

УДК 616.33/34:616.379-008.64-085.275

МІКРОЦИРКУЛЯТОРНІ ЗМІНИ ТА ПРОЯВИ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІЗ ОЗНАКАМИ ДІАБЕТИЧНОЇ ГАСТРОПАТІЇ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ**Хухліна О.С., Нечіпай Ж.А.***Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, м. Чернівці*

РЕЗЮМЕ: вивчено ступінь вираженості ендотеліальної дисфункції у 60 хворих із діабетичною гастропатією в динаміці лікування ліпофлавоном та рабеміпідом. Встановлено вірогідне зниження вмісту у крові метаболітів монооксиду нітрогену, що знаходилося в кореляційній залежності з глікемією, швидкістю спорожнювання шлунка за даними ультразвукового дослідження. Після проведеного лікування ліпофлавоном та рабеміпідом стан ендотелію слизової оболонки шлунка суттєво покращився, про що свідчать ендоскопічні дані, нормалізація в сироватці крові монооксиду нітрогену та зменшення проявів функціональної диспепсії.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична гастропатія, ендотеліальна дисфункція

Вступ. На сьогоднішній день надзвичайно актуальною проблемою є профілактика та лікування судинних ускладнень цукрового діабету (ЦД) [2, 3]. ЦД порушує природні механізми захисту ендотелію, внаслідок чого порушується співвідношення між вазодилатуючими та вазоконстрикторними механізмами, активується згортаюча система та пригнічується фібриноліз, активується тромбоцитарна ланка гемостазу [5, 6]. Ендотелій бере участь у більшості гемостазіологічних реакцій, тому дисфункція ендотелію може проявлятися фібринолітичними порушеннями, що потребує вивчення сумарної (СФА), ферментативної (ФФА) та неферментативної (НФА) фібринолітичної активності, встановлення потенційної активності плазміногену (ПАП), рівня Хагеманзалежного фібринолізу (ХЗФ), показників коагуляції, зокрема, XIII фактора [4, 6].

Оптимізація способів лікування ендотеліальної дисфункції (ЕД) зумовлена недостатньо належною увагою до лікування мікросудинних розладів у хворих на ЦД та зростання ступеня гіпоксичних, ішемічних та дистрофічних змін за умов важкого ураження та порушення функцій ендотелію, що сприяє декомпенсації захворювання [1, 3].

Чільне місце серед ускладнень ЦД займають ураження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема діабетична гастропатія (ДГ) [4, 7]. Основою розвитку ДГ є дисметаболічні нейротрофічні зміни із розвитком "автоваготомії". Наслідком є функціональна диспепсія, розлади моторно-евакуаторної функції шлунка, порушення кровопостачання та розвиток дистрофічних змін слизової оболонки шлунка (СОНІ) [1, 7].

Доведено, що одним з патогенетичних механізмів розвитку ДГ є прогресування ЕД, що призводить до розвитку гіпоксії та порушення метаболізму СОШ [5, 6]. Провідним нейромедіатором нехолінергічної та неадренергічної нервової системи, яка поряд із симпатичною та парасимпатичною забезпечує іннервацію шлунка, є монооксид нітрогену (NO). Він забезпечує регуляцію тонузу піло-

ричного сфінктера (ПС), шлункового м'яза (ЩМ) та моторно-евакуаторну функцію шлунка у цілому [4, 7]. Мікроангіопатія судин шлунка відіграє важливу роль у патогенезі ДГ та, як наслідок, у розвитку ЕД за рахунок порушення структурно-функціональних властивостей ендотелію. Порушення синтезу ендотелієм NO, факторів згортаючої та протизгортаючої системи, зниження активності ендотеліальної NO-синтази та, в деяких випадках, підвищення індукцибельної NO-синтази (iNOS) призводить до розладів судинного тонузу та переважання вазоконстрикторних механізмів з розвитком моторно-евакуаторних розладів шлунка [4, 6].

