

УДК 616.36-003.826:616.379-008.64]:577.12

ДИСЛІПІДЕМІЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ В ПАТОГЕНЕЗІ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЇХНЬОЇ КОРЕКЦІЇ ГЛУТАРГІНОМ

О.С. Хухліна

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет, ліпіди крові, функції ендотелію, лептин, глутаргін.

Важливою проблемою в Україні сьогодні є цукровий діабет (ЦД) 2 типу, захворюваність на який за останні 2 роки зростає на 10% і становить у середньому 90—95% від захворюваності на ЦД у цілому [4]. Серед ускладнень ЦД 2 типу вагомим місцем посідають захворювання гепатобіліарної системи, виникнення яких дуже знижує якість життя хворих, сприяє швидкому розвитку декомпенсації вуглеводного обміну [4, 5]. Частота виникнення неалкогольного стеатозу печінки у хворих на ЦД становить, за даними різних авторів, від 24 до 88%, а неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) — від 7 до 35% [4, 5, 8, 9]. Захворювання печінки у хворих на ЦД 2 типу зумовлені низкою встановлених чинників (периферична інсулінорезистентність, гіперглікемія, глікування структурних білків мембран та гемоглобіну, гіперліпідемія, накопичення продуктів анаеробного гліколізу, ендотоксикоз, гепатотоксичність пероральних гіпоглікемічних засобів) [2, 3, 6, 9, 10] та низкою ще не встановленими причинами. Розлади процесів метаболізму вуглеводів та ліпідів у хворих на ЦД 2 типу зумовлені інсулінорезистентністю та гіперглікемією, сприяють розвитку хронічних уражень печінки [6, 7, 13], які морфологічно представлені жировою дистрофією, реактивним запаленням, розладами мікроциркуляції, а іноді циротичною перебудовою печінки [8, 11].

Отже, дослідження ймовірних чинників ризику та механізмів розвитку ускладнення ЦД неалкогольним стеатогепатитом, а також розроблення нових методів лікування та профілактики їхнього прогресування сьогодні безумовно, актуальні.

Мета — розробити спосіб лікування та профілактики прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу на підставі комплексного вивчення змін ліпідного спектра крові, інтенсивності процесів ліпопероксида-

ції, механізмів ендокринної регуляції ліпідного обміну та ендотеліальної дисфункції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 90 хворих на неалкогольний стеатогепатит, зокрема й 50 пацієнтів з НАСГ м'якої активності та 40 з НАСГ помірної активності віком від 37 до 63 років. У всіх хворих НАСГ перебігав на тлі субкомпенсованого ЦД 2 типу середньої тяжкості. Клініко-статистичне дослідження частоти виникнення НАСГ при ЦД 2 типу здійснено шляхом аналізу 1000 медичних карток стаціонарних хворих, які проходили лікування в Чернівецькому обласному ендокринологічному диспансері, Міському гастроентерологічному центрі ОКУ Лікарні швидкої медичної допомоги та гастроентерологічному відділенні Чернівецької обласної клінічної лікарні у 2002—2004 роках, даних річних звітів обласних гастроентерологів та ендокринологів за 2002—2004 роки, а також архівних результатів ультрасонографічного дослідження печінки хворих на ЦД 2 типу, які обстежувалися в Обласному діагностичному центрі. Діагноз встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, D, результатів ультразвукового та морфологічного дослідження печінки [3]. Хворих на хронічний гепатит вірусної та алкогольної етіології у дослідження не включали. Для порівняння результатів лікування сформовано дві групи пацієнтів з НАСГ, порівнювані за віком, статтю, активністю запалення печінки, ступенем компенсації вуглеводного обміну, тривалістю захворювання. І група (основна) — 30 осіб, що крім засобів традиційної базисної терапії (дієтичне харчування — стіл № 5/9, глібенкламід, дезінтоксикаційні засоби), як гепатопротектор приймали глутаргін (ФК «Здоров'я», Харків) по

50 мл (10 ампул) 4% розчину в/в крапельно в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу протягом 5 днів з переходом на таблетовану форму глутаргіну по 3 таблетки (750 мг) 3 рази на добу протягом 20 днів. II група (контрольна) — 30 осіб, яким проводили адекватну базисну та дезінтоксикаційну терапію з гепатопротектором есенціале Н по 5 мл в/в струминно протягом 5 днів з переходом на ентеральне вживання по 2 капсули 3 рази на добу 20 днів.

