

О. С. Хухліна, Ж. А. Нечіпай

ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ ТА ІНТЕНСИВНІСТЬ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ЯК МЕТАБОЛІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ ГАСТРОПАТІЇ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Чільне місце серед ускладнень ЦД типу 2, зумовлених інсулінорезистентністю, займають ураження печінки та шлунково-кишкового тракту: неалкогольна жирова хвороба печінки, діабетичні гастропатія (ДГ) та ентеропатія. Деякі з вітчизняних та іноземних авторів вказують, що основою розвитку ДГ є дисметаболичні нейротрофічні зміни з розвитком так званої автоваготомії [1; 2]. Наслідок цього — істотні розлади моторно-евакуаторної функції шлунка, явища гастропарезу, які маніфестуються відповідними клінічними симптомами: постійне відчуття переповнення, дискомфорту, іноді болю в епігастральній ділянці навіть після вживання невеликої кількості їжі, зниження апетиту, нудота, відрижка повітрям або вжитою їжею, виникнення відчуття голоду через 2,5–3 год після вживання їжі (достатньої за кількістю та калорійністю) [1; 2]. Тобто клінічно спостерігаються типові прояви функціональної диспепсії. Однак крім функціональних дискінетичних розладів верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, підтверджених рентгенографічно й ультрасонографічно (зниження швидкості випорожнення шлунка після пробного сніданку), у пацієнтів із ДГ проведені нами дослідження встановили істотні розлади кровопостачання та дистрофічні зміни слизової оболонки шлунка (СОШ) (за даними патогістологічного дослідження біоптатів СОШ), хоча ендоскопічно не було встановлено будь-яких

змін. Дослідження ймовірних механізмів розвитку зазначених розладів СОШ у пацієнтів із ДГ, що розвинулась на фоні ЦД типу 2, є сьогодні актуальним і своєчасним.

Мета дослідження — вивчити зміни ліпідного спектра крові та інтенсивності ліпопероксидації у хворих на цукровий діабет типу 2 для з'ясування можливого взаємозв'язку між ступенем дисліпідемії, активації процесів ВРОЛ, ОМБ та змінами властивостей СОШ у пацієнтів із діабетичною гастропатією.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 60 осіб віком від 37 до 63 років, хворих на субкомпенсований ЦД типу 2 середньої тяжкості. Хворі були поділені на дві групи. У хворих 1-ї групи (30 осіб) була встановлена ДГ. До групи порівняння (2-га група) увійшли 30 хворих на ЦД типу 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. Ступінь ішемічних і дегенеративних змін СОШ визначали за методикою І. С. Давиденка [3]. Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ліпопротеїнів низь-

кої (ЛПНГ), дуже низької (ЛПДНГ) та високої густини (ЛПВГ) за допомогою наборів фірми «Даніш Ltd» (Львів). Інтенсивність процесів ПОЛ вивчали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) (за Ю. А. Владимировим, А. І. Арчаковим, 1972), ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) (за І. А. Волчегорським, 1989). Стан системи протіоксидантного захисту (ПОЗ) вивчали за вмістом глутатіону відновленого (ГВ) (за І. Ф. Мешишеним, І. В. Петровою, 1983), активністю супероксиддисмутази (СОД) у сироватці крові (за R. Fried, 1975). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних і непараметричних методів варіаційної статистики, кореляційно-регресійного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз проведених досліджень довів, що у хворих на ЦД встановлено істотну вірогідну гіперліпідемію в обох групах порівняння (таблиця). Зокрема, у хворих 1-ї групи рівень загальної ліпідемії перевищував показник у практично здорових осіб (ПЗО) в 1,9 разу, хворих 2-ї групи — у 1,6 разу ($P < 0,05$), із відсутністю міжгрупової різниці ($P > 0,05$). Дослідження вмісту загального ХС у хворих на ЦД показало істотний рівень гіперхолестеролемії: у хворих 1-ї групи рівень ХС перевищував норму у 1,8 разу, хворих 2-ї групи — у 1,5 разу ($P < 0,05$) із наявністю міжгрупової різниці ($P < 0,05$). Вміст ТГ у крові хво-

Таблиця

Показники ліпідного спектру крові, інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів і факторів протиоксидантного захисту у хворих на цукровий діабет типу 2 із діабетичною гастропатією та без, $M \pm m$

