

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАРУШЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ, СОЧЕТАННЫМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

А.В. Хабарова, Е.А. Римашевская, А.С. Помников, Б.Н. Труняков

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Луганск, Россия

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии имени В.М. Фролова

Научный руководитель – д.м.н., профессор Я.А. Соцкая

Резюме: у больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с сахарным диабетом 2-го типа, после завершения общепринятого лечения показатели системы глутатиона не достигли нормальных значений, что в клиническом плане характеризовалось нестойкой клинико-биохимической ремиссией заболевания.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, сахарный диабет, система глутатиона, патогенез.

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF GLUTATHIONE SYSTEM INDICATORS DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLESTERITIS COEXISTING WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

A.V. Khabarova, E.A. Rimashevskaya, A.S. Pomnikov, B.N. Trunyakov

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia

Department of Infectious Diseases and Epidemiology named after V.M. Frolov

Scientific supervisor – MD, Professor Ya.A. Sotskaya

Summary: glutathione system parameters did not normalize after completion of conventional treatment in patients with chronic non-calculus cholecystitis combined with diabetes type 2, that characterized by unstable clinical and biochemical remission of the disease.

Keywords: chronic non-calculus cholecystitis, diabetes mellitus, glutathione system, pathogenesis.

Введение. По данным медицинской статистики за последние десятилетия в России отмечается существенное увеличение заболеваемости хронической патологией гепатобилиарной системы (ГБС), в частности хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) [1, 2]. Настоящее время характеризуется также увеличением частоты возникновения болезней, связанных с нарушением обмена веществ и метаболического гомеостаза в целом, в частности сахарного диабета (СД) [3, 4]. Значительная распространенность СД, повышение частоты возникновения этого заболевания среди населения, развитие тяжелых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и даже летальным исходам, делает данную проблему очень актуальной для клинической практики [4]. Известно, что инсулиннезависимый СД или СД 2-го типа довольно часто сочетается с хронической патологией ГБС, в частности ХНХ, причем сочетание этих двух болезней нередко приобретает отягощающий характер [5]. Поэтому изучение особенностей патогенеза ХНХ, сочетанного с СД 2-го типа, важно не только в научно-теоретическом, но и также в практическом отношении [6].

Известно, что повреждающему действию свободных радикалов и перекисных соединений на клеточные и субклеточные биомембранны препятствует сложная многокомпонентная система антиоксидантной защиты (АОЗ). При этом одно из ведущих мест в регуляции антиоксидантной защиты в клетках занимает ферментативная редокс-система глутатиона [7]. Эта система обеспечивает детоксикацию перекисей, органических гидроперекисей, инактивацию свободных радикалов. При этом установлено, что глутатионовая противоперекисная система играет ведущую роль в обеспечении жизнедеятельности печеночных клеток [8]. В состав редокс - системы глутатиона (СГ) входят восстановленный глутатион (ВГ) и ферменты, которые обеспечивают регенерацию ВГ из окисленной формы глутатиона (ОГ), а именно глутатионпероксидаза (ГП),

глутатионредуктаза (ГР) и глутатионтрансфераза (ГТ). Известно, что ВГ поддерживает высокую активность тиолсодержащих ферментов и оказывает стабилизирующее влияние на состояние высокореакционных SH групп в мембранах эритроцитов [8]. Поэтому изучение показателей СГ при коморбидной патологии в виде ХНХ на фоне СД 2-го типа может быть важным при разработке рациональных подходов к лечению пациентов с такой сопряженной патологией.