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у ній загальних ліпідів, загального холестеролу, тригліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та високої густини (ЛПВГ) за допомогою наборів фірми «Simko Ltd» (Львів). Інтенсивність процесів ПОЛ вивчали за вмістом в крові малонового альдегіду (МА) за Ю.А. Владимировим, О.І. Арчаковим (1972), ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ) — за І.А. Волчегорським та співавт. (1989) [1]. Ступінь компенсації вуглеводного обміну та інсулінорезистентності встановлювали за рівнем глікемії натще та постпрандіальної глікемії, рівнем інсуліну та С-пептиду в крові (DRG System), індексом ІР НОМА-ІР (S. Matthews et al., 1985) [4, 13]. Наявність ендотеліальної дисфункції оцінювали за вмістом у крові монооксиду нітрогену (NO) (з реактивом Гріса) та ендотеліну-1 (Peninsula). З метою оцінки гормональної регуляції ліпідного обміну вивчали вміст у крові лептину (DRG) за допомогою імуноферментного аналізу. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики, а також кореляційного аналізу з використанням критерію Z Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів проведеного дослідження вказує на те, що частота розвитку НАСГ у хворих на ЦД 2 типу становить у середньому 18,2%. Слід також зазначити, що у 6,8% хворих на ЦД 2 типу зареєстровано ознаки переходу НАСГ у цироз печінки, причому в 3% випадків виключено вірусну та алкогольну етіологію процесу.

Під час фізичного обстеження у 95% хворих на НАСГ виявили гепатомегалію, край печінки заокруглений. Збільшення селезінки спостерігалось у 22% випадків. Ультрасонографічне дослідження печінки обстежених хворих виявило достовірний ступінь гепатомегалії у 97% обстежених, середньозернисту трансформацію структури та неоднорідне ущільнення (гіперехогенність, «яскравість») паренхіми печінки внаслідок її дифузної жирової інфільтрації, а також істотний ступінь розвитку стеатозу печінки (значний відсоток дорсального затухання ехосигналу), що унеможливило доплерографію печінкових судин.

Морфологічне дослідження біоптатів печінки у хворих на НАСГ вказує на те, що встановлені гістологічні зміни об'єднують ознаки жирової дистрофії гепатоцитів, стеатонекрозу і запалення у часточках. У більшості випадків (61%) НАСГ виявлено

крупнокрапельний стеатоз, переважно у ділянці 3 (центролобулярно), який характеризується наявністю великих поодиноких ліпідних крапель, «пустих» вакуолей у цитоплазмі гепатоцитів зі зсувом ядра до периферії клітини. Досить часто спостерігали дрібнокрапельний стеатоз (39% випадків), при якому у гепатоцитах виявляється безліч дрібних ліпідних крапель, ядро розташовується в центрі клітини. Стеатоз змішаного типу класифікували як дрібнокрапельний, оскільки останній прогностично несприятливіший [8]. Нерідко встановлювали також гепатоцити у стані балонної дистрофії. З частотою 32% при НАСГ виявляли гіалінові тільця Меллорі. Крім жирової дистрофії гепатоцитів, НАСГ характеризувався наявністю фокальних центролобулярних некрозів. Запальний інфільтрат містив лімфоцити, мононуклеарні клітини, серед яких переважали нейтрофіли. Фіброз печінки супроводжувався раннім перичелюлярним («колагенізація, що повзе») та перивенулярним поширенням у зоні 3. Переважання м'яко та помірно виражених фіброзних змін зафіксовано в 58% випадків НАСГ м'якої активності та 72% випадків НАСГ помірної активності; виражених — у 12% хворих на НАСГ м'якої активності та 28% пацієнтів з НАСГ помірної активності. Цироз печінки встановлено у 6,8% пацієнтів.

87% хворих на НАСГ мали надмірну масу тіла. Так, індекс маси тіла (ІМТ) у середньому становив $(32,5 \pm 2,13)$ кг/м² при значенні показника у здорових $(25,1 \pm 1,65)$ кг/м². Стан гіперліпідемії (гіпертригліцеролемія та гіперхолестеролемія) був у 89% випадків НАСГ. Дисліпідемія в обстежених у цілому характеризувалася підвищенням вмісту загальних ліпідів у межах 35—40% від належних ($P < 0,05$), загального холестеролу — у межах 35—42% ($P < 0,05$), тригліцеролів — у межах 30—32% ($P < 0,05$), вмісту ЛПНГ у межах 49—55% ($P < 0,05$), зниження вмісту єдиного класу антиатерогенних ліпопротеїнів — ЛПВГ — у межах 32—35% від належних ($P < 0,05$) без достовірної міжгрупової різниці під час порівняння груп хворих на НАСГ із різним ступенем активності цитолітичного синдрому ($P > 0,05$).

