



М. Б. Щербиніна¹, Н. М. Паліброда², М. В. Патратій²,
О. В. Закревська³, Г. С. Короленко⁴

¹ Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпро

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці

³ Дніпровська міська поліклініка № 4

⁴ Дніпропетровська медична академія, Дніпро

Застосування препарату L-глутатіону для патогенетичного захисту шлунка та печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Мета — вивчити вплив «Гепавал» (L-глутатіону) на динаміку змін стану слизової оболонки шлунка після ерадикації *Helicobacter pylori* та перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. У відкритому порівняльному дослідженні взяли участь 84 пацієнтів з ЦД 2 типу (39 чоловіків та 45 жінок). Середній вік пацієнтів — $(53,8 \pm 7,6)$ року. Діагностику *H. pylori*-інфекції у кожного пацієнта здійснено двома методами (швидкий уреазний тест та визначення наявності антигену *H. pylori* в калі). Антигелікобактерну терапію проведено за 4-компонентною схемою протягом 2 тиж. Після цього методом випадкової вибірки пацієнтів було сформовано дві групи по 42 особи: основну із застосуванням «Гепавалу» по 2 капсули двічі на добу протягом 6 тиж на тлі базової терапії та групу порівняння, пацієнти якої отримували лише базову терапію. До лікування та після нього оцінювали дані езофагогастродуоденоскопії з морфологічним дослідженням гастробіоптатів фундального відділу (склад та ступінь інфільтрату слизової оболонки шлунка напівкількісним методом; сумарна об'ємна щільність мікроциркуляторного русла), сонографічні параметри печінки (розміри, ступінь стеатозу) та ступінь фіброзу печінки за даними RTE-еластографії, вміст печінкових ферментів.

Результати. В обох групах успішна ерадикація *H. pylori* сприяла зменшенню ендоскопічних ознак запалення, загोєнню виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, епітелізації ерозій гастродуоденальної зони, що супроводжувалось поліпшенням гістологічної картини слизової оболонки шлунка, а саме зменшенням ступеня активності гастриту. В основній групі на тлі прийому «Гепавалу» зафіксовано більш виражене поліпшення. В групі порівняння спостерігали більше випадків дисмоторики верхніх відділів та дефектів слизової оболонки гастродуоденальної зони. В обох групах відзначено достовірне ($p < 0,001$) зменшення запально-клітинної інфільтрації. Однак ці показники були достовірно кращими ($p < 0,05$) в основній групі, тоді як у групі порівняння після елімінації бактерії зберігалася виражена запальна інфільтрація шлункового епітелію, дистрофічні та некротичні зміни епітеліоцитів, що збігається з наявністю випадків множинних ерозій гастродуоденальної зони. Вияви атрофічних змін слизової оболонки тіла шлунка, кишкової метаплазії та стан мікроциркуляторного русла після лікування не змінилися. Зберігалася гепатомегалія, стеатоз 1—2-го ступеня, фіброзні зміни в діапазоні F0—F2. В основній групі відбулося достовірне зниження рівня печінкових ферментів до норми. У групі порівняння аналогічні показники мало відрізнялися від вихідних та достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися від показників в основній групі.

Висновки. «Гепавал» (L-глутатіон) сприяв швидшому відновленню природного стану шлунка та дванадцятипалої кишки протягом регресу гелікобактерного гастриту за даними ендоскопії та морфологічного дослідження. На тлі прийому препарату відбулась швидка нормалізація вмісту печінкових ферментів при НАСГ. «Гепавал» не спричиняв серйозних побічних ефектів, які б потребували відміни препарату, та добре переносився хворими. Додаткове включення в комплексну терапію пацієнтів з ЦД 2 типу «Гепавалу» (L-глутатіон) є патогенетично виправданим для усунення метаболічних порушень у слизовій оболонці гастродуоденальної зони та печінки.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатогепатит, «Гепавал», L-глутатіон, слизова оболонка гастродуоденальної зони.

Цукровий діабет (ЦД) — актуальна медико-соціальна проблема у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародної діабетичної федерації, у 2013 р. зареєстровано понад 382 млн хворих на ЦД, це 8,3 % населення планети віком від 20 до 79 років. За прогнозом до 2030 р. загальна кількість хворих може досягнути 438,4 млн. ЦД разом з атеросклерозом і раком вважають захворюваннями, які найчастіше призводять до інвалідизації населення та смерті [5]. При цьому на 2 тип припадає 90 % усіх випадків ЦД у світі. В Україні станом на 2013 р. кількість пацієнтів з ЦД становила понад 1,38 млн, але справжня захворюваність може бути в 2—3 рази більшою [7].

ЦД характеризується поліорганністю уражень та хронічними ускладненнями. Метаболічні зміни, які виникають при цьому, патогенетично пов'язані з оксидативним стресом, чий негативні вияви мають місце практично в усіх системах організму [16]. Під оксидативним стресом розуміють дисбаланс між окисними та відновними реакціями в клітинах у бік надлишкового утворення вільних радикалів, які є сильними окислювачами та пошкоджують життєво важливі молекули (ферменти, білки, фосфоліпіди мембран, нуклеїнові кислоти тощо) [14]. При цьому суттєвого вплива зазнає шлунково-кишковий тракт (ШКТ), особливо його верхні відділи та печінка, що додатково погіршує стан вуглеводного та ліпідного обміну.