Розлади генерації та метаболізму NO із накопиченням надмірної його кількості внаслідок істотної активації індукцибельної NO-синтази (iNOS) за умов декомпенсованого ЦД призводять, в одних випадках, до надмірної релаксації шлунка, відсутності адекватного запирального рефлексу ПС при надходженні їжі до шлунка та прискорення евакуації неперетравленої їжі в ДПК. Цей стан є причиною розвитку частих гіпоглікемічних станів, демпінг-подібного діарейного синдрому, мальдигестії та мальабсорбції, дуодено-гастрального рефлюксу із потраплянням у порожнину шлунка компонентів жовчі, розвитку ерозивного гастриту тощо. Цьому сприяють розлади мікроциркуляції та ЕД, характерні для ЦД будь-якого типу [3, 7].

В інших випадках істотна ЕД із дефіцитом генерації ендотелієм NO сприяє не лише розвитку вазоспастичних реакцій різних локалізацій, але і спазму ПС, що навпаки погіршує евакуацію з шлунка і сприяє розвитку відчуття дискомфорту та переповнення в епігастральній ділянці, хибного відчуття "швидкого насичення", спастичних реакцій тонкої та товстої кишки з формуванням обстипаційного синдрому тощо. При проведенні ендоскопічного дослідження СОШ переважають ураження за типом хронічного атрофічного гастриту з елементами кишкової метаплазії та розлади моторно-евакуаторної функції шлунка, із наявністю

стійкого пілороспазму та вповільненням швидкості спорожнювання шлунка (ШСШ) [1, 4].

Мета дослідження: розробити спосіб лікування ЕД у хворих на ДГ шляхом вивчення впливу ліпофлаону та ребаміпіду на усунення факторів ризику та відновлення функцій ендотелію.

Матеріали та методи. Обстежено 60 хворих на ЦД типу 1 та 2, середньої тяжкості, субкомпенсований, віком від 37 до 63 років. Хворі були розподілені на дві групи. У хворих 1-ї групи (30 осіб) була встановлена ДГ на тлі ЦД 1 та 2 типів (1 група). Групу порівняння (2 група) склали 30 хворих на ЦД типу 1 та 2 без ознак ДГ. Діагноз ДГ встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, ендоскопічних, патогістологічних даних, визначення контамінації *H.pylori*, результатів ультразвукового дослідження швидкості евакуації шлункового вмісту. Розподіл на групи здійснювали згідно з принципом рандомізації: репрезентативність груп із однорідністю за віком (χ^2 між 1 та 2 групами – 0,003 ($p=0,959$)), статтю (χ^2 між 1 та 2 групами – 0,357 ($p=0,612$)), ступенем компенсації ЦД (χ^2 – 0,391 ($p=0,735$)). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб (ПЗО).

Функціональний стан ендотелію досліджували за концентрацією стабільних метаболітів NO-нітратів та нітритів (з реактивом Гріса), активністю індукцибельної NO-синтази (iNOS) в сироватці крові. Також вивчали антикоагулянтну та фібринолітичну активність ендотелію. Потенційну активність плазміногену (ПАП), активність антитром-

біну III (АТ III), сумарну фібринолітичну активність (СФА), неферментативну (НФА) та ферментативну фібринолітичну активність (ФФА) вивчали з використанням стандартних наборів “Даниш ЛТД” (м. Львів). У комплексну терапію хворих 1-ї групи включали засоби для корекції глікемічного профілю крові: метформін у таблетках по 500 мг 2 рази на день. За випадковою ознакою 1 група була розділена на дві підгрупи: 1А (15 осіб), яка отримувала ліпофлаон (лецитин 550 мг, кверцетин 15 мг), розчинений у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, №10 та ребаміпід у таблетках по 100 мг 3 рази на день упродовж 14 днів, та 1В (15 осіб), яка отримувала вітамін В6 5%, 2 мл упродовж 14 днів.

Результати дослідження та їх обговорення: Хворі 1-ї групи висловлювали скарги на відчуття переповнення, дискомфорту, іноді болю в епігастральній ділянці навіть після вживання невеликої кількості їжі, зниження апетиту, нудоту, відрижку повітрям або вжитою їжею, виникнення відчуття голоду через 2,5-3 години після вживання їжі (достатньої за кількістю та калорійністю). У 96% обстежених хворих на ДГ (1-ї група) була встановлена наявність ЕД за зниженням протизгортальної активності ендотелію (зниження активності АТ III в сироватці крові на 24-26% у порівнянні з ПЗО, $p<0,05$), зниженням фібринолітичної активності ендотелію (за зниженням ПАП на 23-24% ($p<0,05$), СФА – у межах 19-22% ($p<0,05$), ФФА – у межах 29-30% ($p<0,05$)) (табл. 1).

