

Ж. А. Нечінай

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ФУНКЦІОНАЛЬНО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ЛІПОФЛАВОНОМ ТА КОРАРГІНОМ

**Ключові слова:** цукровий діабет,  
діабетична гастропатія, ендотелі-  
альна дисфункція.

**Резюме.** Обстежено 120 хворих на діабетичну гастропатію та виявлено, що в осіб на тлі цукрового діабету типу 2 спостерігається дефіцит генерації ендотелієм NO із сповільненням евакуації вмісту шлунка з розвитком гастропарезу. Застосування в комплексній терапії діабетичної гастропатії ліпофлавонової та кораргінної призводить до усунення моторно-евакуаторних порушень, відновлення процесів мікроциркуляції в слизовій оболонці шлунка.

### Вступ

Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини. Чільне місце серед ускладнень ЦД посідають ураження шлунково-кишкового тракту, зокрема діабетична гастропатія (ДГ) [6, 8]. Відомо, що повне спорожнення шлунка можливе тільки при достатньому розслабленні пілоричного сфінктера [5]. Релаксація пілоричного сфінктера (ПС) є NO-залежним процесом, відновлення оксиду азоту забезпечує розслаблення пілоруса та полегшує спорожнення шлунка [7]. Дисфункція ендотелію слизової оболонки шлунка (СОШ), як один із патогенетичних механізмів розвитку ДГ, у джерелах літератури не розглядається, отож, потребує ретельного вивчення.

### Мета дослідження

Вивчити ймовірні механізми розвитку морфофункціональних змін шлунка в пацієнтів на ЦД типу 1 (ЦД-1) та 2 (ЦД-2).

### Матеріал і методи

Обстежено 120 хворих на ЦД-1 та 2, середньої тяжкості, субкомпенсованих, із проявами ДГ. Хворі розподілені на дві групи залежно від типу ЦД: 60 осіб на ЦД-1, у тому числі: 1-а група – 24 пацієнти на ЦД-1 без проявів ДГ, 1А група – 36 осіб на ЦД-1 із проявами ДГ; 60 осіб на ЦД-2: 2-а група – 21 пацієнт на ЦД-2 без проявів ДГ, 2А група – 39 осіб на ЦД-2 із проявами ДГ. Середній вік пацієнтів становив  $42,5 \pm 5,6$  року. Розподіл на групи здійснювали згідно з принципом рандомізації. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО). Діагноз ДГ встановлювали на підставі клінічних, ендоскопічних, патогістологічних даних, визначення контамінації *H. pylori*, результатів ультразвукового дослідження швидкості евакуації шлункового вмісту (ШЕШ), рН-метрії [3, 5]. Для візуального контролю змін СОШ всім пацієнтам (100%) виконували езофагогастроуденоскопію із прицільною біопсією 2-3 ділянок СОШ, гістопатологічні зміни ендотелію судин СОШ вивчали шля-

хом проведення оцінки розподілу ядерного хроматину засобами цифрової фотографії та комп'ютерного аналізу мікроскопічного зображення із застосуванням коефіцієнта варіації оптичної густини (КВОГ). За величиною цього показника оцінювали ступінь організації ядерного хроматину та функціональну активність ендотеліоцитів [4].

На підставі отриманих результатів у групі хворих на ДГ на тлі ЦД-2 виявлені порушення функціонального стану ендотелію у вигляді зниження секреції NO, що супроводжувалося гальмуванням моторно-евакуаторної функції шлунка (МЕФШ) разом із стійким пілороспазмом. Група осіб О1 (20 хворих на ЦД-2 із проявами ДГ) служила групою контролю і отримувала дієтичне харчування №9, метформін у таблетках по 500 мг 2 рази на день, ліпофлавонової (лецитин 550 мг, кверцетин 15 мг), розчинений у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в №10. Група осіб О2 (20 хворих на ЦД) із проявами ДГ за умови зниженого вмісту в крові NO, сповільнення МЕФШ та фонового ЦД-2 отримувала дієтичне харчування №9, метформін, ліпофлавонової, розчинений у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в №10 у комбінації з кораргіном по 300 мг 3 рази на добу впродовж місяця [1].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики, кореляційно-регресійного аналізу [2].

