

## РОЛЬ ГРЕЛИНА В ФОРМИРОВАНИИ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

*Проф. А. А. Опарин, проф. А. Г. Опарин, А. А. Кудрявцев*

**Харьковская медицинская академия последипломного образования**

*Изучена роль грелина в механизмах формирования коморбидного течения ГЭРБ и СД 2 типа у лиц молодого возраста с учетом окислительного стресса.*

*Обследовано четыре группы пациентов с ГЭРБ и СД 2 типа легкой и средней тяжести и изолированной ГЭРБ. Установлено, что у пациентов отмечалась нормализация гликемии с первых дней терапии. У больных всех групп снизилась интенсивность симптоматики ГЭРБ — изжоги, интенсивность диспепсических явлений.*

*Показано, что у больных с ГЭРБ и СД 2 типа отмечается выраженное изменение уровня грелина. Установлена корреляционная зависимость между степенью выраженности, особенностями симптоматики, изменением уровней грелина, супероксиддисмутазы и ТБК крови. Включение актовегина в схему лечения больных ГЭРБ и СД способствует сокращению периода обострения СД и ГЭРБ при одновременной нормализации уровня грелина, окислительного стресса.*

**Ключевые слова:** *грелин, актовегин, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет 2 типа, окислительный стресс, антиоксидантная защита.*

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) на сегодняшний день остается одной из наиболее актуальных проблем в современной гастроэнтерологии. Это обусловлено целым рядом причин. Распространенность заболевания достигает 25 % среди всех взрослых лиц, а также отмечается ярко выраженная тенденция к дальнейшему ее росту с темпом ежегодного прироста около 5 % [1, 4, 6, 10].

Возрастающая актуальность данной проблемы связана с клинической значимостью и широкой распространенностью заболевания во всем мире, которая составляет 40–60 % в странах Восточной Европы, причем у 45–80 % пациентов обнаруживается эзофагит [1, 8, 15, 16].

Последние десятилетия ГЭРБ стала одним из наиболее широко распространенных гастроэнтерологических заболеваний, оказывающих значимое клиническое влияние не только на качество жизни пациентов, но и на нагрузку терапевтов, врачей общей практики, эндоскопистов как за счёт роста обращаемости пациентов, увеличения количества диагностических, в том числе инвазивных процедур, так и из-за развития таких грозных осложнений, как эрозивный или

язвенный эзофагит, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода. За последние десятилетия ГЭРБ стала одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Изжога как основной симптом ГЭРБ беспокоит 61,7 % мужчин и 63,6 % женщин [2, 5, 10, 13].

Одной из наиболее часто сопутствующих ГЭРБ патологий является сахарный диабет (СД). Так, в том числе по данным суточной рН-метрии пищевода, ГЭРБ встречается у 18,8–45,6 % взрослых пациентов с СД 1 типа. При этом многие авторы указывают на бессимптомное течение ГЭРБ у большинства пациентов. В то же время у взрослых больных с СД определяется высокая доля (53,5–81,8 %) рефлюкс-эзофагита в общей структуре ГЭРБ [3, 7, 9, 14].

При этом ГЭРБ чаще встречается при СД 2 типа в сравнении с СД 1 типа (31,1 % по сравнению с 19,6 %), а кетоацидоз способствует этому развитию. Особенностью течения ГЭРБ у пациентов с СД является мало- или бессимптомный характер, объясняемый наличием нейропатии, которая приводит к снижению давления нижнего пищеводного сфинктера (гипергликемия увеличивает время «переходных расслаблений»),

уменьшению амплитуды и частоты перистальтических волн, возрастанию асинхронных и неэффективных волн пищеводных сокращений, запаздыванию желудочной секреции. Учитывая, что 80 % пациентов с СД 2 типа имеют избыточную массу тела, следует обратить внимание на то, что эта категория пациентов подвержена развитию частых эпизодов рефлюкса в сравнении с пациентами с нормальной массой тела [4, 6, 8].

