

СТАБІЛІЗАЦІЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ЦИТОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТІВОРЕЛЮ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДЕФОРМУЮЧИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ

- С. Ф. Гузинець, аспір. каф. госпітал. терап.
- ВДНЗ «Ужгородський національний університет»

На теперішній час цукровий діабет (ЦД) II типу є однією з найбільш актуальних медичних і соціальних проблем, що обумовлено загрозливими масштабами поширеності, вагою ускладнень і передчасною смертністю внаслідок цього захворювання. За останні роки накопичено багато даних про патогенетичну роль дисфункції ендотелію у виникненні та прогресуванні ЦД [3, 12], що пов'язують з порушенням адекватної регуляції судинного тонуусу і процесів авторегуляції кровообігу [9, 10]. При ЦД II типу у клітинах виникає метаболічний стрес через перевантаження мітохондрій жирними кислотами, що призводить до розвитку дисфункції мітохондрій з утворенням токсичних продуктів недоокиснених жирів. В умовах метаболічного стресу зростає потреба в L-карнітині, тому його запаси в організмі швидко спустошуються. Через це при ЦД II типу відзначається виражений дефіцит L-карнітину, що є вкрай необхідним для боротьби з ліпідним перевантаженням [2]. В цих умовах звичайної кількості L-карнітину, що надходить разом із їжею, не вистачає.

Також актуальною проблемою сучасної терапії залишається вивчення патогенезу деформуючого остеоартрозу (ДОА), ролі запалення в його розвитку та прогресуванні, пошук лабораторних маркерів, які дозволяють проводити не тільки діагностику, а й віднаходження нових способів лікування. В останні роки активно вивчаються біохімічні маркери деструкції хряща і кісткової тканини, визначення яких має клінічне значення та дозволяє уточнити механізми патогенезу ДОА [1, 5]. Одним з маркерів запального процесу є оксид азоту (NO), продукція якого може значно знижуватися при захворюваннях суглобів.

Основною умовою лікування і профілактики ускладнень ЦД є стійка компенсація вуглеводного обміну, що призводить до уповільнення прогресуючого ураження судин та нервових волокон. Однак досягнення нормоглікемії не є єдиною умовою стабілізації клінічних проявів ЦД. Для профілактики розвитку субкомпенсованих та важких форм хвороби поряд із цукрознижувальними засобами доцільно використовувати патогенетичну терапію [4, 7]. На сьогоднішній день існує великий арсенал лікарських засобів, які поліпшують біоенергетичні процеси в клітинах. При ЦД патогенетично обґрунтованим є застосування засобів, які поєднують активацію метаболізму, поліпшення гемодинаміки і нормалізацію вуглеводного обміну. До таких засобів відноситься сучасний вітчизняний препарат

«Тіворель». До складу препарату входять амінокислоти – аргініну гідрохлорид та левокарнітин (L-карнітин). Аргінін проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі – збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону [11]. Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, який каталізує синтез NO в ендотеліоцитах, пригнічує синтез ендотеліну-1 (ET-1), що є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких міоцитів судинної стінки. Левокарнітин є природною речовиною, що бере участь в енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонових тіл [8]. У клінічному дослідженні [2] визнано, що терапія L-карнітином є розумним підходом до зниження системного запалення у хворих на ЦД II типу. Безпосередню користь L-карнітину пов'язують зі збільшенням ступеня окиснення глюкози, що допомагає інсуліну виконувати його роботу. Отже, тіворель нормалізує обмінні процеси, стимулює клітинний енергообмін, усуває енергодефіцит, підвищує адаптаційні можливості організму, зменшує м'язову слабкість.

Мета дослідження – вивчити вплив тіворелю на вуглеводний обмін, параметри дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет II типу в коморбідності з деструктивно-запальними процесами у суглобах.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом було 69 хворих на ЦД II типу у коморбідному перебігу із ДОА, віком від 46 до 62 років, з яких було 28 чоловіків (40,6%) та 41 жінка (59,4%). Серед обстежених 40 хворих були мешканцями рівнинних районів і 29 хворих – районів з гірською місцевістю. У всіх пацієнтів, які включені у дослідження, клінічний перебіг ЦД характеризувався як середньої тяжкості з компенсованою (32 осіб) та субкомпенсованою (37 особи) формами хвороби. Тривалість гіперглікемії становила у середньому $5,7 \pm 1,1$ років. Діагностику ДОА проводили згідно з клінічними рекомендаціями Асоціації ревматологів України (Altman R. et al., 1991). В усіх хворих виявлено первинний поліостеоартроз, з яких у 16 хворих виявлено I рентгенологічну стадію за J. Kellgren і J. Lawrence (1957) та у 53 хворих – II стадію. Інтенсивність болю в суглобах оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), причому у більшості обстежених (42 особи – 60,9%) біль характеризувався як

помірний (4-6 балів), у 10 осіб – слабкий (до 3-х балів), у решти (17 осіб) – сильний (6,1-7,5 балів). Тривалість дегенеративно-запального процесу в суглобах в обстежених хворих від 3 до 12 років.

