціями консультанта-ендокринолога.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження: клінічний аналіз крові й сечі, визначення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [16], а саме, визначення у крові рівнів загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз (АЛТ і АСТ), вмісту холестерину, β-ліпопротеїдів у сироватці крові, активності екскреторних ферментів лужної фосфатази і гаммаглутамілтранспептидази, показника тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначали в динаміці лікування та оцінювали в комплексі з клінічними даними. Крім того, для реалізації мети дослідження вивчали вміст ВГ і ОГ у сироватці крові [13] з підрахуванням коефіцієнта ВГ/ОГ та визначали активність специфічних ферментів: ГП, ГР, ГТ у гомогенаті еритроцитів [14].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core Duo за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica, XlStat-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [10, 11].

Результати та обговорення

Встановлено, що у хворих на ХНХ на тлі ЦД 2 типу до початку лікування рівень ВГ у крові був зниженим в середньому в 1,6 разу і становив (0,62 ± 0,03) ммоль/л при нормі (1,0 ± 0,04) ммоль/л ($p < 0,01$). Концентрація ОГ була вища за норму в середньому в 3,5 разу і дорівнювала (0,57 ± 0,02) ммоль/л при нормі (0,16 ± 0,02) ммоль/л ($p < 0,001$). Коефіцієнт співвідношення ВГ/ОГ становив на момент початку лікування 1,09 ± 0,02, що було в середньому в 5,7 разу нижче від норми (6,25 ± 0,03; $p < 0,001$). Отже, у хворих з коморбідною патологією у вигляді ХНХ на тлі ЦД 2 типу спостерігається дисбаланс з боку СГ, пов'язаний зі зниженням вмісту ВГ та водночас зі збільшенням рівня ОГ у сироватці крові. Можливо, це пояснюється збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активізації процесів ліпопероксидації, як це буває в разі оксидативного стресу у хворих з патологією печінки [4].

Під час дослідження активності ферментів СГ у гомогенаті еритроцитів виявлено, що активність ГП до початку лікування була знижена в середньому в 1,3 разу стосовно норми ((156,2 ± 4,3) нмоль ГВ/хв ·г Hb) та становила в середньому (118,5 ± 4,4) нмоль ГВ/(хв·г Hb) ($p < 0,05$). Активність ГР була знижена порівняно з нормою ((35,4 ± 1,5) мкмоль $НАДФ_2$/хв·г Hb) в середньому в 1,5 разу та дорівнювала до початку лікування (23,6 ± 1,4) мкмоль $НАДФ_2$/(хв·г Hb) ($p < 0,05$). Активність ГТ була нижчою від норми ((160,5 ± 5,5) нмоль ГВ/(хв·г Hb)) в середньому в 1,4 разу і становила (116,2 ± 5,1) нмоль ГВ/(хв·г Hb) ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про вірогідне зменшення активності ферментів СГ у хворих на ХНХ у поєднанні з ЦД 2 типу. Отже, можна вважати, що знижений рівень ВГ у крові хворих з коморбідною патологією пов'язаний не лише з підвищеною потребою в цьому метаболіті для зв'язування продуктів ліпопероксидації та вільних радикалів, а й зі зменшенням здатності до ресинтезу ВГ з ОГ унаслідок зменшення активності ферментів редокс-системи глутатіону.

Під час повторного біохімічного обстеження після завершення курсу лікування рівень ВГ був нижчий від норми у середньому в 1,2 разу та становив (0,52 ± 0,03) ммоль/л, коефіцієнт ВГ/ОГ — у 2,2 разу та досягав 1,4 ± 0,9, концентрація ОГ в цей період перевищувала норму в 2,3 разу та дорівнювала (0,37 ± 0,02) ммоль/л.