В то же время исследования, изучавшие взаимосвязь СД и ГЭРБ, вызвали противоречивые данные. Часть исследований указывает на положительную связь между СД или метаболическим синдромом и ГЭРБ, в то время как в других публикациях сообщается об отсутствии связи между этими состояниями [3, 12, 15].

Сахарный диабет 2 типа у лиц молодого возраста существенно видоизменяет патогенез ГЭРБ, ее клиническое течение, а та, в свою очередь, влияет на течение патогенеза и клинической картины сахарного диабета, что, в свою очередь, отображается на лечении обоих заболеваний.

Изучение проблемы у пациентов молодого возраста особенно актуально, поскольку у них только начинает формироваться эта коморбидная патология. Использование современных методов комплексной диагностики, назначение адекватной и дифференцированной терапии значительно улучшают прогноз клинического течения заболеваний, способствует улучшению показателей качества жизни пациентов, что позволяет решить медицинскую и социальную составляющую этой проблемы.

Заслуживает внимания и тот факт, что на сегодняшний день большое количество вопросов, связанных с формированием этой коморбидной патологии, остается до конца не изученными и не раскрытыми. Это объясняет отсутствие совершенных способов диагностики и терапевтической тактики относительно таких пациентов, что требует дальнейшего изучения.

Немаловажным является факт того, что назначение пациентам таблетированных гипогликемических препаратов — производных сульфаниламочевина (амарил, глибенкламид), постпрандиальных регуляторов (метформин) провоцирует у них появление симптомов диспепсии, которые также являются одним из проявлений ГЭРБ [17, 18]. Одним из гормонов, которому в последние годы уделяется важное

место в нарушении метаболических показателей, является грелин.

Показано, что концентрация грелина снижается при различных метаболических процессах, в том числе при сахарном диабете 2 типа. Этот гормон играет важную роль в регуляции функций органов желудочно-кишечного тракта. На развитие постпрандиальной гипергликемии также влияет факт снижения концентрации грелина, что приводит к замедлению опорожнения желудка, что является одним из патогенетических звеньев развития ГЭРБ и СД 2 типа. Грелин также играет роль в метаболизме глюкозы и инсулина, поэтому изменение его уровня в крови негативно влияет на гликемический профиль пациентов, клиническое течение и тяжесть симптоматики СД 2 типа [7, 12].

Все эти факты значительно ухудшают показатели качества жизни пациентов с такой коморбидной патологией, что приводит к формированию у пациентов симптоматики тревожности, апатии, депрессии, а также нарушению сна и изменению аппетита и насыщения пациентов, что в свою очередь усугубляет течение как ГЭРБ, так и СД 2 типа, поэтому они требуют комплексного подхода к терапии обеих патологий.

Все вышеперечисленное подтверждает, что многие патогенетические механизмы формирования у одного пациента этой коморбидной патологии, в том числе и роль окислительного стресса и гормона насыщения — грелина, который занимает важное место в механизмах формирования как СД 2 типа, так и ГЭРБ, до конца остается не изученной и требует дальнейших исследований.

**Цель** работы — изучить роль грелина в механизмах формирования коморбидного течения ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа у лиц молодого возраста с учетом окислительного стресса.

Исходя из поставленной цели, нами были сформулированы задачи исследования:

Изучить особенности содержания грелина у больных с изолированной ГЭРБ и ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа.

Изучить корреляционную зависимость между уровнем содержания грелина, тяжестью течения ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа и особенностями окислительного стресса.

Изучить влияние актовегина на содержание грелина, клиническое течение ГЭРБ с СД 2 типа

у лиц молодого возраста и показатели окислительного стресса.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения результатов проведено исследование четырех групп пациентов, страдающих ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа легкой и средней тяжести и изолированной ГЭРБ.

Первая группа включала 21 пациента — 11 мужчин и 10 женщин в возрасте 19–42 года (средний возраст  $36,4 \pm 0,72$  лет), страдающих ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа, которые получали стандартную терапию — метформин. Доза рассчитывалась с учетом уровня гликемического профиля. Также лечение включало омепразол 20 мг 2 раза в сутки и актовегин 200 мг 2 раза в сутки.