Пацієнти, які були під спостереженням, отримували пероральні цукрознижувальні засоби – монотерапія препаратами сульфонілсечовини чи бігуанідами, або комбінована терапія (при субкомпенсованому ЦД). Консервативне лікування ДОО включало медикаментозні засоби – нестероїдні протизапальні засоби, хондропротектори та фізіотерапевтичні методи. Для визначення ефективності цитопротектору тіворелю в лікуванні коморбідної патології суглобів та ЦД II типу всі хворі розподілені на дві групи – основну (37 осіб) та зіставлення (32 особи). Обидві групи рандомізовані за віком, тяжкістю клінічного перебігу, тривалістю хвороб та місцем проживання. В основній групі пацієнти додатково отримували тіворель у вигляді повільної внутрішньовенної інфузії по 100 мл щодня, протягом 10 діб. Обстеження хворих проводили в динаміці: до і після лікування (через 2 тижня).

Лабораторне дослідження включало вимірювання натщесерце рівня глюкози в капілярній крові за загальноприйнятою методикою. Показники дисфункції ендотелію вивчали за концентрацією ET-1 та NO у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням стандартних наборів реактивів фірми «Biomedica» (Австрія) та фірми R & D (США) відповідно.

Група контролю складалась із 20 здорових осіб з числа донорів, які мешкали у рівнинних (10 осіб) та гірських (10 осіб) районах Закарпатської області.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики для незв'язаних між собою спостережень за допомогою пакета програм Statistica 6.0. Розподіл практично всіх варіаційних рядів підпорядковувався критеріям нормальності, тому використовувався t-критерій Ст'юдента з визначенням достовірності відмінностей [6].

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих на ЦД II типу при коморбідному перебігу з ДОО рівень глюкози у крові становив у середньому: в основній групі – (5,3±0,4) ммоль/л та групі зіставлення – (5,1±0,6) ммоль/л (при нормі (4,4±0,8) ммоль/л; P=0,32XX). Необхідно відзначити, що серед обстежених в основній групі у 20 хворих (54,1%) ЦД II типу мав субкомпенсовану форму і рівень глікемії натще у них дорівнював (9,0±0,6) ммоль/л; у групі зіставлення у 17 пацієнтів (53,1%) діагностовано субкомпенсовану форму хвороби, і рівень глюкози у крові в них дорівнював (9,3±0,5) ммоль/л.

В результаті проведеного до початку лікування дослідження встановлено наявність дисфункції ендотелію у хворих на ЦД II типу у коморбідності з ДОО. До старту терапії у хворих обох груп відмічалось достовірне зниження вмісту NO у сироватці крові: в основній групі – в 1,40 рази (при

нормі 28,5±1,6 мкмоль/л; P<0,001) та в групі зіставлення – в 1,44 рази (P<0,001), дорівнюючи 20,4±1,0 мкмоль/л та 19,8±0,9 мкмоль/л відповідно. Причому найбільш істотне зменшення вмісту NO спостерігалось у хворих із субкомпенсованим ЦД II типу (в 1,59 рази; P<0,001). Рівень ET-1 у крові обстежених основної групи становив у середньому 8,4±0,4 пг/мл, що вище норми в 2,15 рази, у групі зіставлення – 8,1±0,4 пг/мл, що також вище норми в 2,08 рази (при нормі 3,9±0,3 пг/мл; P<0,001). Необхідно відзначити, що у 8 пацієнтів (21,6%) основної групи та 6 пацієнтів (18,8%) групи зіставлення вміст означеного маркера дисфункції ендотелію зростав майже втричі (P<0,001). Дані зміни свідчать про високий ступінь порушення функції ендотелію судин, причому у хворих з субкомпенсованою формою ЦД II типу ендотеліальна дисфункція більш виражена, що сприяє обтяженню хронічного патологічного процесу.