Під час повторного біохімічного дослідження після завершення лікування у хворих на ХНХ у поєднанні з ЦД 2 типу виявлено деяку позитивну динаміку з боку активності ферментів СГ, але повного відновлення їхньої активності все ж таки не відбувалося. Так, активність ГП становила в цей період (132,8 ± 4,2) нмоль ГВ/(хв·г Hb), тобто була нижчою за норму в середньому в 1,2 разу ($p < 0,05$), активність ГР дорівнювала (27,7 ± 1,8) мкмоль $НАДФ_2$/(хв·г Hb), що було в 1,3 разу менше від норми ($p < 0,05$), активність ГТ становила (139,5 ± 5,3 нмоль ГВ/(хв·г Hb)), що було в 1,2 разу менше від норми ($p < 0,05$). Отже, отримані дані свідчать про недостатню ефективність загальноприйнятої терапії щодо відновлення активності ферментів СГ у пацієнтів із ХНХ на тлі ЦД 2 типу.

У клінічному відношенні порушення з боку СГ (зниження рівня ВГ, коефіцієнта ВГ/ОГ та зменшення активності ферментів редокс-системи глутатіону) поєднувалися з симптоматикою залишкових явищ загострення або неповної ремісії ХНХ. Дані клінічного та лабораторного обстеження свідчать, що більшість клінічних симптомів зникали або їхня інтенсивність зменшувалася лише через 3—4 тиж від початку лікування, але у деяких хворих залишалися загальна слабкість, нездужання, зниження емоційного тонусу, що відповідало астеноневротичному синдрому; зберігалися субіктеричність склер, тяжкість у правому підребер'ї. В таких хворих не відбувалося також повної нормалізації біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки (зберігалися підвищений рівень прямого білірубіну, помірно підвищена активність амінотрансфераз). Оскільки загальноприйнята терапія не забезпечує повного відновлення функціональних спроможностей СГ — залишаються зниженими вміст ВГ у крові та активність ферментів редокс-системи глутатіону (ГТ, ГР, ГП), — можна вважати за доцільне в подальшому вивчати перспективність введення до комплексної терапії пацієнтів з ХНХ на тлі ЦД 2 типу метаболічно активних препаратів, які б володіли антиоксидантним впливом і були здатні нормалізувати показники СГ.

Висновки

У хворих на ХНХ у поєднанні з ЦД 2 типу до початку лікування виявлено дисбаланс у системі глутатіону, а саме рівень ВГ у сироватці крові був зниженим у середньому в 1,6 разу стосовно з нормальними значеннями, концентрація ОГ була вища за норму в середньому в 3,5 разу, коефіцієнт ВГ/ОГ був нижчим у 5,7 разу.

Встановлено, що у пацієнтів з ХНХ на тлі ЦД 2 типу спостерігалося пригнічення активності ферментів системи глутатіону, які беруть участь у регенерації ВГ з ОГ, а саме активність ГП була зменшена в середньому в 1,3 разу, ГР — в 1,5 разу та ГТ — в 1,4 разу, що свідчило про функціональну недостатність ферментативної ланки редокс-системи глутатіону та як наслідок — зменшення антиоксидантних властивостей крові.

Після завершення лікування загальноприйнятими препаратами у багатьох хворих на ХНХ у поєднанні з ЦД 2 типу залишалися загальна слабкість, нездужання, зниження емоційного тонусу, зберігалися субіктеричність склер, тяжкість у правому підребер'ї. У разі загальноприйнятого лікування спостерігалася позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки (рівень білірубіну, активність амінотрансфераз), однак у більшості випадків не відбувалося їхньої повної нормалізації, що свідчило про неповну ремісію, досягнуту в значної частини пацієнтів.

Під час повторного біохімічного дослідження після завершення загальноприйнятого лікування у хворих на ХНХ у поєднанні з ЦД 2 типу, попри деяку позитивну динаміку, не відбулося повної нормалізації показників системи глутатіону та пригнічення ферментів СГ, що свідчить про недостатню ефективність лише такої терапії. Рівень ВГ після завершення лікування був нижчим від норми у середньому в 1,2 разу, коефіцієнт ВГ/ОГ — в 2,2 разу, концентрація ОГ була вищою в 2,3 разу; активність ГП та ГТ була знижена в середньому в 1,2 разу та активність ГР — в 1,3 разу стосовно норми.