Патогенетично обґрунтованим методом фармакотерапії для запобігання або корекції наслідків зазначених порушень є застосування антиоксидантів. Відомо, що антиоксидантом, який відіграє ключову роль у захисті будь-яких клітин від дії токсичних похідних кисню, є глутатіон. Система глутатіону містить власне глутатіон і три ферменти (глутатіонпероксидазу, глутатіонтрансферазу та глутатіонредуктазу), котрі діють як буферні антиоксидантні регулятори та стабілізатори окисного гомеостазу. Глутатіон наявний у всіх клітинах організму. Синтезується в печінці. За фізіологічних умов печінка забезпечує близько 90 % його пулу. При захворюваннях печінки швидко виникає глибокий дефіцит глутатіону, що призводить до деструктивних процесів у ній та інших відділах організму, тканини яких піддаються руйнівній оксидативній атаці [3].

Серед органів-мішеней при ЦД 2 типу печінка посідає одне з перших місць. Неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) в асоціації з абдоминально-вісцеральним ожирінням, периферичною інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією розглядають як печінко-

вий компонент метаболічного синдрому. Ця хвороба печінки також належить до класу вільнорадикальної патології. Оксидативний стрес при НАЖХП може набувати неконтрольованого характеру, спричиняти прогресуюче руйнування гепатоцитів, стимуляцію фіброгенезу, як наслідок, — зниження функціональної активності печінки та суттєве зменшення синтезу глутатіону.

Дефіцит природного глутатіону можна усунути шляхом перорального вживання синтетичного [8, 13]. Тому увагу дослідників та лікарів практичної медицини привертають препарати з властивостями підвищувати вміст глутатіону та активувати глутатіон-залежні реакції в організмі хворої людини. Одним з них є «Гепавал» (ТОВ «Валартін фарма»), який містить біологічно активний L-ізомер глутатіону. Ця сполука входить у європейську, японську та американську фармакопеї та використовується в медичній практиці понад 30 років. Сировину для виробництва «Гепавалу» постачає японська компанія Kyowa Hakko BIO CO, яка є світовим виробником субстанцій для фармацевтичної промисловості та вже понад 60 років займається впровадженням інноваційних технологій ферментації та синтезу.

З огляду на те, що печінка є основою антиоксидантного та дезінтоксикаційного захисту організму в цілому, «Гепавал» розглядають насамперед як гепатопротектор з механізмом, який ґрунтується на гальмуванні дії вільних радикалів, причому нейтралізація окисних радикалів відбувається відразу після їх утворення в клітинах. Окрім того, спостерігають потенціювання дії інших антиоксидантів, таких як вітаміни С, Е і селен. Це забезпечує захист гепатоцитів від ушкоджень, стимулює їх регенерацію та відновлення природного функціонування печінки та природного синтезу глутатіону [1, 2].

Оксидативний стрес є загальним патофізіологічним чинником. Отже, застосування «Гепавалу» доцільне при будь-яких захворюваннях та патологічних станах, при розвитку яких виникає оксидативний стрес. Глутатіон має ще кілька корисних терапевтичних ефектів, а саме: забезпечує оптимальне підтримання стану біомембран, є резервом цистеїну, бере участь у біосинтезі нуклеїнових кислот та лейкотрієнів, контролює запальні процеси, коригує функціонування Т-лімфоцитів, активує природні кілери (НК-клітини), забезпечує захист сульфгідрильних груп гемоглобіну та відновлення метгемоглобіну у функціонально активний гемоглобін [2].

При ЦД, окрім метаболічних порушень, може мати місце негативний вплив, спричинений інфікуванням людини *Helicobacter pylori*. Зокрема

на XXVII Міжнародній робочій зустрічі Європейської групи з вивчення *H. pylori* (12–13 вересня 2014 р., Рим) було обговорено зв'язки ЦД з цією інфекцією [6]. Зазначено, що хоча ерадикація бактерії не впливає на глікемічний профіль у хворих на ЦД, *H. pylori*-інфекція асоціюється з високим рівнем глікогемоглобіну при ЦД 2 типу в осіб віком понад 65 років та зниженням вмісту інсуліну в осіб віком до 45 років. Постульовано тісні взаємозв'язки *H. pylori* та НАЖХП. Також виявлено чітку асоціацію між наявністю *H. pylori* та ускладненнями ЦД, насамперед автономною полінейропатією, вияви якої мають універсальний характер. Одним з її виявів є діабетична гастропатія, яка виникає у 75–80 % осіб та супроводжується диспепсичними ознаками. Існує думка, що гастроінтестинальні симптоми при ЦД (нудота, блювання, тяжкість в епігастрії, здуття живота тощо) значною мірою залежать не лише від вагоінсулярної «денервації» шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), швидких змін концентрації глюкози в крові, а й від функціонального стану слизової оболонки верхніх відділів ШКТ. За сучасними поглядами, в таких пацієнтів доцільною є ерадикація бактерії *H. pylori*.

