

ним ступені активності стеатогепатита.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, ожирение, гипертоническая болезнь, фиброз печени.

## FEATURES OF PATHOMORPHOLOGIC CHANGES AND THE INTENSITY OF LIVER FIBROGENESIS OF PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH A COMORBID COURSE AND THE 2ND STAGE OF ESSENTIAL HYPERTENSION

*O.S. Khukhlina, A.Ye. Mandryk, V.S. Haidychuk, A.A. Antoniv*

**Abstract:** The paper presents the findings pertaining to pathomorphologic changes of the liver in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and essential hypertension (EH) of stage 2. As a result, the authors have obtained data, dealing with a progression of fibrosis in the hepatic tissue which aggravates with an increased degree of the activity of steatohepatitis.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, obesity, hypertension, liver fibrosis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 191-195

Надійшла до редакції 29.04.2013 року

© О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик, В.С. Гайдичук, А.А. Антонів, 2013

УДК 616.33/.34:616.379-008.64-085.275

*О.С. Хухліна, Ж.А. Нечіпай, О.С. Восвідка*

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ГАСТРОПАТІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Стаття присвячена вивченню ефективності ліпофлаону та ребаміпіду в лікуванні та профілактиці прогресування метаболічних розладів у хворих на цукровий діабет типу 1 та 2 із діабетичною гастропатією. Застосування ліпофлаону та ребаміпіду у хворих на

цукровий діабет вірогідно зменшує клінічні, ендоскопічні та функціональні прояви діабетичної гастропатії.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична гастропатія.

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини. Ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при ЦД – недостатньо вивчена галузь гастроентерології, зокрема, до кінця не з'ясований механізм виникнення та прогресування порушень ШКТ [9]. Проте проблеми, пов'язані з травленням, поширені серед хворих на ЦД [10]. Найвність скарг на дискомфорт, тяжкість в епігастрії після їжі, нудоту, біль у животі у хворих на ЦД визначається у 60-80 % [4]. Відносно нещодавно у практику був впроваджений термін „діабетична гастропатія” (ДГ), який є збірним поняттям, що включає розлади моторно-евакуаторної функції шлунка (МЕФШ) різного ступеня аж до гастропарезу та низку морфологічних змін слизової оболонки шлунка (СОШ), зумовлених розладами іннервації (діабетична нейропатія, „автоваготомія”), кровопостачання, мікроциркуляції та репарації епітелію СОШ [1, 8]. Дисфункція ендотелію при ЦД лежить в основі ранніх змін судин, що призводить до порушення мікроциркуляції [3, 6]. ЦД впливає на природні механізми захисту ендотелію, внаслідок чого порушується співвідношення між вазодилатуючими та вазоконстрик-

торними механізмами, активується згортальна система та пригнічується фібриноліз, активується тромбоцитарна ланка гемостазу, що забезпечує підвищення судинної проникності, продукцію цитокінів, експресію лейкоцитарних та тромбоцитарних молекул адгезії [5, 7].

**Мета дослідження.** Вивчити ефективність ліпофлаону та ребаміпіду в лікуванні та профілактиці прогресування метаболічних розладів у хворих на цукровий діабет типу 1 та 2 із діабетичною гастропатією.

**Матеріал і методи.** Обстежено 105 хворих на ЦД-1 та 2, середньої тяжкості, субкомпенсований, віком від 37 до 63 років. Контрольна група (К) складалася з 20 хворих на ЦД з ДГ 1-го типу (К1) та 20 хворих на ЦД із ДГ 2-го типу (К2). Пацієнти групи К1 отримували дієтичне харчування № 9, інсулін залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну за схемою, вітамін В6 (5 % розчин по 2мл в/м упродовж 14 днів). Пацієнти К2 групи отримували дієтичне харчування № 9, для корекції глікемічного профілю крові: метформін (у таблетках по 500 мг 2 рази на день), вітамін В6 (5 % розчин по 2 мл в/м упродовж 14 днів), метоклопрамід (по 10 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів).