За період стаціонарного лікування у 73% хворих основної групи та у 43,8% пацієнтів групи зіставлення відзначалось поліпшення самопочуття, що проявлялось зменшенням вираженості загальної слабкості, сухості у роті, зникненням шкірного свербіжу. В основній групі пацієнти відмічали зменшення (до слабого) або повне зникнення больового синдрому у суглобах, особливо у спокої, та збільшення толерантності до фізичного навантаження (під час ходьби).

Після завершення лікування з використанням тіворелю, рівень глюкози у крові натщесерце був менше, ніж у пацієнтів, які лікувались загальноприйнятими засобами (4,6±0,2 ммоль/л проти 5,0±0,3 ммоль/л; P=0,27). При цьому рівень середньодобової глікемії у хворих основної групи не виходив за межі рекомендованих показників 6,8-10,0 ммоль/л при використанні меншої сумарної дози цукрознижувальних засобів. Водночас у більшості (21 особа – 65,6%) пацієнтів групи зіставлення рекомендований рівень глюкози у крові був високим, дорівнюючи у середньому 10,2±0,4 ммоль/л, хоча у решти – в межах рекомендованих показників.

Через два тижні терапії середньодобові показники глікемії були нижчими у порівнянні з початковими значеннями в обох групах обстежених. Однак більш виражена позитивна динаміка була встановлена в групі пацієнтів, які отримували тіворель – вірогідне зниження концентрації глюкози до рівня, близького до норми (4,4±0,3 ммоль/л), причому у 17 пацієнтів (45,9%) спостерігалась стійка нормоглікемія протягом усього дня (перед та після прийому їжі). У групі зіставлення покращання середньодобового рівня глюкози у крові було виявлено в 37,5% випадках, тоді як у більшості обстежених протягом доби глікемічний профіль крові залишався підвищеним у бік стійкої гіперглікемії. Так, при контрольному дослідженні (через 2 тижня) в основній групі встановлено зменшення рівня глюкози не лише натщесерце (4,1±0,2 ммоль/л), а й протягом трьох год. після їди – він досягав 5,7±0,4 ммоль/л, що зберігалось в межах післяаліментарної глікемії 5,0–11,0 ммоль/л.

Концентрація глюкози у крові хворих групи зіставлення після їди не поверталася до початкового значення, і при дослідженні через три год. дорівнювало в середньому $7,7 \pm 0,5$ ммоль/л, що вище аналогічного показника у хворих основної групи (в 1,35 рази; $P < 0,001$), однак не перевищувало післяаліментарну глікемію.

Необхідно відзначити, що при субкомпенсованій формі ЦД відновлення глікемічного профілю крові відмічалася в групі пацієнтів, які в комплексному лікуванні використовували тіворель. Так, в основній групі рівень глюкози у крові натще у середньому становив $7,8 \pm 0,6$ ммоль/л, а через три год. після їди $-8,9 \pm 0,8$ ммоль/л, тобто невірогідно відрізнявся від початкового рівню. У 11 пацієнтів (64,7%) із субкомпенсованою формою ЦД, які лікувалися загальноприйнятими засобами (група зіставлення), післяаліментарна динаміка концентрації глюкози більш повільна. При дослідженні рівень глікемії натщесерце дорівнював $9,2 \pm 0,4$ ммоль/л, а через три год. після їди $-10,8 \pm 0,6$ ммоль/л, тобто зберігалася гіперглікемія. Отже, включення в терапію тіворелю дозволило знизити медикаментозне навантаження на пацієнтів і зменшити курсову дозу цукрознижувальних препаратів.

Після завершення лікування з використанням тіворелю відмічалася покращання лабораторних параметрів, які характеризують функціональний стан ендотелію. Так, рівень ET-1 у сироватці крові зменшувався в 1,83 рази і дорівнював $4,6 \pm 0,3$ пг/мл ($P < 0,001$), хоча і залишався невірогідно вище норми (при нормі $3,9 \pm 0,3$ пг/мл; $P = 0,17$). Максимальний позитивний ефект від застосування тіворелю було виявлено щодо NO – його концентрація досягла нижньої межі норми ($25,7 \pm 0,8$ мкмоль/л, при нормі $28,5 \pm 1,6$ мкмоль/л; $P = 0,12$). У групі зіставлення, хворі якої лікувалися загальноприйнятими засобами, при повторному дослідженні рівні NO та ET-1 у крові статистично від початкових значень не відрізнялися. Рівень сироваткового ET-1 дорівнював у середньому $7,5 \pm 0,2$ пг/мл, що вище норми в 1,92 рази ($P < 0,001$) і менше вихідного показника в 1,08 рази ($P = 0,20$). Вміст сумарних метаболітів NO

у крові хворих групи зіставлення також зростав невірогідно і на момент повторного дослідження був у середньому $20,9 \pm 0,6$ мкмоль/л, тобто в 1,36 рази менше норми ($P < 0,001$).