Вторая группа включала 23 пациента — 11 мужчин и 12 женщин в возрасте 20–44 года (средний возраст  $35,3 \pm 0,84$  года), страдающих ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа, которые получали только стандартную терапию — метформин, доза которого рассчитывалась на основании показателей углеводного обмена и омепразол 20 мг 2 раза в сутки.

Третья группа включала 19 пациентов с изолированной ГЭРБ (10 мужчин и 9 женщин) в возрасте 18–40 лет (средний возраст  $34,3 \pm 0,59$  лет). Больные получали стандартную терапию — омепразол 20 мг 2 раза в сутки 1 мес. и актовегин 200 мг 2 раза в сутки.

Четвертая группа состояла из 23 пациентов с изолированной ГЭРБ (12 мужчин и 11 женщин), того же возраста 19–43 года (средний возраст  $33,7 \pm 0,64$  года), чье лечение включало омепразол 20 мг 2 раза в сутки в течение 1 мес.

Контрольная группа включала 20 практически здоровых лиц того же пола и возраста.

Все исследования проводились в соответствии с Хельсинской декларацией, процедуры были одобрены локальным этическим комитетом. У всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз СД 2 типа устанавливался в соответствии с современными критериями, предложенными экспертами ВООЗ и IDF (международной федерации диабета, 2016), включая определение гликемического профиля, а также изучение компенсации углеводного обмена по уровню гликозилированного гемоглобина HbA1c методом

аффинной хроматографии, согласно классификации МКБ-10.

Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно Монреальскому консенсусу (2006) с учетом клинической картины и данных фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), и классификации МКБ-10. При ФГДС у всех больных как первой, так и второй группы была выявлена отечность и гиперемия слизистой оболочки пищевода. То есть по полу, возрасту и клинической картине обе группы больных были однородными и практически не отличались друг от друга.

Критериями исключения пациентов из исследования были: наличие других заболеваний внутренних органов и нейроэндокринной системы, а также отказ больного от участия в исследовании.

За нормы были приняты средние показатели 20 здоровых лиц того же возраста и пола.

Продолжительность заболевания ГЭРБ в обеих группах не превышала 5 лет, тяжесть симптоматики была умеренной, признаков пищевода Баррета и атрофии слизистой оболочки пищевода и желудка при ФГДС обнаружено не было.

Программа обследования включала: определение степени компенсации углеводного обмена по уровню глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина HbA1c хроматографическим методом; уровень грелина определялся иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов (SOD1 ELISA SYSTEM производства фирмы LSbio — США); уровень окислительного стресса оценивался по уровню супероксиддисмутазы, определяемого иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов (SOD1 ELISA SYSTEM производства фирмы LSbio — США) и по диаметру чревного ствола и скорости кровотока в нем, поскольку защитная функция слизистой пищевода обеспечивается нормальной регенерацией эпителия при адекватном состоянии регионарного кровотока. Изучение регионарного кровотока проводилось при помощи ультразвукового исследования, выполняемого на аппарате ALOKA SSD-750 (производство Япония) и ULTIMA pro-30 (производство Украина).

Антиоксидантную защиту слизистого барьера по уровню тиобарбитуровой кислоты в сыворотке крови, которые оценивали по методу Л. И. Андреевой с использованием тест-набора

для определения перекисных липидов фирмы АГАТ (производство Россия).

О тяжести клинической симптоматики судили на основании проведения анкетирования по унифицированному опроснику GERD-HRQL.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Windows Statistica 6.0. Сопоставление показателей в группах проводили методом параметрической ( $t$  — критерий Стьюдента) статистики.

Взаимосвязь между показателями в группах оценивали с помощью корреляционного анализа Пирсона ( $r$  — коэффициент корреляции). Для всех видов анализа статистической значимости считали различия при  $p < 0,05$ .