© О.С. Хухліна, Ж.А. Нечіпай, О.С. Восвідка, 2013

Основна група (О) складалася з 20 хворих на ЦД із ДГ типу 1 (О1) та 20 хворих на ЦД із ДГ типу 2 (О2). Особи групи О1 отримували дієтичне харчування № 9, інсулін залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну за схемою, ліпофлавіон (лецитин 550 мг, кверцетин 15 мг), розчинений у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в № 10. Особи групи О2 отримували дієтичне харчування № 9, для корекції глікемічного профілю крові: метформін у таблетках по 500 мг 2 рази на день, ліпофлавіон (лецитин – 550 мг, кверцетин – 15 мг), розчинений у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в № 10. Пацієнти групи О3 (20 осіб) на ДГ з явищами хронічного ерозивного неатрофічного гастриту у фазі загострення та фоновим ЦД-1 за умови підвищеного вмісту в крові NO та прискорення швидкості евакуації шлунка (ШЕШ) отримували дієтичне харчування № 9, інсулін залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну за схемою, ліпофлавіон (лецитин – 550 мг, кверцетин – 15 мг), розчинений у 20мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в № 10 у комбінації з ребаміпідом (мукогеном) у таблетках по 100 мг 3 рази на день упродовж місяця.

Хворі на *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит як контрольної, так і основних груп отримували антигелікобактерну терапію впродовж семи днів згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу III (2005): за допомогою 3-компонентної терапії (амоксацилін – по 1г 2 рази на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу та рабепразол – по 20 мг 2 рази на добу).

Оцінювалась ефективність зазначеного комплексу на клінічні симптоми ДГ, ендоскопічні, патогістологічні показники СОШ, ступінь контамінації *H. pylori*, кислототвірну функцію шлунка, активність протеїназо-інгібіторної системи крові.

Розподіл на групи здійснювали згідно з принципом рандомізації: репрезентативність груп із однорідністю за віком ( $\chi^2$  між 1-ю та 2-ю групами – 0,003 ( $p=0,959$ )), статтю ( $\chi^2$  між 1-ю та 2-ю групами – 0,357 ( $p=0,612$ )), ступенем компенсації ЦД ( $\chi^2$  – 0,391 ( $p=0,735$ )). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варі-

аційної статистики, кореляційно-регресійного аналізу [2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** У пацієнтів О1 та О2 групи під впливом ліпофлавіону та антигелікобактерної терапії спостерігалось покращання самопочуття, відновлення апетиту, зменшення дискомфорту та болю в надчеревній ділянці з 7-го дня від початку лікування, тоді, як в осіб групи К1 та К2 – лише з 15-го дня лікування. Так, у 65,0 % (13 осіб) О1 групи диспепсичний синдром зник на 7-й день лікування, диспепсичні прояви зменшилися у 25,0 % (п'ять осіб), не змінилися – у 10,0 % (дві особи). У пацієнтів О2 групи динаміка була менш виразною: диспепсія зникла у 55,0 % випадків (11 осіб), зменшилася – у 20,0 % (чотири особи) та залишилася без змін – у 25,0 % (п'ять осіб). Водночас в осіб контрольної групи (К1 та К2) диспепсія не зникла в жодного пацієнта, зменшилася лише наприкінці лікування в 45,0 % та 35,0 % пацієнтів відповідно.

Упродовж перших семи днів лікування осіб О1 групи у 70 % (14 осіб) біль у надчеревній ділянці зник, у 20,0 % (чотири особи) – зменшився, лише в 10,0 % (дві особи) залишився без змін. У пацієнтів О2 групи біль у надчеревній ділянці зник у 85,0 % (17 осіб), зменшився – у 15,0 % (три особи). Водночас у пацієнтів контрольної групи (К1 та К2) біль у надчеревній ділянці зменшився наприкінці лікування у 40,0 % та 50,0 % осіб відповідно. Зникнення або значне зменшення клінічних проявів ДГ наприкінці лікування в осіб О1 групи сягало 70,0 %, в осіб О2 групи – 85,0 %, у той час як у пацієнтів К1 та К2 груп сягало 45,0 % та 50,0 % випадків відповідно. За результатами ЕГФДС у пацієнтів О1 групи після закінчення лікування нормалізація стану СОШ (зникнення явищ гіперемії, епітелізація ерозій) було досягнуто у 65,0 % (13 осіб), у пацієнтів О2 групи – у 85,0 % (17 осіб), у той час, як у пацієнтів К1 та К2 групи змін майже не спостерігалось.