Таким чином, виходячи з даних лабораторних досліджень тіворель нормалізує рівень маркерів ендотеліальної дисфункції (ET-1 та NO), які є одними з ланок патогенезу ЦД II типу, особливо при субкомпенсованій формі. Корекція дисфункції ендотелію, яка полягає, насамперед, у відновленні метаболізму NO, є перспективним напрямком лікування ЦД II типу. Використання препаратів, що містять L-аргінін, як доповнення до традиційної терапії, поліпшує функцію ендотелію судин і має захисну дію на судини.

Висновки

1. Відновлення судинної ланки патогенезу цукрового діабету II типу при коморбідному перебігу з деформуючим остеоартрозом є важливою задачею в терапії, особливо у пацієнтів із субкомпенсованою формою хвороби, коли наявність ендотеліальної дисфункції погіршує клінічний перебіг хронічної патології.

2. Застосування цукрознижувальних препаратів у комбінації із цитопротектором тіворелем позитивно впливає на вуглеводний обмін, особливо у хворих із субкомпенсованою формою ЦД II типу на фоні дегенеративно-запальних процесів у суглобах, що сприяло зменшенню сумарної дози цукрознижувальних препаратів у даній категорії хворих.

3. Комплексна терапія ЦД II типу у коморбідності з ДОО нормалізувала лабораторні показники ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1 та метаболітів оксиду азоту), що пов'язано із застосуванням донатору оксиду азоту – тіворелю, та сприяла покращанню самопочуття хворих, а також стабілізації патологічного процесу.

4. У подальших дослідженнях планується дослідити ефективність цитопротектору тіворелю як антиоксиданту у пацієнтів на ЦД II типу у коморбідності з ДОО.

Література

1. Власенко А. Остеоартроз: современное состояние проблемы / А. Власенко // *Врач.* – 2016. – № 10. – С. 2-7.
2. Зеленина Т.А. Метаболическая терапия диабетической полинейропатии ацетил-L-карнитином / Т.А. Зеленина, Н.Р. Габараева, А.Б. Земляной, Н.В. Ворохобина // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* – 2017. – №1. – С. 60-68.
3. Зяблицев С.В. Показники ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті 2-го типу як визначальні чинники розвитку ускладнень / С.В. Зяблицев, О.П. Чернобривцев, Д.С. Зяблицев // *Международ. Эндокринолог. журн.* – 2018. – №7. – Т. 14. – С. 661-667.
4. Ибрагимова Ш.И. Особенности течения сахарного диабета 2 типа у лиц пожилого и старческого возраста в разных климато-географических зонах / Ш.И. Ибрагимова, С.А. Абусуев // *Мед. вест. Север. Кавказа.* – 2011. – №1. – С. 63-64.
5. Кабалык М.А. Остеоартроз и коморбидность: распространённость и классификация / М.А. Кабалык, К.И. Сильванович, А.А. Халиман // *Молодой ученый.* – 2016. – № 10 (114). – С. 500-503.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – Киев:

Морион, 2002. – 160 с.

7. Полозова Л.Г. Терапия сахарного диабета 2-го типа: эффективность, доказанная временем / Л.Г. Полозова // *Международ. эндокринолог. журн.* – 2013. – №4 (52). – С. 57-62.

8. Тіворель: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 17.01.2018 р. наказом МОЗ України № 85.

9. Blum A. Vascular responsiveness in type 2 diabetes mellitus / A. Blum, D. Socea, R. Sirchan // *QJM.* – 2016. – Vol. 109(12). – P. 791-796.

10. Carrizzo A. The main determinants of diabetes mellitus vascular complications: endothelial dysfunction and platelet hyperaggregation / A. Carrizzo, C. Izzo, M. Olivetti [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19(10). – P. E2968.

11. L-аргінін-Дарниця: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 02.03.2017 р. наказом МОЗ України № 203.

12. Pi X. Emerging roles of vascular endothelium in metabolic homeostasis / X. Pi, L. Xie, C. Patterson // *Circ. Res.* – 2018. – Vol. 123(4). – P. 477-494.

Надійшла до редакції 12.12.2019

Є. Ф. Гузинець

СТАБІЛІЗАЦІЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ЦИТОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТИВОРЕЛЮ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДЕФОРМУЮЧИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, деформуючий остеоартроз, тіворель.