### Обговорення результатів дослідження

Наявність ДГ у хворих на ЦД-1 супроводжувалася підвищенням кислототвірної функції шлунка (табл. 1) та контамінацією *H. pylori* у 75%, яка корелювала з вірогідним прискоренням моторно-евакуаторної функції шлунка (ШЕШ) ( $r = -0,67$  ( $p < 0,05$ ) між рН та ШЕШ). Зокрема, рН шлункового вмісту на рівні тіла та антрального відділу шлунка в 1А групі хворих був нижчим від показника в ПЗО на 11,1% ( $p > 0,05$ ), одночасно спостерігалася істотніше (порівняно з групою 1) закищення вмісту ДПК (на 11,4% ( $p < 0,05$ )). рН шлу-

Таблиця 1

Показники рН-метрії нижньої третини стравоходу, тіла та антрального відділу шлунка та порожнини дванадцятипалої кишки у хворих на цукровий діабет типу 1 та 2 без та із супровідною діабетичною гастропатією (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	ЦД-1 без ДГ, n=24	ЦД-1 із ДГ, n=36	ЦД-2 без ДГ, n=21	ЦД-2 із ДГ, n=39
рН н/з стравоходу	4,52±0,013	4,05±0,015*	3,94±0,017 */**	4,91±0,023 */**	5,11±0,041 */**/#
рН тіла шлунку	1,64±0,012	1,62±0,135	1,53±0,124	2,24±0,015 */**	3,03±0,012 */**/#
рН антрального відділу шлунку	1,81±0,051	1,75±0,123	1,60±0,212	2,51±0,014 */**	3,25±0,015 */**/#
рН в ДПК	7,30±0,042	7,29±0,067	6,47±0,105 */**	7,42±0,023 */**	7,45±0,011 */**

**Примітка.** \* – відмінності вірогідні у порівнянні з групою здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на ЦД-1 без ДГ ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на ЦД-1 з ДГ ( $p < 0,05$ ); # - відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на ЦД-2 без ДГ ( $p < 0,05$ )

нкового вмісту на рівні тіла та антрального відділу в 2-й групі хворих був вищим від показника в ПЗО в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2А групи одночасно спостерігалось суттєве (порівняно з групою 2) зниження рН тіла та антрального відділу шлунка (в 1,8 раза ( $p < 0,05$ )) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ). Таким чином, стан кислототвірної функції шлунка в пацієнтів з ДГ, що розвинулась на тлі ЦД-1 характеризувався тенденцією до гіперацидності. Для пацієнтів із ДГ, що розвинулась на тлі ЦД-2, характерне зниження кислототвірної функції шлунка, що корелювало із сповільненням швидкості евакуації шлункового вмісту ( $r = -0,74$ , ( $p < 0,05$ ) між рН та ШЕШ).

Досліджуючи стан ендотелію СОШ у пацієнтів 2А групи, у 66,7% випадків спостерігали наявність ендотеліоцитів із неактивними ядрами: КВОГ ядерного хроматину становив  $15,8 \pm 0,19$ , що в 1,5 раза перевищувало контрольний показник ( $10,2 \pm 0,23$ ) ( $p < 0,05$ ). Це свідчило про порушення балансу між еухроматином та гетерохроматином за рахунок збільшення вмісту останнього, що є показником прискорення апоптозу ендотелія і створило підґрунтя для розвитку дисфункції ендотелія СОШ. Показник КВОГ ядерного хроматину знаходився в щільній зворотній кореляційній залежності з вмістом NO сироватки крові ( $r = -0,85$ ,  $p < 0,05$ ), та в прямій кореляційній залежності з активністю iNOS ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ). Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що прямими патогістологічними ознаками змін кровопостачання СОШ є склероз та прискорення апоптозу ендотелія судин, які складають основу розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД), порушення процесів мікроциркуляції в СОШ, зниження МЕФШ із розвитком гастропарезу.