Показники	ПЗО, n=20	ЦД із ДГ (група 1), n=30	ЦД (група 2), n=30
Загальні ліпіди, ммоль/л	5,250±0,112	9,940±0,427*	8,660±0,125* ^{**}
Загальний ХС, ммоль/л	4,720±0,101	8,280±0,216*	6,890±0,114* ^{**}
ТГ, ммоль/л	1,470±0,033	2,930±0,008*	2,790±0,014* ^{**}
ЛПВГ, ммоль/л	1,390±0,048	0,760±0,008*	0,930±0,012* ^{**}
ЛПНГ, ммоль/л	2,430±0,028	6,020±0,053*	4,870±0,056* ^{**}
МА у плазмі, мкмоль/л	2,530±0,072	4,290±0,033*	3,450±0,037* ^{**}
ІПЗ, Е220/мл крові	2,640±0,031	7,330±0,071*	5,970±0,078* ^{**}
ГВ, мкмоль/л	0,930±0,013	0,470±0,007*	0,610±0,008* ^{**}
СОД, од. акт./1 хв·1 г Нв	3,530±0,053	1,870±0,049*	2,150±0,042* ^{**}

Примітка.* — різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($P < 0,05$); ** — різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ЦД із ДГ ($P < 0,05$).

рих 1-ї групи перевищував показник у групі ПЗО на 48,7 %, 2-ї групи — на 41,6 % ($P < 0,05$) із відсутністю міжгрупової різниці ($P > 0,05$). Нами також був зареєстрований підвищений вміст ЛПДНГ: у хворих 1-ї групи — в 2,0 разу, хворих 2-ї групи — в 1,9 разу ($P < 0,05$). У обстежених хворих був встановлений істотно вищий вміст ЛПНГ — головного класу атерогенних ЛП: у хворих 1-ї групи рівень ЛПНГ перевищував показник у ПЗО в 2,5 разу, 2-ї групи — у 2,0 разу ($P < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($P < 0,05$) (див. таблицю). Нами також був встановлений щільний кореляційний зв'язок між показниками вмісту в крові ЛПНГ та патогістологічним індексом капілярспазму (ІК) СОШ ($r = 0,657$, $P < 0,05$), ЛПНГ та кількістю облітерованих капілярів (КОК) на одиниці площі СОШ ($r = 0,745$, $P < 0,05$), вмістом ХС та індексом апоптозу епітелію (ІАЕ) СОШ ($r = 0,751$, $P < 0,05$), що вказує на взаємообумовленість дисліпідемії з ішемічними та дистрофічними змінами епітелію СОШ. Протилежна тенденція

змін була встановлена при аналізі показника вмісту в крові ЛПВГ у хворих на ЦД типу 2 обох груп порівняння (див. таблицю). Зокрема, було зареєстровано зниження вмісту ЛПВГ у крові у хворих 1-ї групи — на 33,1 %, 2-ї групи — на 45,3 % ($P < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між показниками в групах порівняння ($P < 0,05$). Водночас нами було встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між показниками вмісту ЛПВГ та ІК ($r = -0,697$, $P < 0,05$), між вмістом у крові ЛПВГ та КОК ($r = -0,732$, $P < 0,05$), між вмістом у крові ЛПВГ та ІАЕ ($r = -0,787$, $P < 0,05$). Обчислення індексів, які вказують на дисліпідемію, засвідчило вірогідне зростання показника співвідношення ХС/ТГ: у хворих 1-ї групи на 21,7 %, а у хворих 2-ї групи — на 12,6 % ($P < 0,05$). Виявлена метаболічна ситуація є найагресивнішим фактором ризику розвитку як макро- та мікроангіопатій, так і атеросклеротичного ураження судин [4] шлунка, тканинної гіпоксії, ішемії епітеліоцитів та їх апоптозу [5; 6]. Наявність статистично значущої різниці показників гі-

перхолестеролемії, зростання вмісту в крові ЛПНГ та зниження вмісту ЛПВГ між групами хворих із ДГ та без нього на фоні ЦД типу 2 вказує на їх важливе значення у виникненні та прогресуванні цього захворювання.