Работа выполнена с соответствии с НИР кафедры терапии, ревматологии и клинической фармакологии ХМАПО: «Патогенетические механизмы формирования коморбидной патологии у студентов, страдающих ГЭРБ и их коррекция» (госрегистрация № 0110U002441).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании было установлено, что у пациентов, страдающих ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа, отмечалась нормализация показателей уровня гликемии с первых дней проведенной терапии. У больных всех групп снизилась интенсивность клинических проявлений ГЭРБ — изжоги и количество ее эпизодов, снизилась частота и интенсивность диспепсических явлений, в частности отрыжки.

Причем, у пациентов, которые дополнительно получали актовегин, сроки наступления выраженного облегчения состояния были короче на 1–3 дня и в среднем составили  $5,7 \pm 1,21$ , в то время как у пациентов, находившихся только на стандартной терапии, клиническая ремиссия наступала спустя  $8,3 \pm 1,64$  дня, что было статистически дольше ( $p < 0,5$ ), чем у больных первой группы.

Одновременно с этим установили, что на фоне проведения 4-недельного курса лечения у пациентов всех четырех групп увеличился уровень грелина и снизились показатели окислительного стресса. В частности, в группе пациентов с изолированным ГЭРБ, получавших дополнительно актовегин, показатели грелина увеличились в среднем с  $3,5$  нг/мл до  $4,7$  нг/мл и практически приблизились к показателям группы контроля ( $5,0$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ГЭРБ, не получавших актовегин, динамика роста грелина была

несколько ниже:  $3,6$  нг/мл до лечения и  $4,1$  нг/мл после.

У пациентов с ГЭРБ с сопутствующим сахарным диабетом, получавших актовегин, также отмечалась тенденция к росту грелина:  $1,2$  нг/мл до лечения и  $4,5$  нг/мл после лечения. При этом эта динамика была значительно лучше, чем у пациентов с ГЭРБ с сопутствующим сахарным диабетом, не получавших дополнительно актовегин —  $1,1$  нг/мл до лечения и  $3,4$  нг/мл после лечения.

У больных всех групп на фоне проведенного 4-недельного курса лечения уменьшились показатели тиобарбитуровой кислоты крови. В частности, в группе пациентов с изолированным ГЭРБ, получавших дополнительно актовегин, показатели тиобарбитуровой кислоты крови уменьшились в среднем с  $6,56$  мкмоль/л до  $2,5$  мкмоль/л и практически приблизились к показателям группы контроля ( $2,28 \pm 0,3$  мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ГЭРБ, не получавших актовегин, динамика снижения ТБК была несколько ниже:  $6,44$  до лечения и  $3,9$  после лечения.

У пациентов с ГЭРБ с сопутствующим сахарным диабетом, получавших актовегин, также отмечалась тенденция к снижению тиобарбитуровой кислоты крови:  $11,77$  мкмоль/л до лечения и  $3,4$  мкмоль/л после лечения. При этом эта динамика была значительно лучше, чем у пациентов с ГЭРБ с сопутствующим сахарным диабетом, не получавших дополнительно актовегин.

Также у больных всех групп на фоне проведенного 4-недельного курса лечения увеличились показатели супероксиддисмутазы крови: в группе пациентов с изолированной ГЭРБ, получавших дополнительно актовегин, показатели супероксиддисмутазы крови выросли в среднем с  $9,5$  нг/мл до  $13,1$  нг/мл и практически приблизились к показателям группы контроля ( $14,2 \pm 0,39$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ), что достоверно выше, чем в группе пациентов с изолированной ГЭРБ, не получавших дополнительную терапию.

У пациентов с ГЭРБ с сопутствующим сахарным диабетом, получавших актовегин, также отмечалась четкая тенденция к повышению супероксиддисмутазы:  $5,4$  нг/мл до лечения и  $13,3$  нг/мл после лечения, в то время как у пациентов с ГЭРБ с сопутствующим сахарным диабетом, не получавших актовегин, эти цифры были несколько ниже:  $5,7$  нг/мл до лечения и  $11,6$  нг/мл после лечения (табл. 1).