Мета дослідження — вивчити вплив препарату «Гепавал» (L-глутатіон) на динаміку змін стану слизової оболонки шлунка після ерадикації *H. pylori* та перебіг неалкогольного стеатогепатиту в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи

У відкритому порівняльному дослідженні взяли участь 84 пацієнти (45 жінок та 39 чоловіків) з ЦД 2 типу, які перебували на амбулаторному лікуванні. Вік пацієнтів — від 41 до 62 років, середній вік — $(53,8 \pm 7,6)$ року.

Критеріями залучення в дослідження були інфікованість *H. pylori*, наявність НАЖХП у стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), відсутність тяжкої супутньої патології інших органів і систем. Ретельно збирали дані анамнезу з урахуванням тривалості захворювання та особливостей його перебігу.

Усі пацієнти мали індекс маси тіла понад 25 кг/м^2 (надлишкова маса тіла), але не більше ніж $35,9 \text{ кг/м}^2$ (ожиріння другого ступеня). У всіх випадках зафіксовано підвищення активності печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ)) на тлі метаболічних порушень (абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність та/або дисліпідемія).

Стан верхніх відділів ШКТ вивчали за допомогою езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) та морфологічно. Першу ендоскопію проводили до

лікування, другу — через 6 тиж після закінчення курсу антигелікобактерної терапії, обидві — з біопсією з фундального відділу шлунка. Гістологічні препарати з гастробіоптатів фарбували гематоксиліном та еозином, толудіновим синім за загальноприйнятими методиками і за методом М. З. Слінченка (1964), який дає змогу виявити м'язовий, сполучнотканинний та судинний компоненти стінки шлунка.

Оцінку ступеня інфільтрату слизової оболонки шлунка здійснювали напівкількісним методом за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) згідно із Сіднейсько-Х'юстонською класифікацією [9]. Патологічні зміни реєстрували як сильні «+++» — 3 бали, середні «++» — 2 бали, слабкі «+» — 1 бал. Морфометрично визначали сумарну об'ємну щільність мікроциркуляторного русла (МЦР) слизової оболонки за рекомендаціями Г. Г. Автанділова (1990).

Діагностику *H. pylori*-інфекції у кожного пацієнта проводили двома методами (швидкий уреазний тест під час ендоскопії та визначення наявності антигену *H. pylori* в калі).

Антигелікобактерну терапію проведено за 4-компонентною схемою (інгібітор протонної помпи + вісмуту трикалію дицитрат + метронідазол + тетрациклін) згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу IV (Флоренція, 2010) як першу лінію терапії в осіб з ЦД.

Після курсу антигелікобактерної терапії методом випадкової вибірки пацієнтів було розподілено на дві порівнянні за гендерними та віковими ознаками групи по 42 осіб: основну із застосуванням «Гепавалу» по 2 капсули двічі на добу протягом 6 тиж на тлі базової терапії і групу порівняння, пацієнти якої отримували лише базову терапію. Прийом капсул «Гепавалу» (1 капсула містить 250 мг L-глутатіону) призначали незалежно від їди, цілими, не розламуючи та не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Базова терапія передбачала немедикаментозну (гіпокалорійну дієту, режим і фізичні вправи тривалістю не менше ніж 20 хв на добу) і медикаментозну (препарати, які пацієнти приймали постійно з приводу ЦД 2 типу, гіперліпідемії та/або артеріальної гіпертензії) терапію.

Усім пацієнтам було виконано ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини за стандартною методикою. Ступінь стеатозу печінки визначали згідно з такими ультразвуковими ознаками: 1-й ступінь — незначне підвищення ехогенності паренхіми печінки, звичайна візуалізація внутрішньопечінкових судин і діафрагми, 2-й ступінь — помірне дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, незначні

порушення візуалізації внутрішньопечінкових судин і діафрагми, 3-й ступінь — виражене підвищення ехогенності паренхіми печінки, візуалізація внутрішньопечінкових судин, діафрагми і задньої частини правої частки значно порушена або відсутня [12].

Ступінь фіброзу за показниками компресійної еластографії печінки встановлювали за шкалою Metavir: F1 — середнє значення 2,21 (діапазон 1,94–2,70), F2 — 2,69 (2,29–2,97), F3 — 3,42 (3,07–3,65), F4 — 4,66 (4,40–4,93) [11].

Безпечність терапії оцінювали за наявністю або відсутністю побічних ефектів.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено методами варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel. Достовірності різниці показників визначали за допомогою t-критерію Стюдента, при цьому розцінювали як достовірні при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За даними анамнезу, в загальній групі тривалість ЦД 2 типу становила від 2 до 15 років, у середньому в основній групі — $(7,3 \pm 1,9)$ року, в групі порівняння — $(9,1 \pm 2,3)$ року ($p > 0,05$).