Простежуючи ймовірні патогенетичні механізми впливу глутаргіну на процеси ліпідного обміну, ми дослідили вміст лептину в сироватці крові. Як гормон жирової тканини лептин регулює процеси анаболізму та катаболізму жиру в адіпоцитах та гепатоцитах, сприяє виходу вільних жирних кислот з жирових депо у системний кровообіг, підвищує ступінь ліпемії [14]. До лікування у хворих зареєстровано підвищений вміст лептину в крові у 3,8 разу ($P < 0,05$).

При НАСГ встановлено істотне достовірне збільшення показників вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові порівняно з аналогічними показниками в контролі. Так, вміст МА без ініціації у хворих на НАСГ із помірною активністю перевищував показник у контролі на 29,9% ($P < 0,05$) проти 24,3% ($P < 0,05$) у групі хворих на НАСГ із м'якою активністю запального процесу.

Аналогічні достовірні зміни спостерігалися при аналізі показників вмісту МА з ініціацією НАДФН₂ та аскорбатом ($P < 0,05$), вмісту ІПЗ ($P < 0,05$), ДК ($P < 0,05$), КСТ ($P < 0,05$) у хворих обох груп без достовірної міжгрупової різниці ($P > 0,05$). Зазначені результати свідчать про те, що дисліпідемія характеризується не лише фактичним зростанням вмісту в крові холестеролу ЛПНГ, загального холестеролу та тригліцеролів, а й зростанням вмісту найагресивніших, реакційноздатних окиснених ліпопротеїнів низької та дуже низької густини, які в подальшому становитимуть патоморфологічну основу стеатозу печінки.

Істотне порушення ліпідного обміну при НАСГ, що розвинувся на тлі ЦД 2 типу, супроводжувалося високим ступенем ендотеліальної дисфункції. Зокрема, встановлено значний дефіцит вмісту в крові універсального вазодилатора ендотеліального походження — монооксиду нітрогену (NO), що становив у хворих на НАСГ із м'якою активністю — 45,2% від норми ($P < 0,05$), у хворих на НАСГ помірної активності — 48,8% від належних ($P < 0,05$) поряд із достовірним підвищенням відносного вмісту ендотеліну-1 порівняно із показником ПЗО у 2,4 разу ($P < 0,05$) та 2,5 разу ($P < 0,05$) відповідно. Результати проведених досліджень свідчать про те, що дисліпідемія та ендотеліальна дисфункція сприяють розвитку НАСГ у пацієнтів з ЦД. Так, встановлено прямиї кореляційний зв'язок високої щільності між вмістом у крові тригліцеролів, індексом НОМА-IR та вмістом ендотеліну-1 ($r = 0,692$ ($P < 0,05$); $r = 0,724$ ($P < 0,05$) відповідно); вмістом холестеролу та ендотеліну-1 ($r = 0,743$ ($P < 0,05$)); вмістом ЛПНГ та ендотеліну-1 ($r = 0,725$ ($P < 0,05$)); зворотний кореляційний зв'язок між вмістом у крові NO та вмістом ЛПНГ ($r = -0,712$ ($P < 0,05$)) у обстежених. Проведені дослідження вказують на взаємозумовленість порушення процесів ліпідного та вуглеводного обміну, ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності у розвитку НАСГ при ЦД.

Можливими чинниками, що сприяють розвитку діабетичної дисліпідемії при ЦД 2 типу, є гіперінсулінемія, яка індукує синтез печінкою аполіпопротеїнів, та інсулінорезистентність, коли зростає активність ліпопротеїнапази, тобто ліполіз у адіпоцитах та вивільнення жирних кислот [14, 15]. Внаслідок збільшення транспорту жирних кислот до печінки активізується секреція ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ), багатих на тригліцероли. Інсулін також регулює активність транспортного білка, що переносить ефіри холестеролу, гормонозалежної ліпази і обмін жирів у жировій тканині та м'язах [15, 16].