Таблиця 1

Показник функції ендотелію у хворих на цукровий діабет із супровідною діабетичною гастропатією (1-ша група) та без неї (2-га група) ($M\pm\sigma$) до лікування

Показники	ПЗО, n=20	Група 1, n=30	Група 2, n=30
NO, мкмоль/л	14,57 ± 1,475	9,62 ± 0,548*	11,51 ± 0,632*/**
iNOS, нмоль/годхл	0,51 ± 1,578	1,19 ± 1,563*	1,07 ± 1,343*/**
Активність АТ III, %	95,50 ± 2,014	86,10 ± 7,387*	79,10 ± 6,287*/**
СФА, Е440/мл/год/.	1,68 ± 0,022	1,47 ± 0,041*	1,56 ± 0,031*/**
НФА, Е440/мл/год/.	0,48 ± 0,018	0,66 ± 0,040*	0,58 ± 0,037*/**
ФФА, Е440/мл/год/.	1,20 ± 0,025	0,81 ± 0,007*	0,93 ± 0,056*/**
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	19,4 ± 0,08	30,5 ± 2,30*	28,5 ± 2,12*/**
XIII фактор, %	99,90 ± 3,446	76,50 ± 4,812*	87,50 ± 3,412*/**
ПАП, хв	15,3 ± 0,26	17,2 ± 0,41*	16,4 ± 0,21*/**

Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p<0,05$);

** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 2-ї групи ($p<0,05$).

У 87% обстежених хворих 1 групи спостерігалася вірогідне зниження NO у 1,5 разу у порівнянні з показниками ПЗО ($p<0,05$), підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну та рівня глюкози сироватки крові у 1,2 та 2 рази відповідно ($p<0,05$). При проведенні ультразвукового дослідження шлунка спостерігалася вповільнення ШСШ у 45% випадків ($p=30$) та різке уповільнення ШСШ у 11% випадків.

У 13% обстежених хворих 1 групи спостерігалася спрага, нудота, блювання, діарейний синдром, що свідчить про декомпенсацію ЕД, також спостерігалася вірогідне підвищення NO та iNOS в сироватці крові у 0,8 та 1,3 разу відповідно у порівнянні з показниками ПЗО ($p<0,05$). Показник NO у 13% обстежених хворих на ДГ знаходився в прямій кореляційній залежності з iNOS ($r = -0,56$;

$r = -0,67$; $p < 0,05$). При проведенні ультразвукового дослідження шлунка спостерігалось пришвидшення ШСШ у 35% випадків ($n=30$).

У 97% обстежених хворих 1 групи спостерігалось вірогідне підвищення INOS в сироватці крові у 1,7 разу у порівнянні з показниками ПЗО ($p < 0,05$).

Показник NO знаходився в зворотній кореляційній залежності до глюкози сироватки крові та глікозильованого гемоглобіну ($r = -0,65$; $r = -0,78$;

$p < 0,05$) та прямій кореляційній залежності до ШСШ ($r = 0,58$, $p < 0,05$).

При аналізі показників у динаміці лікування у 88% хворих 1А групи зменшилися прояви ДГ: покращився апетит, перестало турбувати відчуття переповнення та дискомфорту в егастральній ділянці, зникла нудота, відрижка повітрям або вжитою їжею. У 87% зменшилися прояви ЕД та відновився рівень NO в сироватці крові (табл. 2), у 65% зареєстрували тенденцію до нормалізації ШСШ.

Таблиця 2

Показник функції ендотелію у хворих на цукровий діабет із супровідною діабетичною гастропатією в динаміці лікування

Показники	ПЗО, n=20	Група 1А, n=15	Група 1В, n=15
NO, мкмоль/л (до лікування)	14,57 ± 1,475	9,62 ± 0,548*	9,63 ± 0,545*
NO, мкмоль/л (після лікування)		15,73 ± 0,642**/**	10,74 ± 0,367**/**

Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$);

** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих після лікування ($p < 0,05$);

*** – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у контрольній групі ($p < 0,05$).

Висновки. 1. Перебіг діабетичної гастропатії у хворих на цукровий діабет супроводжувався вірогідним зниженням вмісту у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену та вираженою ендотеліальною дисфункцією, що знаходилася в прямій кореляційній залежності з глікемією, швидкістю спорожнювання шлунка за даними ультразвукового дослідження, зниженням протизгортальної активності ендотелію, зниженням фібринолітичної активності ендотелію, підвищенням активності індуцибельної NO-синтази.