За допомогою ЕГДС візуалізовано патологічні зміни стану верхніх відділів ШКТ (табл. 1).

За гістологічними ознаками в низці випадків мали місце вияви дизрегенераторних процесів епітелію у вигляді атрофії фундальних залоз, дисплазії та перебудови епітелію за кишковим типом. Атрофія залозистого апарату виявлялась у зменшенні кількості залоз, які відкриваються в ямку, а також у зменшенні загальної кількості клітин та перерозподілі співвідношення спеціалізованих клітин, які складають залозу. Дисплазії епітелію I та II ступеня виявлено у 25 (29,8 %) випадках, вияви хронічного атрофічного гастриту — у 31 (36,9 %), хронічного неатрофічного гастриту — у 53 (63,1 %).

Наявність запального інфільтрату слизової оболонки зафіксовано в усіх гастробіоптатах. Склад інфільтрату був переважно лімфоцитарно-

Таблиця 1. Патологічні зміни стану верхніх відділів травного каналу за ендоскопічною оцінкою у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу до лікування (n = 84)

Патологічний стан	Кількість
Езофагіт	34 (40,5 %)
Дуоденогастральний рефлюкс	38 (45,2 %)
Пептична виразка шлунка	8 (9,5 %)
Пептична виразка дванадцятипалої кишки	12 (14,3 %)
Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки	5 (5,95 %)
Поодинокі ерозії шлунка	3 (3,6 %)
Поодинокі ерозії дванадцятипалої кишки	6 (7,1 %)
Множинні ерозії шлунка	19 (22,6 %)
Множинні ерозії дванадцятипалої кишки	14 (16,7 %)
Множинні ерозії шлунка та дванадцятипалої кишки	20 (23,8 %)
Одиничний поліп шлунка	3 (3,6 %)

плазмоцитарним, проте в усіх випадках траплялася нейтрофільна інфільтрація. У 57 (67,9 %) з 84 пацієнтів вона була рясною. У 16 (19,05 %) випадках у складі інфільтрату переважали еозинофіли. Оцінку за ВАШ ступеня інфільтрації поліморфно-ядерними лейкоцитами та мононуклеарними клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунка наведено в табл. 2.

Відзначено суттєві зміни МЦР слизової оболонки шлунка — набряк та проліферацію ендотелію судин, плазматичне просочування їх стінки, формування добре виражених муфт з гладеньком'язових клітин у стінках венул, стаз крові, мікротромби у ланці відведення. Нерідко стінки дрібних артерій були потовщені з явищами гіалінозу та наявністю аневризматичних випинань.

У всіх пацієнтів було підтверджено наявність

Таблиця 2. Гістологічні зміни слизової оболонки фундального відділу шлунка за візуально-аналоговою шкалою протягом періоду спостереження, бали

Ступінь інфільтрації	Основна група (n = 40)		Група порівняння (n = 39)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Поліморфно-ядерні лейкоцити	$2,22 \pm 0,19$	$0,80 \pm 0,10^*$	$2,18 \pm 0,18$	$1,20 \pm 0,14^{**}$
Мононуклеарні клітини	$1,80 \pm 0,91$	$0,60 \pm 0,05^*$	$1,75 \pm 0,64$	$0,92 \pm 0,12^{**}$

Примітка. * Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,001$).

** Різниця щодо значення показника в основній групі після лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

H. pylori-інфекції, тому вони пройшли курс антигелікобактерної терапії. З них було сформовано дві групи. Пацієнти однієї групи додатково до базової терапії отримували «Гепавал». Після закінчення курсу «Гепавалу» в обох групах проведено повторні дослідження. Встановлено ерадикацію *H. pylori* у 29 (90,3 %) з 31 пацієнта з хронічним атрофічним гастритом та у 50 (94,3 %) з 53 осіб з хронічним гастритом без атрофії, без достовірних відмінностей між групами. Пацієнтів, які не відповіли на антигелікобактерну терапію, було вилучено з подальшого аналізу.

В обох групах успішна ерадикація *H. pylori* призвела до зменшення ендоскопічних ознак запалення, загоєння виразок шлунка та ДПК, епітелізації ерозій гастродуоденальної зони, що супроводжувалось поліпшенням гістологічної картини слизової оболонки шлунка, а саме зменшенням ступеня активності гастриту (див. табл. 2; табл. 3). В основній групі на тлі прийому «Гепавалу» зафіксовано вираженіше поліпшення зазначених показників. Так, за даними ендоскопії в основній групі встановлено незначну кількість випадків переважно порушень шлунка та ДПК моторного типу, в групі порівняння — як дисмоторику верхніх відділів, так і морфологічні дефекти слизової оболонки (2 пептичні виразки шлунка в стадії загоєння, 13 випадків множинних ерозій гастродуоденальної зони).