Таким чином, у патогенезі НАСГ, що ускладнює перебіг ЦД 2 типу, істотну роль відіграють внутрішньо- та позаклітинний ліпідний, ліпопротеїновий та оксидантно-протиоксидантний дисбаланс із переважанням процесів пероксидації ліпопротеїнів низької густини крові, активне депонування тригліцеролів у гепатоцитах та ліпоцитах, що є патоморфологічною основою стеатозу печінки [12], а

також накопичення холестеролу в макрофагах із перетворенням їх на «пінисті» клітини, які є ключовою ланкою ендотеліальної дисфункції та подальшого сценарію атерогенезу. Важливу роль у патогенезі прогресування НАСГ відіграють процеси пероксидного окиснення структурних ліпідів мембран гепатоцитів та порушення функцій ендотелію із розвитком гіпоксії та ішемії печінкової тканини.

Аналізуючи показники ліпідного обміну в динаміці лікування хворих на НАСГ, слід вказати на потужні метаболічні властивості глутаргіну щодо корекції ліпідного дисбалансу. Попри те, що у II групі пацієнтів лікувальний комплекс включав потужний ліпотропний препарат (ессенціале Н), динамічні показники вмісту ліпідів крові у цій групі достовірно відрізнялися від показників після лікування у хворих основної групи ($P < 0,05$). Зокрема, вміст загального холестеролу у II групі знизився на 24,2% ($P < 0,05$), у I групі — на 33,7% ($P < 0,05$). Слід також зазначити, що в основній групі показники не лише нормалізувалися на 20-й день терапії, а й достовірно перевищують показники у контрольній групі ($P < 0,05$). Таким чином, глутаргін можна віднести до класу ліпотропних засобів ліпідкоригувальної, гіполіпідемічної дії. Доказом цього є достовірне зниження у крові в динаміці лікування глутаргіном основного класу атерогенних ліпопротеїнів — ЛПНГ на 47,8% ($P < 0,05$). На противагу цим даним у хворих групи контролю зміни вмісту в крові ЛПНГ були недостовірними, хоч і мали тенденцію до зниження ($P > 0,05$). Важливим аспектом фармакологічних властивостей глутаргіну є його достовірний вплив на корекцію вмісту тригліцеролів у крові, які власне становлять патогенетичну основу розвитку стеатозу печінки при цукровому діабеті [15]. Так, після лікування у хворих основної групи вміст тригліцеролів в крові знизився на 22,3% ($P < 0,05$), в той час, як у контрольній групі показники лише мали тенденцію до зниження ($P > 0,05$). Після лікування із включенням глутаргіну також нормалізувався вміст єдиного класу антиатерогенних ліпопротеїнів — ЛПВГ ($P < 0,05$), чого в групі контролю не спостерігалось ($P > 0,05$). Нами зареєстровано зростання вмісту ЛПВГ у хворих I групи на 28,6% ($P < 0,05$) порівняно з показником до лікування. Після нього глутаргіном у пацієнтів з НАСГ основної групи (I) вміст лептину достовірно знизився на 46,6% ($P < 0,05$), у групі контролю (II) — на 12,1% ($P > 0,05$). Таким чином, ми можемо передбачити, що саме через гальмівний вплив на секрецію лептину глутаргін нормалізує обмін ліпідів.

У динаміці лікування глутаргіном ІМТ в основній групі через 1 міс після лікування практично не відрізнявся від норми ($P > 0,05$), тоді як зміни в групі контролю були недостовірними. Ультрасонографічне дослідження печінки під час терапії (1 міс) хворих основної групи виявило достовірне зниження ступеня гепатомегалії, трансформацію середньозернистої структури паренхіми в дрібнозернисту та одноріднішу, а також істотне знижен-

ня ступеня стеатозу печінки (зменшення відсотка дорзального затухання ехосигналу) і поява можливості проведення доплерографії печінкових судин (транспечінково).

Із включенням до комплексу терапії глутаргіну у хворих на НАСГ встановлено суттєве зниження інтенсивності ПОЛ. Доказом протиоксидантної, мембраностабілізуючої дії глутаргіну є більш значне достовірне зменшення показників вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові пацієнтів основної групи порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. Так, уміст МА в еритроцитах хворих на НАСГ основної групи після лікування зменшився порівняно із показником до лікування на 20,7% ($P < 0,05$) проти 9,1% ($P > 0,05$) у контрольній групі. Однак істотніший вплив глутаргіну на процеси ПОЛ спостерігається при аналізі показника МА через 1 місяць після лікування. Так, нами зареєстровано достовірно вищий ступінь зниження вмісту МА в еритроцитах у хворих II групи — на 12,0% ($P < 0,05$), у I групі — на 27,0% ($P < 0,05$). Аналогічним чином змінювалися ІПЗ, ДК, КСТ при НАСГ. Встановлено істотніше зниження зазначених вище маркерів інтенсивності ліпопероксидації у пацієнтів основної групи порівняно із контрольними показниками ($P < 0,05$), причому відмінності після лікування в усіх групах спостереження достовірні ($P < 0,05$).