Використання тіворелю у складі комплексної терапії хворих на цукровий діабет II типу у коморбідності із деформуючим остеоартрозом продемонструвало позитивний вплив на вуглеводний обмін, особливо у пацієнтів із субкомпенсованою формою цукрового діабету, що сприяло зменшенню сумарної дози цукрознижувальних препаратів у даної категорії хворих. У пацієнтів відмічалось покращання самопочуття за рахунок зменшення загальної слабкості, сухості у роті, зникнення шкірного свербіжу, зменшення до незначного або повне зникнення больового синдрому у суглобах, особливо у спокої, та збільшення толерантності до фізичного навантаження. Також комплексна терапія нормалізувала лабораторні показники ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1 і метаболітів оксиду азоту) та допомагала стабілізації патологічного процесу.

Е. Ф. Гузинец

СТАБИЛИЗАЦИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ЦИТОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИВОРЕЛЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕФОРМИРУЮЩИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, деформирующий остеоартроз, тиворель.

Использование тивореля в составе комплексной терапии больных сахарным диабетом II типа в коморбидности с деформирующим остеоартрозом продемонстрировало положительное влияние на уг-

леводный обмен, особенно у лиц с субкомпенсированной формой сахарного диабета, что способствовало уменьшению суммарной дозы сахароснижающих препаратов у данной категории пациентов. У больных отмечалось улучшение самочувствия за счет уменьшения общей слабости, сухости во рту, снижения кожного зуда, понижения до незначительного или полного исчезновения болевого синдрома в суставах, особенно в покое, и увеличения толерантности к физической нагрузке. Также комплексная терапия нормализовала лабораторные показатели эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1 и метаболитов оксида азота) и способствовала стабилизации патологического процесса.

Huzynets E. F.

STABILIZATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND CYTOPROTECTIVE EFFICACY OF TIVOREL IN THE COMPLEX THERAPY OF DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH DEFORMING OSTEOARTHRITIS

Keywords: type II diabetes mellitus, deforming osteoarthritis, tivorel.

The use of tivorel in the complex therapy of patients with type II diabetes mellitus in comorbidity with deforming osteoarthritis demonstrated a positive effect on carbohydrate metabolism, especially in persons with subcompensated form of diabetes mellitus, which contributed to a decrease in the total dose of hypoglycemic medications in this category of patients. Patients showed improvement in well-being by reducing general weakness, dryness in the mouth, reducing itching of the skin, reducing to a slight or complete disappearance of pain in the joints, especially in rest, and increasing tolerance to physical activity. Beyond that, complex therapy normalized laboratory parameters of endothelial dysfunction (endothelin-1 and metabolites of the nitric oxide) and contributed to the stabilization of the pathological process.



DOI:10.33617/2522-9680-2019-4-15
УДК 616.72-002: 574.9

ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ ХЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ

- А. Л. Лоскутов, к. мед. н., асист. каф. соц. мед., орг. охор. здор. та поліклін. роб.
- ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

Хелікобактерна інфекція являє собою одну з найбільш поширених хронічних інфекцій людини. Інфікованість *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) серед дорослого населення в різних регіонах світу варіює від 30 до 50% [1, 15], в Україні – не менше 70% [1, 5]. У багатьох пацієнтів *H. pylori* може визначатися як симбіотичний і непатогенний мікроорганізм чи у більшості інфікованих викликає безсимптомний перебіг. У даний час активно досліджують патогенетичну роль інфекції *H. pylori* в розвитку екстрагастроуденальних захворювань. До недавнього часу вважалось, що гепатобіліарна система (ГБС) при хелікобактерній інфекції залишається інтактною. Встановлено, що *H. pylori* чутливий до агресивної

дії більшості жовчних кислот людини *in vitro*, зокрема, до дезоксихолевої і хенодезоксихолевої кислот [9, 13]. Однак *H. pylori* здатний адаптуватися до жовчних кислот *in vivo*, що було показано в дослідженнях, які встановили здатність мікроорганізму виживати у фекаліях [13, 14]. Іншими авторами [2] доведена наявність ДНК *H. pylori* в тканинах ГБС у людей, які страждають на найрізноманітніші захворювання печінки і жовчовивідних шляхів.

Науковий інтерес викликає роль бактерії *H. pylori* в розвитку не тільки захворювань системи травлення, але й цілої низки патологічних станів, зокрема в ураженні суглобів [4, 7]. Раніше остеоартроз (ОА) розглядався як