Під час ендоскопічного дослідження СОШ антрального відділу в пацієнтів О1 групи після лікування відсутність запальної інфільтрації виявлено в семи осіб (35 %), слабку запальну інфільтрацію виявлено у дев'яти осіб (45,0 %), помір-

Таблиця 1

**Характеристика клінічних ознак діабетичної гастропатії із супровідним цукровим діабетом типу 1 та 2 (в балах) у динаміці лікування ліпофлавіоном, (M±m)**

Клінічні симптоми	Основна група	Контрольна група
Дискомфорт у верхній половині живота	-3,7±0,12*	-2,4±0,23
Відчуття раннього насичення	-3,5±0,05*	-3,6±0,07
Ніючий біль у надчеревній ділянці	-3,9±0,13*	-3,1±0,05
Відчуття переповнення після їжі	-3,9±0,17*	-2,9±0,08
Апетит	+4,0±0,09*	+3,3±0,11
Болючість в епігастрії під час пальпації	-3,7±0,03*	-2,9±0,04

Примітка. Шкала оцінювання в балах: 1 бал – ефект негативний; 2 бали – ефект відсутній; 3 бали – задовільно; 4 бали – добре; 5 балів – дуже добре; \* – відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою

Таблиця 2

**Показники інтенсивності протеолізу плазми крові та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на діабетичну гастропатію із супровідним цукровим діабетом типу 1 у динаміці лікування ліпофлавоном (О1) та комбінацією ліпофлавоноу та ребаміпіду (О3), (M±m)**

	Показники	Група О1 (n=20)	Група О3(n=20)
ПЗО	Лізис АА		2,41±0,018
	Лізис АК		2,16±0,012
	Лізис азоколу		0,84±0,016
	СМП		0,24±0,002
До лікування	Лізис АА	3,86±0,022*	3,88±0,014*
	Лізис АК	4,41±0,046*	4,40±0,032*
	Лізис азоколу	1,15±0,012*	1,14±0,011*
	СМП	0,35±0,007*	0,36±0,005*
Після лікування	Лізис АА	3,13±0,042 **/ #	2,58±0,027 **/ #
	Лізис Ак	3,71±0,037 **/ #	2,53±0,025 **/ #
	Лізис азоколу	0,99±0,009 **/ #	0,82±0,007 **/ #
	СМП	0,32±0,031*	0,25±0,023 **/ #
Через 1 місяць після лікування	Лізис АА	2,98±0,036 **/ #	2,52±0,032 **/ #
	Лізис Ак	3,75±0,034 **	2,57±0,029 **/ #
	Лізис азоколу	0,92±0,010 **/ #	0,86±0,009 **/ #
	СМП	0,32±0,012*	0,24±0,011 **/ #

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих О1 групи ( $p < 0,05$ )

ну – у трьох осіб (15,0 %). У пацієнтів О2 групи відсутність запальної інфільтрації виявлено у 12 осіб (60,0 %), слабку запальну інфільтрацію СОШ антрального відділу виявлено в п'яти осіб (25,0 %), помірну – в однієї особи (5,0 %), виразної – не виявлено. У той же час, у пацієнтів групи контролю виражена запальна інфільтрація СОШ антрального відділу – в 14 осіб К1 групи (70,0 %) та в 10 осіб К2 групи (50,0 %), помірною – у п'яти осіб К1 (25,0 %) та в шести осіб К2 (30,0 %), слабка – у двох осіб К1 групи (10,0 %) та в чотирьох осіб К2 групи (20,0 %). Отримані результати вказують на вищу ефективність запропонованого лікування пацієнтів основної групи за рахунок зменшення клінічних та ендоскопічних проявів ДГ, від групи контролю. Водночас відсоток позитивних результатів лікування хворих на ДГ на тлі ЦД-1 (табл. 1) вимагає підвищення ефективності лікування, ймовірно за рахунок призначення гастроцитопротекторів, препаратів, що стимулюють синтез захисного слизу, процесу репарації СОШ мають протизапальну дію.

Дослідження впливу комплексної терапії ДГ на рівень плазмового протеолізу наведено в табл. 2.

Згідно з отриманими даними, терапія з ізольованим призначенням ліпофлавоноу недостатньо коригує інтенсивність лізису низько- та високомолекулярних білків плазми крові, що призводить до прогресування захворювання і є причиною персистування запальних та ерозивних змін у СОШ. Водночас призначення комбінованої терапії, що містить ліпофлавоноу та ребаміпід, було вірогідно ефективнішим, оскільки призвело до

гальмування активності плазмових протеїназ із фактичною стабільною нормалізацією після проведеного курсу лікування (табл. 2). Застосування мукогену також призвело до зниження інтенсивності колагенлізу, що сприяло швидшому загоєнню ерозій СОШ, ніж у пацієнтів групи контролю внаслідок підсилення біосинтезу фукоглікопротеїнів СОШ, тобто потужності факторів захисту та зменшення впливу факторів агресії. Зниження кислототвірної функції шлунка під впливом антисекреторних засобів ерадикаційної терапії в комбінації з ліпофлавоном та ребаміпідом призвело до нормалізації ШЕШ у пацієнтів О3 групи. Наслідком вищезазначених впливів призначеної терапії також було істотне зниження інтенсивності синдрому інтоксикації: вміст у крові СМП знизився у групі О3 на 30,6 % проти 8,6 % ( $p < 0,05$ ) у О1 групі, де зміни були невірогідні.