Важливим також є той факт, що проведене дослідження ефективності глутаргіну у хворих на НАСГ із ЦД 2 типу у віддалений термін, а саме, через 3 міс після виписки хворих із стаціонару, підтверджує достовірний сприятливий вплив препарату щодо стабільного гальмування процесів ліпопероксидації. Так, через 3 міс після лікування практично всі показники вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у хворих I групи спостереження не відрізняються від показників у здорових осіб ($P > 0,05$).

Встановлено потужні протиоксидантні властивості глутаргіну, зумовлені наявністю в молекулі глутамінової кислоти, яка є одним з інгредієнтів біосинтезу відновленого глутатіону (гамма-L-глутаміл-L-цистеїнглутатин), що є сильним агентом протиоксидантного захисту клітини [1]. Поповнення виснаженого пулу ВГ при НАСГ та ЦД шляхом введення субстратів та стимуляції його біосинтезу *de novo*, а також нормалізація активності глутатіонредуктази з метою повернення глутатіону в активний щодо кон'югації стан можливі в разі застосування глутаргіну.

Корекція оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, гіпер- та дисліпідемії у хворих на ЦД сприяла усуненню ендотеліальної дисфункції. Лікування із включенням глутаргіну пацієнтів основної групи призвело до стабільної (1 міс після терапії) нормалізації показника вмісту NO вже через 20 днів лікування, що дорівнювало 85,6% ($P < 0,05$). Показники

в групі контролю достовірно не змінювалися ($P > 0,05$). Патогенетичним підґрунтям цього феномену є те, що аргінін, який входить до складу глутаргіну, є основним джерелом біосинтезу монооксиду нітрогену в організмі, володіє вазодилатуючим, протиішемічним, антигіпоксантичним ефектами. Глутамінова кислота має протигіпоксанти, протиоксидантні, енергетонічні властивості. Оскільки діабетичне ураження ендотелію на тлі інсулінорезистентності призводить до зниження біосинтезу NO та дефіциту вазодилаторних субстанцій, що за умов дисліпідемії та порушення реологічних властивостей крові сприяє розвитку мікросудинних розладів та гіпоксії, які є чинниками ризику розвитку ішемічних та дистрофічних змін у гепатоцитах, трофічних розладів у багатьох органах та системах, стимуляція синтезу NO та поліпшення мікроциркуляції під впливом глутаргіну сприяє усуненню гіпоксії та ішемії як у гепатоцитах, так і в інших тканинах організму. Однак глутаргін сприяє не лише відновленню вазодилаторних функцій ендотелію, він також знижує потужність вазоконстрикторних впливів на ендотелій. Зокрема, в динаміці лікування глутаргіном було встановлено достовірно зменшення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові на 38,7% ($P < 0,05$). Таким чином, можна стверджувати, що глутаргін усуває вияви ендотеліальної дисфункції, чим запобігає розвитку діабетичних мікро- та макроангіопатій.

ВИСНОВКИ

Частота виникнення неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ЦД 2 типу переважає таку у популяції, що вказує на патогенетичну взаємозалежність розвитку НАСГ та метаболічних розладів при ЦД 2 типу. У механізмах прогресування неалкогольного стеатогепатиту за умов ЦД 2 типу значну роль відіграють порушення ліпідного обміну (гіперта дисліпідемія, гіпертригліцеролемія, гіперхолестеролемія ЛПНГ, зниження вмісту в крові ЛПВГ, підвищення вмісту в крові лептину), посилення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, істотна ендотеліальна дисфункція (дефіцит вазодилатуючих та надлишок вазоконстрикторних субстанцій). Глутаргін володіє достовірними ліпідкоригувальними, гіполіпідемічними властивостями, сприяє нормалізації ліпідного обміну, відновленню нормального ліпідного спектра крові, зменшенню ступеня стеатозу печінки, сприяє нормалізації інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів, усуває вияви ендотеліальної дисфункції.