Таблиця 1

**Динамика средних показателей грелина, перекисного окисления липидов  
и антиоксидантной защиты у больных изолированной ГЭРБ и ГЭРБ  
с сопутствующим СД 2 типа до и после лечения**

Показатели	Лечебные группы больных с сопутствующей ГЭРБ					P
	1 группа, n=21	2 группа, n=23	3 группа, n=19	4 группа, n=23	Контроль, n=20	
Грелин до лечения, нг/мл	1,2	1,1	3,5	3,6	5,0	–
Грелин после лечения, нг/мл	4,5	3,4	4,7	4,1	–	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
Супероксиддисмутаза до лечения, нг/мл	5,4	5,7	9,5	9,8	14,2	–
Супероксиддисмутаза после лечения, нг/мл	13,3	10,6	13,8	11,7	–	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
ТБК-активный продукт до лечения, ммоль/л	11,77	11,34	6,56	6,44	2,28	–
ТБК-активный продукт после лечения, ммоль/л	3,4	4,9	2,5	3,9	–	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$

**Примечание:**  $p_1$  — степень достоверности разницы данных до и после лечения;  $p_2$  — степень достоверности разницы между данными больных первой группы после лечения и нормы;  $p_3$  — степень достоверности разницы между данными больных второй группы после лечения и нормой.

Также у пациентов увеличился диаметр чревного ствола, а также скорость кровотока в нем. Однако у пациентов первой группы, страдавших ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа, дополнительно получавших актовегин, диаметр чревного ствола увеличился и составил 0,89 см, а скорость кровотока в нем возросла с 7,32 до 12,02 см/с, в то время, как у пациентов второй группы, страдавших ГЭРБ с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, не получавших дополнительно актовегин, диаметр чревного ствола увеличился незначительно и составил 8,89 см, а скорость кровотока в нем составила 0,76 см/с после лечения.

У больных третьей группы с изолированной ГЭРБ, получавших дополнительно актовегин, динамика кровотока в чревном стволе была значительно лучше, и диаметр чревного ствола у них увеличился с 0,68 см до 0,74 см, а скорость кровотока у них в среднем увеличилась с 9,52 см/с до 10,76 см/с ( $p > 0,05$ ) и в сравнении с пациентами четвертой группы, не получавших дополнительно актовегин, результаты оказались достоверно лучше — у этих пациентов диаметр чревного

ствола увеличился с 0,67 до 0,69 см, а скорость кровотока в нем выросла с 8,22 см/с до 8,91 см/с. Однако в среднем эти показатели оставались после лечения ниже нормы ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

У больных всех групп на фоне проведенного 4-недельного курса лечения отмечалось достоверное снижение баллов по вопросам опросника GERD-HRQL, а также общей суммы баллов. Так, у группы больных изолированной ГЭРБ, получавших дополнительно актовегин, средний балл до лечения равнялся 15,54, что говорит о наличии типичной для ГЭРБ симптоматики, а после лечения — 1,38, что указывает на облегчение состояния пациентов и улучшение клинической картины. В группе пациентов с изолированной ГЭРБ без дополнительной терапии средний балл по шкале опросника GERD-Q опустился с 16,81 до 7,23. В группе пациентов с ГЭРБ с сопутствующим СД, получавших актовегин, также отмечалась положительная динамика на фоне проведенной терапии — 35,95 до лечения, что говорит о ярко выраженной клинической картине ГЭРБ, и 3,93 после лечения, что указывает

Таблиця 2

**Динамика средних показателей кровотока у больных изолированной ГЭРБ и ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа до и после лечения**

Показатели	Лечебные группы больных с сопутствующей ГЭРБ					P
	1 группа, n=23	2 группа, n=20	3 группа, n=18	4 группа, n=21	Контроль, n=20	
Диаметр чревного ствола до лечения, см	0,66	0,65	0,68	0,67	0,97 ± 0,35	–
Диаметр чревного ствола после лечения, см	0,91	0,78	0,75	0,68	–	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05
Скорость кровотока в чревном стволе до лечения, см/с	7,27	6,93	9,41	8,31	14,50 ± 0,82	–
Скорость кровотока в чревном стволе после лечения, см/с	12,19	9,01	10,83	9,02	–	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05

**Примечание:** p<sub>1</sub> — степень достоверности разницы данных до и после лечения; p<sub>2</sub> — степень достоверности разницы между данными больных первой группы после лечения и нормы; p<sub>3</sub> — степень достоверности разницы между данными больных второй группы после лечения и нормой.