### Висновки

1. Застосування ліпофлавоноу у хворих на цукровий діабет обох типів вірогідно зменшує клінічні, ендоскопічні та функціональні прояви діабетичної гастропатії, призводить до відновлення балансу оксидантно-протиоксидантної системи.

2. Комплексна терапія діабетичної гастропатії на тлі цукрового діабету 1-го типу за допомогою комбінації ліпофлавоноу та ребаміпіду має вірогідно вищу ефективність за рахунок швидшого зменшення клінічних та ендоскопічних проявів діабетичної гастропатії, вищого ступеня ера-

дикації Н. pylogi (95 % проти 70 % у контролі), гальмування неконтрольованих процесів протеолізу та колагенолізу плазми крові та зниження ступеня інтоксикаційного синдрому.

### Література

1. Васильев Ю.В. Функциональная диспепсия / Ю.В. Васильев // Леч. врач. – 2007. – № 1. – С. 50-54.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Стентон Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Дослідження впливу системи L-аргінін/NO на вміст основних білків мембран еритроцитів в нормі та за умов стрептозотоцинового діабету / Т.В. Буслик, А.В. Похла, Н.І. Климишин [та ін.] // Лаб. діагност. – 2009. – № 2 (48). – С. 35-39.
4. Кривоносова О.М. Клініко-патогенетичні та терапевтичні аспекти хронічних захворювань гастродуоденальної системи у хворих на цукровий діабет: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук із спеціальності 14.01.02 – “Внутрішні хвороби.” – Харків, 2007. – 22 с.
5. Пат. № 40486, UA. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу / О.О. Погребняк, І.П. Катеренчук № и 200813310; Заявл. 17.11.2008; Опубл. 10.04.2009, Бюл. №4.
6. Слободський В.А. Вплив ендотеліопротекторного засобу (L-аргініну у поєднанні з інозином) на динаміку маркерів оксидантного стресу у хворих з ішемічною хворобою серця та факторами її ризику / В.А. Слободський // Укр. кардіол. ж. – 2008. – № 4. – С. 45-48.
7. Шупер С.В. Оцінка ефективності застосування L-аргініну у хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки у поєднанні з гіпертонічною хворобою / С.В. Шупер, Л.М. Іванова // Сучасна гастроентерол. – 2009. – № 4 (48). – С. 73-76.
8. Functional dyspepsia: validation and results of a novel survey instrument to evaluate patient knowledge and perceptions / A.T. Kennedy, K.T. Weiser, M.D. Crowell [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 43, № 10. – P. 933-940.
9. Motilin concentrations in relation to gastro intestinal dysmotility in diabetes mellitus / H. Pendleton, R. Ekman, R. Olsson [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 654-659.
10. Upper gastrointestinal sensory-motor dysfunction in diabetes mellitus / J. Zhao, J.B. Frøkjær, A.M. Drewes [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 18. – P. 2846-2857.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ГАСТРОПАТИИ

*О.С. Хухлина, Ж.А. Нечипай, О.С. Воевидка*

**Резюме.** Статья посвящена изучению эффективности применения липофлавона и ребамипида в лечении и профилактике прогрессирования метаболических расстройств у больных сахарным диабетом типа 1 и 2 с диабетической гастропатией. Применение липофлавона и ребамипида у больных сахарным диабетом достоверно уменьшает клинические, эндоскопические и функциональные проявления диабетической гастропатии.

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

## PATHOGENETIC BASIS OF COMPLEX TREATMENT OF DIABETES GASTROPATHY

*O.S. Khukhlina, Zh.A. Nechipai, O.S. Voievidka*

**Abstract.** The paper is dedicated to a research of the efficacy of lipoflavon and rebamipid in treating and preventing the progression of metabolic disorder in patients with diabetes mellitus of types 1 and 2 and diabetic gastropathy. The use of lipoflavon and rebamipid in patients with diabetes mellitus considerably diminished the clinical endoscopic and functional manifestation of diabetic gastropathies.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic gastropathy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 195-198

Надійшла до редакції 15.04.2013 року