Перспективно подальших наукових досліджень у цьому напрямку є вивчення ймовірної взаємозалежності між показниками ліпідного спектра крові, ендотеліальної дисфункції, системи коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу з показниками, що вказують на прогресування фіброзу печінки у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии // Под ред. Ю.А. Зозули.— К.: Чернобыльинтеринформ, 1997.— 257 с.
2. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека.— 2003.— № 10.— С. 31—39.
3. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии.— 2003.— № 3.— С. 2—7.
4. Ефимов А.С., Орленко В.Л., Соколова Л.К. Сахарный диабет и его осложнения // Журн. практического врача.— 2003.— № 2.— С. 34—40.
5. Пасиешвили Л.М., Бобро Л.Н., Шапкин Е.В. Варианты поражения гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом // Врачебная практика.— 2002.— № 1.— С. 36—38.
6. Перова Н.В., Метельская В.А. Решенные и нерешенные вопросы патогенеза метаболического синдрома // Гепатология.— 2003.— № 6.— С. 26—32.
7. Титов В.Н. Резистентность к инсулину как блокада рецепторного поглощения миоцитами насыщенных жирных кислот в форме триглицеридов // Клин. лаб. диагностика.— 2003.— № 11.— С. 3—9.
8. Фадеев Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія.— 2003.— № 3 (13).— С. 9—17.
9. Хворостінка В.М., Моїсенко Т.А. Патогенетичні аспекти уражень печінки у хворих на цукровий діабет // Врачебная практика.— 2002.— № 3.— С. 61—65.
10. Циммерман Я.С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты // Клин. медицина.— 2004.— № 7.— С. 9—15.
11. Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? // Gut.— 2002.— Vol. 50, N 5.— P. 585—588.
12. Diehl A.M. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2002.— Vol. 282, N 1.— P. G1—G5.
13. Fernandez-Real J.M., Broch M., Vendrell J., Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition // Diabetes Care.— 2003.— Vol. 26, N 5.— P. 1362—1368.
14. Festi D., Colecchia A., Sacco T. et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance // Obes. Rev.— 2004.— Vol. 5, N 1.— P. 27—42.
15. Goldberg I.J. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2001.— Vol. 86, N 3.— P. 965—971.
16. Krauss R.M. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care.— 2004.— Vol. 27, N 6.— P. 1496—1504.

**ДИСЛИПИДЕМИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ
В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА,
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ ГЛУТАРГИНОМ**

О.С. Хухлина

В статье изложены результаты исследования возможных патогенетических механизмов развития и прогрессирования неалкогольного стеатогепатита, который возник на фоне сахарного диабета 2 типа. В патогенезе неалкогольного стеатогепатита на фоне сахарного диабета 2 типа существенную роль играют нарушения липидного обмена (гипер- и дислипидемия, гипертриглицеролемиа, гиперхолестеролемиа липопротеинов низкой плотности, снижение содержания в крови липопротеинов высокой плотности, повышение содержания в крови лептина), усиление интенсивности перекисного окисления липидов, существенная эндотелиальная дисфункция (дефицит вазодилатирующих и избыток вазоконстрикторных субстанций). Глутаргин владеет достоверными липидкорректирующими, гиподислипидемическими свойствами, способствует нормализации липидного обмена, уменьшению степени стеатоза печени, интенсивности процессов перекисного окисления липидов, устраняет эндотелиальную дисфункцию.

**DISLIPIDEMIA AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATHOGENESIS
OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS,
NEW POSSIBILITIES OF THEIR CORRECTION WITH GLUTARGIN**

O.S. Khukhlina

The results of research of possible pathogenetic mechanisms of development and progression of nonalcoholic steatohepatitis, which arose up on a background of type 2 diabetes mellitus are expounded in the article. Nonalcoholic steatohepatitis was characterized by violations of lipid metabolism (hyper- and dislipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia of low density lipoproteins, decline of the blood levels of high density lipoproteins, increase of blood leptin), strengthening of the intensity of lipid peroxidation, substantial endothelial dysfunction (deficit of vasodilators and surplus of vasoconstrictors). Glutargin has reliable lipid correcting properties, reduces lipids blood levels, normalizes lipid metabolism, diminishes the degree of liver steatosis, the intensity of lipid peroxidation, removes the endothelial dysfunction.