У хворих на ЦД із ДГ з прискореною моторикою шлунка (35% хворих на ЦД-1 та 16% хворих на ЦД-2) у 67% випадків спостерігалось підвищення вмісту NO на 27,1% порівняно з показником ПЗО

( $p < 0,05$ ), а також підвищення активності iNOS та зростання вмісту ET-1 у 2,5 та 1,8 раза відповідно порівняно з величинами ПЗО ( $p < 0,05$ ). Показник NO у даній групі знаходився в прямій кореляційній залежності від активності iNOS, ШЕШ відповідно ( $r = 0,86$ ;  $r = 0,77$ ;  $p < 0,05$ ) та ендоскопічних змін у вигляді хронічного неатрофічного гастриту. У хворих на ДГ із уповільненою моторикою шлунка (12% хворих на ЦД-1 та 53% хворих на ЦД-2) у 85% випадків спостерігалось вірогідне зниження вмісту NO на 40,6% порівняно з показником ПЗО ( $p < 0,05$ ), що мало пряму кореляційну залежність із ендоскопічними показниками, де відмічали переважно атрофічний гастрит. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між показником вмісту NO у крові та ШЕШ ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,05$ ). Отже, розлади генерації та метаболізму NO із накопиченням надмірної його кількості внаслідок істотної активації індукцйбельної NO-синтази призвели, до надмірної релаксації шлунка, відсутності адекватного запирального рефлексу ПС та прискорення евакуації неперетравленої їжі в ДПК. Цей стан є причиною розвитку частих гіпоглікемічних станів, демпінг-подібного діарейного синдрому. Цьому сприяли розлади мікроциркуляції та ЕД, характерні для ЦД будь-якого типу.

Результати отриманих досліджень у динаміці лікування ліпофлавоном та кораргіном вказують на те, що лікування пацієнтів основної групи призвело до нормалізації показника вмісту NO, зокрема в групі О2 уже через 15 днів показник зріс в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Показники в групі контролю вірогідно не змінювалися ( $p > 0,05$ ). Нормалізація концентрації NO в сироватці крові після проведеного лікування спричинила зниження активності прозапальної iNOS у пацієнтів О2 групи – на 23,4% ( $p < 0,05$ ), причому зміни в групі контролю були невірогідними ( $p > 0,05$ ). Отримане лікування в основній групі сприяло також зниженню потужності вазоконст-

Таблиця 2

Показники функції ендотелію у хворих на діабетичну гастропатію із супровідним цукровим діабетом типу 2 в динаміці лікування ліпофлавоном (група О1) та ліпофлавоном з кораргіном (група О2), (M±m)

	Показники	Група О1 (n=20)	Група О2 (n=20)
ПЗО	NO, мкмоль/л	16,51±1,275	
	iNOS, нмоль/годхл	0,51±0,008	
	ET-1, пмоль/л	6,07±0,414	
До лікування	NO, мкмоль/л	9,19±0,641*	9,13±0,632*
	iNOS, нмоль/годхл	1,05±0,039*	1,07±0,043*
	ET-1, пмоль/л	14,58±0,751*	14,54±0,631*
Після лікування	NO, мкмоль/л	10,05±0,003*	13,78±0,805**/**/#
	iNOS, нмоль/годхл	1,08±0,056*	0,82±0,007**/**/#
	ET-1, пмоль/л	12,03±0,213*	8,34±0,256**/**/#

**Примітка.** \* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05); \*\* – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи О2 (p<0,05).

рикторних впливів на ендотелій шляхом зниження вмісту ET-1 в осіб О2 групи на 30,6% (p<0,05) проти 17,5% (p>0,05) (табл. 2) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці.

Таким чином, застосування в комплексній терапії ДГ донаторів NO та ендотеліопротекторів призводить до усунення проявів ЕД, відновлення процесів мікроциркуляції в СОШ та прискорює МЕФШ, усуваючи таким чином прояви ДГ.