У слизовій оболонці тіла шлунка в пацієнтів обох груп відзначено достовірне ($p < 0,001$) зменшення запально-клітинної інфільтрації порівняно з показниками до лікування (див. табл. 2). Однак ці показники були достовірно кращі ($p < 0,05$) в основній групі на тлі застосування «Гепавалу». В обох групах до ерадикації *H. pylori* спостерігали виражену інфільтрацію нейтрофілами власної пластинки слизової оболонки та переважно ямкового епітелію. Після елімінації

бактерії в гастробіоптатах пацієнтів групи порівняння виявлено вираженішу запальну інфільтрацію, більше — в епітелії, ніж у власній пластинці, дистрофічні та навіть некротичні зміни епітеліоцитів, що збігалось з візуальними даними, отриманими при ЕГДС (випадки множинних ерозій гастродуоденальної зони).

Зміни МЦР до та після проведення лікування були ідентичними в усіх препаратах пацієнтів обох груп. Об'ємна щільність МЦР слизової оболонки до ерадикації *H. pylori* ($n = 84$) дорівнювала $(4,86 \pm 0,14) \cdot 10^9$ мкм³, після ерадикації бактерії ($n = 79$) — $(4,91 \pm 0,17) \cdot 10^9$ мкм³ ($p > 0,05$), що дає підставу вважати порушення МЦР стереотипними при ЦД 2 типу незалежно від наявності *H. pylori*. Це відповідає критеріям мікроангіопатії, яка є характерною для ЦД 2 типу. Вияви атрофічних змін слизової оболонки тіла шлунка, а також кишкова метаплазія практично не змінилися.

Отже, проведене антигелікобактерне лікування показало достатню ефективність. Проте відомо, що специфічне хронічне запалення слизової оболонки шлунка та ДПК зберігається деякий час, незважаючи на елімінацію збудника. У нормі нейтрофільна інфільтрація зникає лише через 1 міс після успішної ерадикації *H. pylori*-інфекції. Дещо пізніше зменшується кількість лімфоцитів і плазматичних клітин. Останніми піддаються редукції лімфоїдні фолікули власної пластинки: залози, розсунуті запальним інфільтратом, займають своє місце, зникає феномен «невизначеної атрофії». Ці процеси, розвиваючись асинхронно, відрізняються різною швидкістю редукції запалення. Повільніше за все ознаки хронічного запалення в слизовій оболонці шлунка зменшуються у хворих з атрофічним гастритом [4], який було діагностовано більше ніж у третини обстежених. При ЦД 2 типу цей стан виникає на тлі пригнічення імунного захисту та дисметаболічних процесів

Таблиця 3. Патологічні зміни стану верхніх відділів травного каналу за ендоскопічною оцінкою у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу після лікування

Патологічний стан	Основна група (n = 40)	Група порівняння (n = 39)
Езофагіт	7 (17,5 %)	15 (38,5 %)
Дуоденогастральний рефлюкс	8 (20 %)	18 (46,2 %)
Пептична виразка шлунка	—	2 (5,1 %) у стадії загоєння
Множинні ерозії шлунка	—	4 (10,3 %)
Множинні ерозії дванадцятипалої кишки	—	7 (17,9 %)
Множинні ерозії шлунка та дванадцятипалої кишки	—	2 (5,1 %)
Одиничний поліп шлунка	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)

з гіпоксією внаслідок розладів тканинної мікроциркуляції. Через те тривала персистенція запального інфільтрату, навіть при елімінації інфекту, означає збереження ризику ураження слизової оболонки шлунка та ДПК. Нейтрофільні лейкоцити інфільтрату виробляють активні форми кисню (оксидативний стрес), що загрожує прямим чи опосередкованим через цитокіни пошкодженням епітелію гастродуоденальної зони з утворенням ерозивно-виразкових роз'ярень.

Додаткове призначення «Гепавалу» дало змогу оптимізувати курс терапії. За отриманими результатами, препарат сприяв швидшому регресу запальної інфільтрації слизової оболонки шлунка та ДПК. Імовірно, це відбувається внаслідок реалізації декількох механізмів. Відомо, що зниження рівня глутатіону при ЦД 2 типу призводить до підвищення чутливості мітохондрій клітин епітелію гастродуоденальної зони до окисного стресу. За рахунок прийому «Гепавалу» усувається дефіцит природного L-глутатіону та відновлюється його гомеостатичний окисно-відновний цикл, спрямований на процеси антиоксидантного захисту (АОЗ).

Крім того, при ЦД 2 типу оксидативний стрес відіграє провідну роль в ініціації пошкодження ендотелію судин. До вільнорадикального окиснення найбільш схильні атерогенні ліпопротеїди низької щільності. Окиснені ліпопротеїди пошкоджують судинну стінку, спричиняють розвиток ендотеліальної дисфункції та порушення мікроциркуляції. Хоча в нашому дослідженні не було зафіксовано зміни щільності МЦР до та після лікування, вплив на поліпшення функціонування мікроциркуляторної ланки слизової оболонки шлунка та ДПК також може відігравати позитивну роль у цих процесах.