2. Ендотеліальна дисфункція є істотним фактором ризику розвитку та прогресування діабетичної гастропатії. Розвиток дисфункції ендотелію (дефіцит синтезу монооксиду нітрогену, підвищення активності індуцибельної NO-синтази в сироватці крові) у хворих на діабетичну гастропатію прогресує за мірою зростання ступеня інсулінорезистентності, глікозильовання гемоглобіну, інтенсивності оксидативного стресу, метаболічної інтоксикації та призводить до дезінтеграції системи тромбоцитарного гемостазу, фібринолізу, порушення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові.

3. Після проведеного лікування ліпофлавоном та рабеміпідом спостерігалось зменшення проявів функціональної диспепсії у 88% хворих, суттєво покращився функціональний стан ендотелію, про що свідчать нормалізація в сироватці крові монооксиду нітрогену у 87% хворих. У 76% хворих спостерігали зниження активності індуцибельної NO-синтази, підвищення активності антитромбіну III (80%) та сумарної фібринолітичної активності (77%). У 65% зареєстрували тенденцію до нормалізації швидкості спорожнення шлунка. Ліпофлавоном та рабеміпідом усувають ознаки основних клінічних синдромів захворювання та сприяють зворотньому розвитку діабетичної гастропатії, вірогідно усувають ендотеліальну дисфункцію та сприяють відновленню вазодилататорних, антиагрегатних, фібринолітичних властивостей ендотелію, усувають загрозу прогресування мікроангіопатії, нейропатії.

Перспективою подальших наукових досліджень у цьому напрямку є патогенетичне обґрунтування, вивчення ефективності ліпофлавонолу та рабеміпіду на нормалізацію моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на діабетичну гастропатію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волков В. С. Состояние микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертонией / В. С. Волков, Е. В. Руденко // Клиническая медицина. - 2008. - № 3. - С. 41-43.
2. Ковальова О. М. Роль інсулінорезистентності в розвитку метаболічного синдрому / О. М. Ковальова, Н. О. Кравченко, С. В. Виноградова // Кровообіг та гемостаз. - 2008. - № 1. - С. 60-65.
3. Титов В. Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелии / В. Н. Титов // Российский кардиологический журнал. - 2008. - № 1. - С. 71-85.
4. Фадєєнко Г. Д. Діабетична гастропатія: сучасний стан проблеми / Фадєєнко Г. Д., Можина Т. Л. // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - №2 (28). - С 89-96.

5. Pawlak K. Oxidative stress – a link between endothelial injury, coagulation activation, and atherosclerosis / Pawlak K., Naumnik B., Brzosko S. [et al.] // *Am. J. Nephrol.* - 2004. - Vol. 24, №1. - P. 154-161.
6. Stassen M. P. Diabetic gastroparesis / Stassen M. P. *Clinique A. Renal* // *Rev. med. liege.* - 2005. - №60 (5-6). - P. 509-515.
7. Vericel E. Diabetic patients without vascular complications display enhanced basal platelet activation and decreased antioxidant status / E. Vericel, C. Januel, M. Carreras [et al.] // *Diabetes.* - 2004. - Vol. 53, №4. - P. 1046-1051.

SUMMARY**CHANGES OF MICROCIRCULATION AND ENDOTHELIAL DISFUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND DIABETIC GASTROPATHY IN DYNAMIC OF TREATMENT****Khukhlina O. S., Nechipay Zh. A.**

In the article is expounded the information about endothelial disfunction at patients with diabetic gastropathy: Were studied a metabolic conditions of diabetic gastropathy development in 60 patients with diabetes mellitus of type 1 and 2. Was determined the reliable increasing of nitric oxide secretion after treating by lypophlavon and rebamypid, increasing of blood coagulating factors, decreasing of inducible NO-synthase activity.

Key words: diabetes mellitus of type 1, type 2, diabetic gastropathy, endothelium disfunction, nitric oxide, oxidative stress