Целью работы было оценка патогенетической значимости нарушений со стороны системы глутатиона у больных ХНХ, сочетанным с СД 2-го типа.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением было 72 пациента, которые страдали ХНХ на фоне СД 2-го типа, в возрасте от 35 до 54 лет, находившихся на обследовании и лечении в специализированном гастроэнтерологическом стационаре, из них было 25 (34,7%) пациентов мужского и 47 (65,3%) лиц женского пола. Диагноз хронической билиарной патологии в виде ХНХ был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации на основании данных анамнеза, клинического и инструментального (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, многофракционное дуоденальное зондирование) обследования, с обязательным учетом данных общепринятых биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени. Для исключения вирусного поражения печени было проведено исследование сыворотки крови обследованных на маркеры вирусных гепатитов (ВГ) - В, С и D с помощью ИФА. При наличии маркеров ВГ в крови эти больные были исключены из дальнейшего исследования.

Общепринятое лечение больных с наличием ХНХ на фоне СД 2-го типа включало спазмолитики, желчегонные, при необходимости - антибактериальные препараты, прокинетики. Лечение обследованных больных осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации. Терапия СД 2-го типа включала диету, назначение сахароснижающих препаратов, в отдельных случаях - инсулинотерапию в соответствии с назначениями консультанта - эндокринолога.

Общепринятые лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, изучение содержания глюкозы в крови. Для оценки функционального состояния печени изучались биохимические показатели с использованием унифицированных методов, а именно определение в крови уровня общего билирубина и его фракций (прямой и непрямой), активности сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ; содержания холестерина, липопротеидов в сыворотке крови, активности экскреторных ферментов – ЩФ и ГГТП; показателя тимоловой пробы. При этом функциональные пробы печени определялись в динамике лечения и оценивались в комплексе с клиническими данными. Кроме того, для реализации цели исследования у всех обследованных больных изучали содержание ВГ и ОГ в сыворотке крови с подсчетом коэффициента ВГ/ОГ и изучали активность специфичных ферментов: ГП, ГР, ГТ в гомогенате эритроцитов.

Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли на персональном компьютере Intel Pentium Core Duo с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2000, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований было установлено, что у больных ХНХ, сочетанным с СД 2-го типа, до начала проведения лечения уровень ВГ в крови был сниженным в среднем в 1,6 раза и составлял $0,62 \pm 0,03$ ммоль/л (при норме $1,0 \pm 0,04$ ммоль/л). Концентрация ОГ в этот период обследования была выше нормы в среднем в 3,5 раза и равнялась $0,57 \pm 0,02$ ммоль/л (при норме $0,16 \pm 0,02$ ммоль/л). Коэффициент соотношения ВГ / ОГ составлял на момент начала лечения $1,09 \pm 0,02$, что было в среднем в 5,7 раза ниже показателя нормы ($6,25 \pm 0,03$). Таким образом, установлено, что у больных с коморбидной патологией в виде ХНХ, сочетанного с СД 2-го типа, имеет место дисбаланс со стороны СГ, связанный со снижением содержания ВГ и одновременно увеличением уровня ОГ в сыворотке крови. Возможно, это связано с увеличением потребления ВГ во время нейтрализации свободных радикалов, которые образуются вследствие активации процессов липопероксидации, как это отмечается при возникновении оксидативного стресса у больных с патологией печени.

Во время исследования активности ферментов СГ в гомогенате эритроцитов обследованных больных было выявлено, что активность ГП до начала лечения была снижена в среднем в 1,3 раза относительно нормы ($156,2 \pm 4,3$ нмоль ГВ/мин \cdot г Нб) и составляла в среднем $118,5 \pm 4,4$ нмоль ГВ/мин \cdot г Нб. Активность ГР была снижена по сравнению с показателем нормы ($35,4 \pm 1,5$ мкмоль НАДФ2/мин \cdot г Нб) в среднем в 1,5 раза и равнялась до начала проведения лечения $23,6 \pm 1,4$ мкмоль НАДФ2/мин \cdot г Нб. Активность ГТ была ниже показателя нормы ($160,5 \pm 5,5$ нмоль ГВ/мин \cdot г Нб) в среднем в 1,4 раза и составляла $116,2 \pm 5,1$ нмоль ГВ/мин \cdot г Нб. Полученные данные свидетельствуют о вероятном уменьшении активности ферментов СГ у больных ХНХ, сочетанным с СД 2-го типа. Исходя из этого, можно считать, что сниженный уровень ВГ в крови обследованных больных с коморбидной патологией связан не только с повышенной потребностью этого метаболита для связывания продуктов липопероксидации и свободных радикалов, но также с уменьшением возможности к ресинтезу ВГ с ОГ вследствие уменьшения активности ферментов редокс-системы глутатиона.