Патологічні зміни печінки при ЦД 2 типу добре відомі. В усіх пацієнтів встановлено наявність НАЖХП в стадії НАСГ. За даними УЗД гепатобіліарної системи, зареєстровано гепатомегалію і типові для стеатозу дифузні зміни печінки. Розмір печінки в середньому дорівнював ($207,3 \pm 23,3$) мм. Стеатоз печінки 1-го ступеня

виявлено в 48 (57,1 %) осіб, 2-го — у 36 (42,9 %). У 38 (45,24 %) пацієнтів спостерігали гіпофункцію жовчного міхура з холестерозом його стінок. При компресійній еластографії печінки, яку було проведено третині пацієнтів, зафіксовано фіброзні зміни в діапазоні F0—F2: F0 — у 5 (15,6 %) осіб, F1 — в 11 (34,4 %), F2 — у 16 (50 %). На жаль, сонологічні показники в обох групах не змінилися. Ймовірно, це зумовлено малим періодом дослідження.

В основній групі виявлено позитивну динаміку цитолітичного синдрому. Так, якщо до лікування вміст печінкових ферментів не відрізнявся у групах (табл. 4), то на тлі проведеної терапії в основній групі відбулося достовірне зниження їх значень до досягнення норми ($p < 0,01$), тоді як у групі порівняння ці показники мало відрізнялися від вихідних, але достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися від показників в основній групі. Це свідчить про те, що застосування «Гепавалу» сприяє зменшенню активності руйнівних процесів та відновленню функціональних можливостей печінки. Подібні результати отримано іншими авторами [2]. В цьому дослідженні одночасне вивчення рівня печінкових ферментів та сполук, притаманних для процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та АОЗ, показало, що вже за 2 тиж застосування «Гепавалу» в дозі 500 мг/добу при НАСГ вміст печінкових ферментів досяг норми у 65,3 % пацієнтів на тлі стабілізації процесів оксидативного стресу: достовірно знизився рівень первинних і вторинних продуктів ПОЛ та підвищення активності неферментної ланки АОЗ — жиророзчинних вітамінів А, Е, β -каротину. Результати численних клінічних досліджень також підтверджують терапевтичну ефективність застосування глутатіону як при хронічних захворюваннях печінки, так і за різної патології з метою поповнення його ендогенних концентрацій в організмі [10].

Не викликає сумніву важливість підтримки ендогенних антиоксидантних систем організму при різних захворюваннях (ЦД, інфекції, запалення, синдром ішемії-реперфузії тощо). Тому базове лікування пацієнтів з ЦД 2 типу необхід-

Таблиця 4. Динаміка вмісту печінкових ферментів під впливом лікування, МО/л

Фермент	Норма	Основна група (n = 40)		Група порівняння (n = 39)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АЛТ	< 40	92,8 $\pm$ 17,2	26,4 $\pm$ 8,22*	94,4 $\pm$ 14,8	78,1 $\pm$ 10,1 [#]
АСТ	< 40	64,5 $\pm$ 10,2	24,6 $\pm$ 8,4**	62,8,1 $\pm$ 12,4	56,4 $\pm$ 9,3 [#]

Примітка. Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$.

[#] Різниця щодо значення показника в основній групі після лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

но доповнювати фармакологічними засобами, здатними коригувати метаболічні розлади, зокрема з антиоксидантною дією. Наше дослідження показало ефективність «Гепавалу» (L-глутатіон), прийом якого дав змогу захистити клітини слизової оболонки гастродуоденальної зони від шкідливої дії продуктів запалення протягом регресу гелікобактерного гастриту [15] з більш швидким відновленням природного стану шлунка і ДПК за даними ендоскопії та морфологічного дослідження, а також швидкою нормалізацією вмісту печінкових ферментів при НАСГ.

Застосування «Гепавалу» (L-глутатіон) є доцільним, оскільки рівень глутатіону, доступного з їжі (м'ясо, овочі, фрукти), часто не відповідає ступеню глутатінової активності організму людини. Реакції окиснення глутатіону можуть випереджати його синтез, що обґрунтовує застосування екзогенного глутатіону як лікарського засобу з метою замісної терапії. Рекомендована добова доза — 250–500 мг (1–2 капсули на добу). Тривалість прийому з профілактичною метою — 1 міс, за потреби курс можна повторити. «Гепавал» (L-глутатіон) можна застосовувати у вищих дозах (1000 мг/добу), що продемонстровано у нашому дослідженні.

Пацієнти оцінили переносність препарату як добру. Під час спостереження та за результатами

лабораторно-інструментальних методів обстеження серйозних небажаних явищ в осіб, котрі приймали «Гепавал», не зареєстровано. У клінічних дослідженнях на тлі прийому глутатіону до 6 міс у дозі до 1000 мг/добу побічні ефекти також не виявлено.

Отже, включення до базової терапії «Гепавалу» (L-глутатіон) дало змогу досягти патогенетичної корекції метаболічних порушень та підвищити ефективність лікування пацієнтів з ЦД 2 типу.