Таблиця 3

**Динамика средних показателей клинической картины ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа по опроснику GERD-HRQL до и после лечения**

Показатели	Лечебные группы больных с сопутствующей ГЭРБ					P
	1 группа, n=21	2 группа, n=23	3 группа, n=19	4 группа, n=23	Контроль, n=20	
Общий балл до лечения	15,54	16,81	35,95	35,84	0,57	–
Общий балл после лечения	1,38	7,23	3,93	16,10	–	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05
Балл изжоги до лечения	10,3	10,52	15,95	20,06	0,43	–
Балл изжоги после лечения	0,70	4,04	1,88	6,71	–	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05
Балл проблем с глотанием до лечения	1,63	3,81	4,85	6,45	0,0	–
Балл проблем с глотанием после лечения	0,17	2,15	0,68	1,74	–	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05
Балл отрыжки до лечения	3,61	2,48	15,15	9,33	0,14	–
Балл отрыжки после лечения	0,51	1,04	1,37	7,65	–	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05

**Примечание:** p<sub>1</sub> — степень достоверности разницы данных до и после лечения; p<sub>2</sub> — степень достоверности разницы между данными больных первой группы после лечения и нормы; p<sub>3</sub> — степень достоверности разницы между данными больных второй группы после лечения и нормой.

на значительное улучшение состояния пациентов и клиники ГЭРБ. В группе пациентов с ГЭРБ с сопутствующим СД, которые не получали актовегин, отмечается менее выраженная динамика по опроснику GERD-Q, поскольку средний балл снизился с 35,84 до 16,1. Средний балл группы контроля составил 0,57, что говорит об отсутствии проявлений ГЭРБ (табл. 3).

Более того, у 3 пациентов группы, страдающих ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа, не получавших дополнительно актовегин, на фоне 4-недельного курса терапии периодически отмечалась незначительная гипергликемия, которая сопровождалась изжогой, отрыжкой кислым, тошнотой, чего не отмечалось у пациентов, которые получали дополнительную терапию. В группе пациентов, страдающих изолированной ГЭРБ, не получавших актовегин, у 4 пациентов отмечалась симптоматика периодической изжоги, тошноты и отрыжки кислым, чего не отмечалось в группе пациентов, дополнительно получавших актовегин.

Полученные данные подтверждаются исследованиями [3, 4, 9], однако у этих авторов не было изучено данных показателей среди лиц молодого возраста при коморбидном течении ГЭРБ и сахарного диабета 2 типа.

Данные о состоянии эндотелиальной дисфункции дополняют исследования авторов [2, 8, 11], однако нами была изучена регионарная гемодинамика у пациентов с коморбидным течением сахарного диабета 2 типа и ГЭРБ у лиц молодого возраста. Показано, что этот метод является более удобным и доступным для широкого применения и внедрения в практику.

Данные о роли взаимосвязи грелина и оксидативного стресса изучались [4, 13, 18], однако наши данные позволили уточнить взаимосвязь грелина с оксидативным стрессом при наличии коморбидного течения ГЭРБ с СД 2 типа у лиц молодого возраста.

Данные о роли грелина в механизмах формирования СД 2 типа изучались [6, 11, 17], однако в нашей статье показано влияние грелина на формирование коморбидного течения ГЭРБ и СД 2 типа у лиц молодого возраста.

В исследуемых работах [4, 12] изучались особенности динамики показателей окислительного стресса при изолированном течении ГЭРБ и сахарного диабета 2 типа, однако у этих авторов

не были изучены особенности показателей окислительного стресса при коморбидном течении этих заболеваний, которые мы уточнили в своем исследовании.