При повторном биохимическом обследовании после завершения курса общепринятого лечения уровень ВГ после завершения лечения был ниже нормы в среднем в 1,2 раза и составлял $0,52 \pm 0,03$ ммоль/л, коэффициент ВГ/ОГ - в 2,2 раза и достигал $1,4 \pm 0,9$, концентрация ОГ в этот период обследования была выше нормы в 2,3 раза и равнялась ($0,37 \pm 0,02$) ммоль/л.

При повторном биохимическом обследовании после завершения общепринятого лечения у больных ХНХ, сочетанным с СД 2-го типа, была выявлена некоторая положительная динамика со стороны активности ферментов СГ, но полного восстановления их активности все же не происходило. Так, активность ГП составляла в этот период $132,8 \pm 4,2$ нмоль ГВ/мин \cdot г Нб, что было ниже показателя нормы в среднем в 1,2 раза, активность ГР равнялась $27,7 \pm 1,8$ мкмоль НАДФ2/мин \cdot г Нб, что было в 1,3 раза меньше показателя нормы, активность ГТ составляла $139,5 \pm 5,3$ нмоль ГВ/мин \cdot г Нб, что было в 1,2 раза меньше нормы. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности общепринятой терапии по восстановлению активности ферментов СГ у пациентов с ХНХ, сочетанным с СД 2-го типа.

В клиническом отношении сохранение нарушений со стороны СГ (снижение уровня ВГ, коэффициента ВГ/ОГ и уменьшение активности ферментов редокс-системы глутатиона), как правило, сопровождалось наличием симптоматики остаточных явлений обострения или неполной ремиссии ХНХ. Данные клинического и лабораторного обследования показывают, что большинство клинических симптомов исчезали или их интенсивность уменьшалась только через 3-4 недели от начала лечения, но у некоторых больных оставались жалобы на общую слабость, недомогание, снижение эмоционального тонуса, что в целом соответствовало астеническому синдрому; сохранялась субиктеричность склер, тяжесть в правом подреберье. У таких больных не наблюдалось также полной нормализации биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени (сохранялся повышенный уровень прямого билирубина, умеренно повышенная активность аминотрансфераз). Поскольку по полученным данным общепринятая терапия не обеспечивает полного восстановления функциональных возможностей СГ-сохраняется сниженным содержание ВГ в крови и активность ферментов редокс-системы глутатиона (ГТ, ГР, ГП), можно считать целесообразным в дальнейшем изучить перспективность включения в комплексную терапию пациентов ХНХ, сочетанным с СД 2-го типа, метаболически активных препаратов, обладающих антиоксидантным действием и способных нормализовать изученные показатели СГ.

Выходы

1. У больных ХНХ, сочетанным с СД 2-го типа до начала лечения обнаружен дисбаланс в системе глутатиона, а именно уровень ВГ в сыворотке крови был сниженным в среднем в 1,6 раза относительно нормальных значений этого показателя, концентрация ОГ была выше нормы в среднем в 3,5 раза, коэффициент ВГ/ОГ был ниже показателя нормы в среднем в 5,7 раза.

2. Установлено, что у пациентов с ХНХ, сочетанным с СД 2-го типа, наблюдалось снижение активности ферментов системы глутатиона, которые принимают участие в регенерации ВГ с ОГ, а именно активность ГП была уменьшена в среднем в 1,3 раза, ГР - в 1,5 раза и ГТ - в 1,4 раза, что свидетельствовало о функциональной недостаточности ферментативного звена редокс - системы глутатиона и, вследствие этого, уменьшение антиоксидантных свойств крови.