Висновки

«Гепавал» (L-глутатіон) сприяв швидшому відновленню природного стану шлунка та дванадцятипалої кишки протягом регресу гелікобактерного гастриту за даними ендоскопії та морфологічного дослідження. На тлі прийому препарату відбулася швидка нормалізація вмісту печінкових ферментів при неалкогольному стеатогепатиті. «Гепавал» не спричиняв серйозних побічних ефектів, які б потребували відміни препарату, та добре переносився хворими.

Додаткове включення в комплексну терапію пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу «Гепавалу» (L-глутатіон) є патогенетично виправданим для усунення метаболічних порушень у слизовій оболонці гастродуоденальної зони та печінки.

Роботу виконано за підтримки ТОВ «Валартін фарма».

Участь авторів: концепція, дизайн дослідження та підготовка тексту — М.Щ.; збір та обробка матеріалу — Н.П., М.П., О.З., Г.К.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения // Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія: тематичний номер. — 2015. — № 1. — С. 222–238.
2. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Хронические заболевания печени и оксидативный стресс // Здоров'я України. Тематичний номер. — 2015 р. — № 2. — С. 42–43.
3. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // Успехи биологической химии. — 2014. — Т. 54. — С. 299–348.
4. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Течение хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* в постэрадикационном периоде // Экспер. и клин. фармакол. — 2007. — № 5. — С. 116–123.
5. Международная диабетическая федерация <http://www.diabetesatlas.com/downloads>
6. Ткач С.М., Левченко А.Р. XXVII Международная рабочая встреча Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* (12–13 сентября 2014 г., Рим) // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 5 (79). — С. 107–110.
7. Ткаченко В.І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003–2013 рр. // Ліки України. — 2014. — № 4 (21). — С. 55–59.
8. Allen J., Bradley R.D. Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers // J. Altern. Complement. Med. — 2011. — Vol. 17 (9). — P. 827–833.
9. Dixon M., Genta R., Yardley J. et al. Classification and grading of gastritis // Am. J. Surg. Pathol. — 1996. — Vol. 20. — P. 1161–1181.
10. Exner R., Wessner B., Manhart N., Roth E. Therapeutic potential of glutathione // Wien Klin. Wochenschr. — 2000. — Vol. 112. — P. 610–616.
11. Friedrich-Rust M., Ong M.F., Herrmann E. et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis // Am. J. Roentgenol. — 2007. — Vol. 188 (3). — P. 758–764.
12. Loria P., Lonardo A., Carulli L. et al. Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22 (2). — P. 31–36.
13. Richie J.P., Nichenametla S., Neidig W. et al. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione // Eur. J. Nutr. — 2015. — Vol. 54 (2). — P. 251–63.
14. Sies H. Oxidative stress: a conception redox biology and medicine // Redox Biol. — 2015. — Vol. 4. — P. 180–183.
15. Tulassay Z., Herszenyi L. Gastric mucosal defense and cytoprotection // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2010. — 24 (2). — P. 99–108.
16. Watson J.D. Type 2 diabetes as a redox disease // Lancet. — 2014. — Vol. 383 (9919). — P. 841–843.

М. Б. Щербинина¹, Н. М. Палиброда², М. В. Патратий²,
Е. В. Закревская³, А. С. Короленко⁴

¹ Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, Днепр

² Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

³ Днепропетровская городская поликлиника № 4

⁴ Днепропетровская медицинская академия, Днепр

Применение L-глутатиона для эффективной патогенетической защиты желудка и печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Цель — изучить влияние препарата «Гепавал» (L-глутатиона) на динамику изменений состояния слизистой оболочки желудка после эрадикации *Helicobacter pylori* и течение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. В открытом сравнительном исследовании приняли участие 84 пациента с СД 2 типа (39 мужчин и 45 женщин). Средний возраст пациентов — $(53,8 \pm 7,6)$ года. Диагностику *H. pylori*-инфекции у каждого пациента осуществляли двумя методами (быстрый уреазный тест и определение наличия антигена *H. pylori* в кале). Эрадикационную терапию проводили с использованием 4-компонентной схемы в течение 2 нед. После этого методом случайной выборки пациентов были сформированы две группы по 42 человека: основная, с применением «Гепавала» по 2 капс. 2 раза в сутки в течение 6 нед на фоне базовой терапии и группу сравнения, пациенты которой получали только базовую терапию. До лечения и после него оценивали данные эзофагогастродуоденоскопии с морфологическим исследованием гастробиоптатов фундального отдела (состав и степень инфильтрата слизистой оболочки желудка полуколичественным методом, суммарная объемная плотность микроциркуляторного русла), сонографические параметры печени (размеры, степень стеатоза) и степень фиброза печени по данным RTE-эластографии, показатели печеночных ферментов.