Як свідчать отримані дані, у всіх групах хворих визначається активація процесів ПОЛ. На підтвердження цієї думки свідчить істотне зростання вмісту проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ у хворих на ЦД: у хворих 2-ї групи показник вмісту МА у плазмі крові перевищував контрольні показники на 37,9 % ($P < 0,05$), а у хворих 1-ї групи — на 56,1 % ($P < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($P < 0,05$). Таким чином, максимальне вірогідне зростання вмісту МА в крові у пацієнтів із ДГ свідчить про глибоку декомпенсацію процесів ПОЛ у даного контингенту хворих, яка є складовою синдрому ендогенної інтоксикації. Показники вмісту в крові проміжних продуктів ПОЛ у хворих на ЦД із ДГ із достатнім ступенем вірогідності перевищували як нормативні показники в середньому у 2,8 разу ($P < 0,05$), так і перебували у межах вірогідної різниці з показниками у групі 2 ($P < 0,05$). Останній факт свідчить про те, що інтенсивність процесів ПОЛ у хворих на ДГ зумовлює ступінь ушкодження оксидативним стресом як слизової оболонки шлунка, так і розвитку шлункової нейропатії. Для підтвердження взаємозв'язку між показниками інтенсивності ПОЛ та основними патоморфологічними змінами у хворих на ДГ був проведений кореляційно-регресійний аналіз. Так, встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом у крові МА та ІК ($r = 0,783$; $P < 0,001$); ІПЗ та КОК ($r = 0,892$; $P < 0,001$); МА і КОК ($r = 0,797$, $P < 0,001$); МА й ІАЕ ($r = 0,831$; $P < 0,001$). Інтенсивний оксидативний стрес, індукований хронічною гіперглікемією й ішемією при

ЦД, як субстрат торкається не лише ліпідів клітинних мембран, але й внутрішньоклітинних органел, перш за все, мітохондрій. Ушкодження структури мітохондрій призводить до енергетичного голодування і прискорення апоптозу всіх клітин організму — перш за все, епітеліальних.

При оцінці стану функціонування системи протирадикального захисту (див. таблицю) нами були виявлені такі зміни: суттєво знижений вміст у еритроцитах ГВ: у хворих 2-ї групи — на 34,4 %, у хворих 1-ї групи — на 49,5 % ($P < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці з показником 1-ї та 2-ї груп ($P < 0,05$). Зниження вмісту ГВ у крові зумовлює не лише істотне зниження потужності системи ПОЗ клітини, але й сприяє ослабленню процесів печінкової детоксикації ендogenous токсинів і розвитку ендотоксикозу. За умов останнього спостерігаються розвиток нейротрофічних розладів і формування «автоваготомії», клінічною маніфестацією якої при ДГ є гастропарез [2]. У свою чергу, сповільнення пасажу їжі вздовж травного тракту сприяє збільшенню квоти всмоктування ди- та моносахаридів і персистуванню хро-

нічної гіперглікемії [2]. У хворих на ЦД спостерігали вірогідне пригнічення активності СОД: у хворих 2-ї групи — на 39,1 % ($P < 0,05$), у хворих 1-ї групи — на 47,0 % ($P < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($P < 0,05$). Отримана пряма лінійна взаємозалежність глибини оксидантно-протиоксидантного дисбалансу з інтенсивністю ішемічних і дегенеративних змін у біоптатах СОШ. Інтенсивний оксидантний стрес, тобто агресія АФК відносно циркулюючих ЛПНГ, збільшує їх ліпотоксичні властивості у сотні разів, що сприяє істотному збільшенню їх атерогенності [4] на фоні відносної й абсолютної недостатності протиатерогенних фракцій — ЛПВГ. Саме завдяки оксидативному стресу у хворих на ЦД виникає ДГ, а також виражені судинні розлади з розвитком вторинних ішемічних і дегенеративних змін у СОШ.

Висновки

Метаболічними передумовами розвитку діабетичної гастропатії у хворих на цукровий діабет типу 2 є вірогідна гіперліпідемія зі зростанням вмісту проатерогенних і зниженням протиатерогенних ліпопротеїнів,

зниження активності факторів протирадикального захисту (ВГ, СОД), наслідком чого є зростання інтенсивності оксидативного стресу, судинних розладів та апоптозу епітеліоцитів слизової оболонки шлунка.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фадєєнко Г. Д., Можина Т. Л. Діабетична гастропатія: сучасний стан проблеми // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 2 (28). — С. 89-96.
2. Stassen M. P., Cliniqui A. Renald Diabetic gastroparesis // Rev. med. liede. — 2005. — N 60 (5-6). — P. 509-515.
3. Давиденко І. С. Напівавтоматичний кількісний комп'ютерний аналіз мікроскопічного зображення в гістопатології // Бук. мед. вісник. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 165-169.
4. Мараховский Ю. Х., Мараховский К. Ю. Гастроэнтерологические аспекты обмена холестерина: гепатоцитарные и каналикулярные компартаменты обмена холестерина и их клиничко-патофизиологическое значение // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2006. — № 6. — С. 41-55.
5. Schultz D. R., Harrington W. J. Apoptosis: Programmed cell death at a molecular level // J. Seminars in Arthritis and Rheumatism. — 2003. — Vol. 32, N 6. — P. 345-369.
6. Процессы апоптоза и пролиферации при патологии желудочно-кишечного тракта и печени / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина, О. Ю. Бондаренко и др. // Рос. жур. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2002. — № 6. — С. 38-43.