Работы Oparin, A. et al. [14, 15, 16] включали данные о тяжести клинических проявлений изолированной ГЭРБ, в то время как наша работа показала изучение тяжести клинических проявлений изолированной ГЭРБ и ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа у лиц молодого возраста.

Результаты свидетельствуют о том, что грелин играет важную роль в формировании коморбидного течения ГЭРБ и СД 2 типа у лиц молодого возраста, и изменение его уровня является одним из факторов, который значительно утяжеляет клиническое течение ГЭРБ и СД 2 типа.

Полученные данные указывают на то, что одновременно с нормализацией уровня грелина у пациентов в группах, страдающих СД 2 типа, отмечалась четкая тенденция к стабилизации гликемического профиля, что указывает на четкую связь между этим гормоном и клиническим течением сахарного диабета 2 типа.

Отмечалась выраженная положительная динамика клинического течения изолированной ГЭРБ, а также ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа на фоне нормализации показателей грелина крови. Эти данные позволяют утверждать, что грелин играет важную роль в патогенезе и клиническом течении этой коморбидной патологии.

Полученные в результате исследования данные говорят о том, что изменение уровня грелина и оксидативный стресс являются одним из пусковых механизмов формирования ГЭРБ и сопутствующего ей СД 2 типа у лиц молодого возраста. При этом он способствует утяжелению клинической картины каждого из заболеваний.

При повышении уровня грелина крови отмечается снижение показателей оксидативного стресса — уменьшение уровня тиобарбитуровой кислоты крови и повышение супероксиддисмутазы, а также увеличение диаметра чревного ствола и скорости кровотока в нем у всех групп больных. Причем, чем выше был уровень грелина, тем показатели оксидативного стресса были ниже, а при дополнительном назначении актовегина практически равнялись показателям группы контроля.

Результаты исследований говорят о том, что дополнительное включение актовегина в схему

лечения больных СД 2 типа с сопутствующей ГЭРБ оказывает положительное влияние на сокращение сроков наступления клинической ремиссии как СД 2 типа, так и сопутствующей ГЭРБ при одновременном повышении уровня антиоксидантной защиты слизистой пищевода (повышение уровня супероксиддисмутазы в крови, снижение уровня тиобарбитуровой кислоты в крови, увеличение диаметра чревного ствола и повышение в нем скорости кровотока), нормализации уровня грелина крови, что позволяет рекомендовать применять этот препарат при терапии СД с сопутствующей ГЭРБ не только для лечения СД, но и с целью вторичной профилактики осложнений СД и, прежде всего, ГЭРБ.

### ВЫВОДЫ

Показано, что у больных с ГЭРБ с сопутствующим СД 2 типа отмечается выраженные

изменение уровня грелина, достоверно более высокие не только с показателями контрольной группы, но и с больными с изолированной ГЭРБ.

Установлена тесная корреляционная зависимость между степенью выраженности, особенностями клинической картины, изменением уровней грелина, супероксиддисмутазы и тиобарбитуровой кислоты крови.

Включение актовегина в общую схему лечения больных ГЭРБ и СД *перспективно*, способствует достоверному сокращению периода обострения как СД, так и сопутствующей ГЭРБ при одновременной нормализации уровня грелина, окислительного стресса.