Отже, лише загальноприйняте лікування при ХНХ у поєднанні з ЦД 2 типу не забезпечує повного відновлення функціонального стану системи глутатіону, що в клінічному плані нерідко збігається зі станом нестійкої ремісії згаданої коморбідної патології.

У подальшому можна вважати за доцільне дослідження ефективності метаболічно активних препаратів антиоксидантної дії, спроможних відновлювати функціональний стан СГ.

Список літератури

1. Аметов А.С., Карпова Е.В., Иванова Е.В. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа на современном уровне // Сахарный диабет.— 2009.— № 2 (43).— С. 18—24.
2. Бикова-Труедссон Н.І. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі цукрового діабету II типу // Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць.— 2009.— Вип. 1—2 (88—89).— С. 307—312.
3. Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби органів травлення // Сучасна гастроентерол. і гепатол.— 2000.— № 1.— С. 17—21.
4. Гріднєв О.Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 5 (25).— С. 80—83.
5. Гриценко І.І., Степанов Ю.М., Косинська С.В. Хронічні захворювання жовчовивідної системи: проблеми лікування // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 1 (11).— С. 49—55.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет.— М.: Медицина, 2003.— 244 с.
7. Диагностика и лечение заболеваний жёлчевыводящих путей / Под ред. И.В. Маева.— М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.— 96 с.
8. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Билиарная дисфункция: диагностика и лечение // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 5 (43).— С. 93—99.
9. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клин. мед.— 2000.— № 1.— С. 56—58.
10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Морион, 2000.— 320 с.
11. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях.— К.: Морион, 2002.— 160 с.
12. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 1.— С. 47—53.
13. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатион-пероксидазы в эритроцитах // Гигиена и санитария.— 2002.— № 2.— С. 69—72.
14. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови // Применение ферментов в медицине: Матер. докл. научной конференции.— Симферополь, 1987.— С. 135—136.
15. Пасиешвили Л.М., Власенко В.М. Патогенетические механизмы прогрессирования хронического бескаменного холецистита у больных // Укр. тер. журн.— 2004.— № 2.— С. 22—25.
16. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / Под ред. Л.Л. Громашевской.— К.: МЗ Украины, 1990.— 64 с.
17. Behar J., Corrazziari E. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disordes // Gastroenterology.— 2006.— Vol. 130.— P. 1498—1509.
18. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 200—2025. Prevalence, numerical estimates and projection // Diabetes Care.— 2000.— N 24.— P. 1414—1431.

Н.И. Быкова-Труэдссон

Патогенетическое значение нарушений системы глутатиона у больных хроническим некалькулезным холециститом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

У больных хроническим некалькулезным холециститом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа после завершения общепринятого лечения не происходило нормализации показателей системы глутатиона (сохранялся сниженным уровень восстановленного глутатиона и активности ферментов редокс-системы глутатиона), что в клиническом плане характеризовалось нестойкой клинико-биохимической ремиссией заболевания.

N.I. Bykova-Troedsson

Pathogenetic role of the glutathione system violations in patients with chronic non-culculous cholecystitis against the background of type 2 diabetes mellitus

The conducted investigations showed that standard therapy of patients with chronic non-culculous cholecystitis combined with the type II diabetes mellitus did not result in the normalization of glutathione system indexes (the preserved levels of recovered glutathione and activity of enzymes the glutathione redox-system).Clinically this was evident by the unstable clinical and biochemical remission of the disease.

Контактна інформація
Бикова-Труедссон Надія Іванівна, аспірант
91047, м. Луганськ, квартал Комарова, 27, кв. 7

Стаття надійшла до редакції 19 листопада 2009 р.