3. После завершения лечения с применением общепринятых препаратов у ряда больных с ХНХ, сочетанным с СД 2-го типа, оставались жалобы на общую слабость, недомогание, снижение эмоционального тонуса, сохранялась субклиническая склероз, тяжесть в правом подреберье. При проведении общепринятого лечения отмечалась положительная динамика биохимических показателей крови, характеризующих функциональное состояние печени (уровень билирубина, активность аминотрансфераз), однако у большинства обследованных не происходила их полная нормализация, что свидетельствовало о наличии неполной ремиссии болезни, которая была достигнута, у значительной части обследованных пациентов.

4. При повторном биохимическом обследовании после завершения общепринятого лечения у больных ХНХ, сочетанным с СД 2-го типа, несмотря на некоторую положительную динамику, не произошло полной нормализации показателей системы глутатиона и угнетения ферментов СГ, что свидетельствует о недостаточной эффективности только общепринятого лечения. Действительно, уровень ВГ после завершения лечения был ниже нормы в среднем в 1,2 раза, коэффициент ВГ/ОГ - в 2,2 раза, концентрация ОГ в этот период обследования была выше нормы в 2,3 раза; активность ГП и ГТ была снижена в среднем в 1,2 раза и активность ГР - в 1,3 раза относительно нормального уровня.

5. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что проведение лишь общепринятого лечения у больных ХНХ, сочетанным с СД 2-го типа, не обеспечивает полного восстановления функционального состояния системы глутатиона, что в клиническом плане нередко совпадает с состоянием неустойчивой ремиссии указанной коморбидной патологии.

6. В дальнейшем можно считать целесообразным провести исследование эффективности метаболически активных препаратов антиоксидантного действия, способных осуществлять восстановление функционального состояния СГ.

Список литературы

1. Хронический некалькулезный холецистит и ожирение: факторы риска, клинико - функциональные особенности / Л.В. Волевач, Л.В. Габбасова, А.Ш. Нафикова, Н.А. Демидова // Монография. Минздрав России, ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. Тамбов: из-во Юконф, 2022. – 82 с.
2. Козлова, Н.М. Болезни желчевыводящих путей: учебное пособие / Н.М. Козлова; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет». Иркутск: ИГМУ, 2020. – 76с.
3. Попыхова, Э.Б. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции / Э.Б. Попыхова, Т.В. Степанова, Д.Д. Лагутина // Проблемы Эндокринологии. – 2020. - № 66 (1). – С. 47-55.
4. Маев, И.В. Клинико-функциональные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта у больных сахарным диабетом 2-го типа / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Т. Дичева // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 10–14.
5. Хализова, К.А. Патология желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом в динамике лечения / К.А. Хализова, Н.А. Чеботарёва // Научный Лидер. - 2023. - №33 (131). URL: <https://scilead.ru/article/4894-patologiya-zhelchevivodyashchikh-putej-u-boleznye>
6. Волевач, Л.В. Личностно ориентированная образовательная программа у пациентов с желчевыводящей патологией / Л.В. Волевач // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. - № 162. – С. 79 – 83.
7. Hashemi-Soteh, M.B. Evaluation of glutathione S-transferase polymorphism in Iranian patients with type 2 diabetic microangiopathy / M.B. Hashemi-Soteh, A. Ahmadzadeh Amiri, M.R. Sheikh Rezaee // Egypt J Med Hum Genet. – 2020. - № 21. – P. 40 – 52.
8. Скребцова, Н.В. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГЛУТАТИОНА В ОРГАНИЗМЕ (ЛЕКЦИЯ) // Российские биомедицинские исследования. - 2024. - №2. – С. 86 – 92.