*Конфликта интересов нет.*

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Алимова И. Л., Костяков С. Е. Взаимосвязь вариабельности гликемии и кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. 2013. № 1. С. 43–47.
2. Журавлёва Л. В., Лахно О. В., Цивенко О. И. Лечение кислотозависимых заболеваний у пациентов с метаболическими нарушениями // Сучасна гастроентерологія. 2014. № 3 (77). С. 66–69.
3. Костицька І. О. Принципи корекції вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу з ознаками уповільнення моторики шлунка. // Ендокринологія. 2017. Т. 22. № 1. С. 25–30.
4. Ларингофарингеальный рефлюкс в гастроэнтерологической практике / Е. Ю. Плотникова и др. // Лечащий врач. 2014. №2. С. 61–65.
5. Луценко Л. А. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и мониторинге сахарного диабета // Здоров'я України. Жовтень 2014 р. № 20 (345). С. 44.
6. Нарушение моторики органов пищеварения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа / Кляритская И. Л. и др. // Крымский терапевтический журнал. 2015. № 2. С. 73–78.
7. Ткач С. М. Современные принципы ведения больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: обзор актуальных рекомендаций // Здоров'я України: гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія. 2016. № 3 (41). С. 20–22.
8. Фадеенко Г. Д., Гриднев А. Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь : пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность / Под ред. А. Н. Беловола. Киев : Здоровье Украины, 2014. 376 с.
9. Шестакова М. В., Чадова И. Е., Шестакова Е. А. Российское многоцентровое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Сахарный диабет. 2016. № 19(1). С. 24–29.
10. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital / Y. P. Moraes-Filho, T. Navarro-Rodriguez, J. N. Fisig et al. // Clinics (Sao Paulo). 2014. Vol. 64(8). P. 785–790.
11. Diabetes mellitus is an independent risk for gastroesophageal reflux disease among urban African Americans / Natalini J. et al. // Dis Esophagus. 2015. Vol. 28(5). P. 405–411.
12. Metformin use and the risk of esophageal cancer in Barrett esophagus / S. Agrawal et al. // South. Med. J. 2014. Vol. 107(12). 774–779.
13. Oparin A. A., Beziazychna N. V. Implementation mechanisms of psychosomatic disorders in gastroesophageal reflux disease with concomitant chronic obstructive pulmonary disease // Med. Jad. 2016. Vol. 46 (1–2). P. 125–132.
14. Oparin A., Vnukova A. The Role of Endothelial Dysfunction in the Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease Development in Patients with Ischemic Heart Disease // Acta Clinica Croatica. 2017. T. 56. №. 4. С. 635–640.

15. Oparin A. A., Oparin A. G., Kudriavtsev A. A. Role of oxidative stress in formation on mechanisms of gastroesophageal reflux disease in patients with diabetes mellitus type II and its correction // The New Armenian Medical Journal. 2018. Vol. 12. № 3. P. 66–71.

16. Oparin A., Korniienko D. Formation process of motor-evacuatory disorders in patients with gastroesophageal reflux disease and concomitant obesity // Gastroent Hepatol. 2017. № 71 (2). P. 145–149.

17. Peripheral neuropathy is an early complication of type 2 diabetes in adolescence / Z. Karabouta et al. // Pediatr. Diabet. 2014. Vol. 9. P. 110–114.

18. The natural history of gastroesophageal reflux symptoms in the community and its effects on survival: a longitudinal 10-year follow-up study / A. C. Ford et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2013. Vol. 37 (3). P. 323–331.

---

### РОЛЬ ГРЕЛІНУ У ФОРМУВАННІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

*Проф. О. А. Опарін, проф. А. Г. Опарін, А. А. Кудрявцев*

*Вивчено роль греліну в механізмах формування коморбідного перебігу ГЕРХ із ЦД 2 типу в осіб молодого віку з урахуванням окисного стресу.*

*Досліджено чотири групи пацієнтів, що страждають на ГЕРХ із ЦД 2 типу легкої і середньої тяжкості та ізолюваною ГЕРХ. Установлено, що в пацієнтів відзначалася нормалізація глікемії з перших днів терапії. У хворих усіх груп знизилася інтенсивність симптоматики ГЕРХ — печії, інтенсивності диспепсичних явищ.*

*У хворих на ГЕРХ із ЦД 2 типу відзначається виражена зміна рівня греліну. Встановлено кореляційний зв'язок між ступенем вираженості, особливостями симптоматики, зміною рівнів греліну, супероксиддисмутази і ТБК крові. Включення актовегіну в схему лікування хворих на ГЕРХ і СД сприяє скороченню періоду загострення як СД, так і ГЕРХ при одночасній нормалізації рівня греліну, окисного стресу.*

**Ключові слова:** *грелін, актовегін, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, цукровий діабет 2 типу, окиснювальний стрес, антиоксидантний захист.*