### Висновки

1. Для пацієнтів із цукровим діабетом типу 1 характерна гіперацидність шлункового вмісту, яка корелює з вірогідним прискоренням моторно-евакуаторної функції шлунка. Для хворих на цукровий діабет типу 2 характерне вірогідне зниження кислотвірної функції шлунка, що корелює із сповільненням швидкості евакуації шлункового вмісту.

2. Порушення функціонального стану ендотелію у хворих на цукровий діабет типу 2 полягає в істотному дефіциті синтезу NO внаслідок вірогідного зменшення активних та збільшення кількості неактивних ендотеліоцитів судин шлунка, що корелює зі ступенем інсулінорезистентності, а у хворих на цукровий діабет типу 1 – у підвищенні вмісту в крові NO внаслідок компенсаторної гіперактивності індукцйбельної NO-синтази та відносній гіперпродукції ендотеліну-1.

3. У хворих на цукровий діабет типу 2 дефіцит генерації ендотелієм NO сприяв розвитку вазоспатичних реакцій слизової оболонки шлунка, тривалого спазму пілоричного сфінктера, сповільненню евакуації вмісту шлунка та розвитку постпрандіального дистрес-синдрому. Гіперпродукція NO у відповідь на контамінацію Н. рулогі та внаслідок істотної активації індукцйбельної NO-синтази у хворих на цукровий діабет типу 1 призвели до надмірної релаксації шлунка, відсутності адекватного запирального рефлексу пілоричного сфінктера та прискорення швидкості евакуації вмісту шлунка.

4. Спосіб диференційованого лікування хворих на діабетичну гастропатію на тлі зниження концентрації в крові монооксиду нітрогену, який включає використання комбінації ліпофлавоно та кораргіну, дозволяє усунути прояви ендотеліальної дисфункції, клінічні та ендоскопічні ознаки гастриту, нормалізувати моторно-евакуаторну функцію шлунка, та оптимізувати стан коагуляційного гомеостазу.

### Перспективи подальших досліджень

Доцільним є оцінка віддалених результатів лікування діабетичної гастропатії ліпофлавоном та кораргіном.

**Література.** 1. Вплив препарату „Кораргін” на перебіг дисциркуляторної енцефалопатії / Н.М. Грицай, І.О. Міхньов, А.М. Кривчун [та ін.] // Укр. вісник психоневрол. - 2007. - Т.15, №3 (52). - С.11-13. 2. Гланц С. Медико-біологическая статистика / Стентон Гланц; пер. с англ. - М.: Практика, 1998. - 459 с. 3. Кислотопродукция желудка и методы ее определения: уч. пособие / Т.К. Дубинская, А.В. Волова, А.А. Разживина [и др.]. - М.: Рос. мед. академия последипломного образования, 2004. - 20 с. 4. Пат. №31190, UA, Спосіб діагностики гістопатологічних змін ендотелію судин головного мозку / Н.В. Пашковська, І.С. Давиденко, В.М. Пашковський № u200714387. - Заявл. 20.12.2007. Опубл. 25.06.2008 // Промислова власність. - 2008. - Бюл. №6. - С.14387. 5. Титов В. Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин / В. Н. Титов // Рос. кардиол. ж. - 2008. - № 1. - С. 71-85. 6. Фадеевко Г. Д. Діабетична гастропатія: сучасний стан проблеми / Г. Д. Фадеевко, Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерол. - 2006. - №2 (28). - С. 89-96. 7. Contribution of insulin resistance to vascular dysfunction / G. Anfossi, I. Russo, G. Doronzo [et al.] // Arch Physiol Biochem. - 2009. - Vol.115, №4. - P.199-217. 8. Diabetic gastroparesis / M. P., Stassen, B. Cliniqui, A. Renald // Rev. med. liede. - 2005. - №60 (5-6). - P. 509-515.

### ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИПОФЛАВОНОМ И КОРАРГИНОМ

Ж. А. Нечупай

**Резюме.** В результате обследования 120 больных сахарным диабетом типа 2 с диабетической гастропатией обнаружено дефицит генерации эндотелием NO с замедлением эвакуации желудочного содержимого и развитием пилорос-

пазма. Применение в комплексной терапии диабетической гастропатии липофлавона и кораргина приводит к устранению моторно-эвакуаторных нарушений, возобновлению процессов микроциркуляции в слизистой оболочке желудка.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая гастропатия, эндотелиальная дисфункция.

**FUNCTIONAL AND MORPHOLOGIC CHANGES OF THE STOMACH IN DIABETES MELLITUS PATIENTS IN DYNAMICS OF TREATMENT BY LIPOFLAVON AND KORARGIN**

*Zh. A. Nechipai*

**Abstract.** As a result of examination of 120 patients with diabetes mellitus type II and diabetic gastropathy it has been

detected deficit of production of NO by endothelial cells with slowing down evacuation of the gastric contents and pilorospasm development. The usage of lipoflavon and korargin in a complex treatment of diabetic gastropathy results in elimination of motor-evacuative disorders, renewal of the process of microcirculation in mucous coat of stomach.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic gastropathy, endothelial dysfunction

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №1 (31). - P.49-52.*

*Надійшла до редакції 25.02.2010*

*Рецензент – проф. Т. М. Христинч*

*© Ж. А. Нечипай, 2010*

УДК 616.8-053.34:612.66

*Д. Ю. Нечитайло*  
*І. Д. Шкробанець*

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИФЕРІЙНОЇ  
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ДІТЕЙ  
З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ  
В АНАМНЕЗІ**

**Ключові слова:** діти дошкільного віку, перинатальні ураження ЦНС, периферична мікроциркуляція.

**Резюме.** Обстежено 60 дітей віком 3–7 років, розподілених на дві групи: з перинатальною патологією ЦНС в анамнезі (30 дітей) та без неї (30 дітей). Діти, які зазнали перинатальних уражень ЦНС, мають певні особливості капілярної мікроциркуляції, які скоріше всього зумовлені дисфункцією вегетативної нервової системи..

**Вступ**

Патологія нервової системи є однією з найбільш актуальних медико-біологічних і соціальних проблем в педіатрії [2,3]. Це зумовлено не тільки високою частотою захворювань нервової системи у дітей, але і значним відсотком хронізації та інвалідності при цій патології. Перинатальні ураження центральної нервової системи (ЦНС) займають основне місце у структурі неврологічної захворюваності дітей раннього віку. За даними Комітету експертів ВООЗ 80% патології нервової системи так чи інакше пов'язані із перинатальними ураженнями мозку [1,2].

Майже завжди при перинатальній патології уражується вегетативна нервова система. Саме її розлади займають провідне значення у віддалених наслідках перинатальних уражень. Одним з таких розладів є порушення мікроциркуляції. Вивчення мікроциркуляції (МЦ) має велике значення, оскільки на її рівні забезпечується доставка клітинам кисню, енергетичних і пластичних субстратів, видалення з тканин вуглекислого газу

і інших продуктів обміну. З одного боку, МЦ є досить стабільним генетично детермінованим морфологічним утворенням, всі компоненти якого включені в тканинне середовище організму, складають з нею єдиний функціональний комплекс і відображають сформований рівень гомеостазу. З іншого боку, МЦ швидко реагує на дію різних патологічних чинників, тому її порушення можуть бути ранніми і, при тривалій дії, стійкими, і часто єдиними ознаками захворювання [3, 4].

Біомікроскопія мікроциркуляторного русла за допомогою цифрових відеокамер із комп'ютерною реєстрацією, подальшим цифровим аналізом та обробкою є неінвазивною, безпечною та інформативною процедурою вивчення МЦ [5]. При використуванні цього методу немає обмежень у віці, ним можна обстежувати дітей, починаючи з періодом новонародженості. Для визначення стану МЦ найбільш доступним є капіляроскопічний метод дослідження нігтьової складки. Особливістю розташування капілярного ложа у цій ділянці тіла пов'язано із неглибоким розташуван-