Результаты. В обеих группах успешная эрадикация *H. pylori* способствовала уменьшению эндоскопических признаков воспаления, заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки, эпителизации эрозий гастродуоденальной зоны, что сопровождалось улучшением гистологической картины слизистой оболочки желудка, а именно уменьшением степени активности гастрита. В основной группе на фоне приема «Гепавала» зафиксировано более выраженное улучшение. В группе сравнения наблюдали больше случаев дисморфологии верхних отделов и дефектов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. В обеих группах отмечено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение воспалительно-клеточной инфильтрации. Однако эти показатели были достоверно лучше ($p < 0,05$) в основной группе, тогда как в группе сравнения после элиминации бактерии сохранялась выраженная воспалительная инфильтрация желудочного эпителия, дистрофические и некротические изменения эпителиоцитов, что совпадает с наличием случаев множественных эрозий гастродуоденальной зоны. Проявления атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка, кишечная метаплазия и состояние микроциркуляторного русла до и после лечения не изменились. Выявлены гепатомегалия, стеатоз 1—2 ст., фиброзные изменения в диапазоне F0—F2. В основной группе произошло достоверное снижение содержания печеночных ферментов до нормы. В группе сравнения аналогичные показатели мало отличались от исходных и достоверно ($p < 0,05$) отличались от показателей в основной группе.

Выводы. «Гепавал» (L-глутатион) способствовал более быстрому восстановлению естественного состояния желудка и двенадцатиперстной кишки в течение регресса хеликобактерного гастрита по данным эндоскопии и морфологического исследования. На фоне приема препарата произошла быстрая нормализация показателей печеночных ферментов при НАСГ. «Гепавал» не вызывал серьезных побочных эффектов, требовавших отмены препарата, и хорошо переносился больными. Дополнительное включение в комплексную терапию пациентов с СД 2 типа «Гепавала» (L-глутатиона) является патогенетически оправданным для устранения метаболических нарушений в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны и печени.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, «Гепавал», L-глутатион, слизистая оболочка гастродуоденальной зоны

Usage of l-glutathione as an effective pathogenetic protection of stomach and liver in patients with diabetes mellitus type 2

Shcherbinina M. B., Palibroda N. M., Patratii M. V., Zakrevska A. V., Korolenko G. S.

Aims: To evaluate the influence of Hepaval (L-glutathione) on gastric mucosa state and course of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after *Helicobacter* (H.) pylori eradication in patients with diabetes mellitus (DM) type 2.

Materials and methods: This open comparative study included 84 patients with diabetes mellitus type 2 (39 men and 45 women) with a mean age of $53,8 \pm 7,6$ years. Rapid urease test and a stool antigen test were used to determine H. pylori infection in each patient. Quadruple therapy was administered for 14 days. After eradication therapy, 42 patients received Hepaval 2 caps. twice a day in addition to basic therapy (basic group 1) for six weeks, while 42 patients received only basic therapy (comparative group 2).

The upper endoscopy, morphological study of gastric biopsy specimens (semiquantitative evaluation of composition and degree of infiltration of gastric mucosa, the total volume density of the microvasculature); liver sonographic parameters (size, degree of steatosis) and the degree of liver fibrosis, according to RTE-elastography; liver enzymes were evaluated before and after the treatment period.

Results. In both groups, the successful eradication of H. pylori led to a reduction in endoscopic signs of inflammation, healing stomach and duodenal ulcers, epithelialization of gastroduodenal erosions, accompanied with improved histology of gastric mucosa, reduction of gastritis activity degree. However, the basic group 1, while taking Hepaval, recorded more significant improvement comparing with group 2, where dysmotility of upper gastrointestinal tract and gastroduodenal mucosal defects were marked.

In both groups, significant ($p < 0.001$) reduction in inflammatory cell infiltration was found. However, these marks were significantly better ($p < 0.05$) in basic group 1 patients. In the comparative group 2 more significant inflammatory infiltration of gastric mucosa, degenerative and necrotic changes in epithelial cells with the presence of multiple cases of gastroduodenal erosions after the elimination of the bacteria remained. The manifestations of atrophic changes of the stomach body mucosa, intestinal metaplasia, microvasculature condition, hepatomegaly, steatosis (1—2 degree), fibrosis (F0-F2) were not statistically different before and after treatment. At the same time, the normalization of transaminases was indicated in the basic group 1 after 6 week treatment with Hepaval. In the comparative group 2 serum aminotransferase levels were not statistically different at the end of treatment period and significantly ($p < 0.05$) different from group 1 patients.

Conclusions. Hepaval (L-glutathione) contributed to more rapid recovery of the natural state of gastroduodenal mucosa during resolution of gastritis induced by *Helicobacter pylori* according to endoscopy and morphological studies. Adding of Hepaval to the basic therapy led to fast normalization of liver enzymes in NASH. It was well tolerated, no serious side effects requiring discontinuation of the drug administration were noticed. Additional Hepaval (L-glutathione) inclusion to complex therapy of patients with type 2 diabetes is warranted to eliminate metabolic disorders in gastroduodenal mucosa and liver.

Key words: diabetes mellitus type 2, nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, Hepaval, L-glutathione, gastroduodenal mucosa

Контактна інформація

Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри клінічної лабораторної діагностики
E-mail: scherbinina@ua.fm

Стаття надійшла до редакції 2016 р.