

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ
ІМ. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ»

КОСТИЦЬКА ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.379-008.64+616.33-002+616-08

**ДІАБЕТИЧНИЙ ГАСТРОПАРЕЗ: ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ, ФАКТОРИ
РИЗИКУ, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ЛІКУВАННЯ**

14.01.14 – ендокринологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
МОЗ України

Науковий консультант доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Маньковський Борис Микитович**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри діабетології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Перцева Наталія Олегівна**, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри ендокринології

доктор медичних наук, доцент **Комісаренко Юлія Ігорівна**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, завідувач кафедри ендокринології

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Тихонова Тетяна Михайлівна**, Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», старший науковий співробітник відділення вікової ендокринології

Захист відбудеться „17” травня 2018 р. о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.564.01 при Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10).

Автореферат розісланий „13” квітня 2018 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

Ж. А. Лещенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Однією із актуальних медико-соціальних проблем людства вважають цукровий діабет (ЦД). Як стверджують у 8-ому виданні «Діабетичного атласу» (2017 р.), у світі є 425 млн. хворих на ЦД, а до 2045 р. експерти прогнозують 629 млн осіб, що свідчить про зростання захворюваності на 48 %. За статистичними даними близько 2 % усього населення України страждає на дану недугу, але реальна кількість хворих значно (у два-три рази) вища (Маньковський Б.М., 2016; Тронько М.Д. та співавт., 2017). Варіабельність показників вуглеводного обміну, стан хронічної гіперглікемії, вважають провідними чинниками розвитку і прогресування мікро- і макроваскулярних ускладнень ЦД, а результати великих епідеміологічних досліджень свідчать про потребу інтенсифікації глікемічного контролю з метою їх профілактики (Полторак В.В. та співавт., 2014; Кравчун Н.О., 2015; Pop-Busui R. et al., 2017). На жаль, недостатню увагу приділяють лікарі-клініцисти ще одному хронічному ускладненню ЦД – діабетичному гастропарезу (ДГ), що зумовлено труднощами ранньої діагностики у зв'язку із його перебігом під «масками» інших нозологічних одиниць. Наразі відсутні фактичні дані про поширеність гастропарезу у хворих на ЦД, проте згідно з даними наукових джерел це не є рідкісним явищем і коливається у межах від 25 % до 70 % випадків у популяції (Звягінцева Т.Д. та співавт., 2015; Kempler, P. et al., 2016; Степанов Ю.М. та співавт., 2017; Ткач С.М., 2017).

Незважаючи на досягнення у розумінні патогенезу, проблема ранньої діагностики і сучасних принципів лікування гастропарезу у хворих на ЦД є досить дискусійним питанням. На сьогодні не розроблено ефективних діагностичних і лікувальних алгоритмів корекції метаболічних і функціональних порушень моторно-евакуаторної функції (М-ЕФ) шлунка у хворих на ЦД. Перспективним шляхом у лікуванні ДГ вважають використання засобів патогенетичної (Boulton A.J. et al., 2013; Сергієнко В.О., 2014; Журавльова Л.В. та співавт., 2015; Жердева Н. М., 2017) і симптоматичної (Буденна І.Ю. та співавт., 2014; Трухан Д.І., 2014; Horváth V. et al., 2014; Task J. et al., 2014) терапії з метою регуляції активності вільнорадикальних процесів, корекції дисфункції ендотелію за допомогою бенфотіаміну та альфа-ліпоевої кислоти (α -ЛК), а також стимуляції функціональної активності блукаючого нерва і покращення моторики шлунка на фоні прийому прокінетиків (Bharucha A.E. et al., 2015; Stocker A. et al., 2016; Котова О.В. та співавт., 2017). Проте дані про особливості їх використання у лікуванні хворих на ЦД 1 і 2 типів із ознаками гастропарезу неоднозначні, мають фрагментарний характер, тому викликають низку дискусійних питань серед науковців, що потребує подальшого вивчення. Отже, актуальність теми дисертаційного дослідження для сучасної теоретичної і практичної медицини визначається тим, що, незважаючи на отримані певні результати щодо патогенезу, ранньої діагностики і фармакотерапевтичної корекції ДГ, на теперішній час, на жаль, це питання залишається відкритим, оскільки відсутній єдиний алгоритм обстеження, вибору тактики патогенетично обґрунтованого лікування та оцінки їх ефективності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний

університет» МОЗ України згідно з планом комплексних науково-дослідних робіт. Воно є фрагментом науково-дослідницьких тем кафедри неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи та обміну речовин», № державної реєстрації 0115U007142 і кафедри анатомії людини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті», номер держреєстрації 0116U003598. Тему дисертації затверджено Проблемною комісією МОЗ та НАМН України 09.09.2013 р. (протокол № 107).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – оптимізація сучасної концепції діагностики, підвищення ефективності лікування і профілактики діабетичного гастропарезу на підставі визначення факторів ризику та особливостей клінічного перебігу.

Для реалізації поставленої мети у роботі слід було розв'язати низку завдань:

1. Виявити фактори ризику розвитку ДГ у хворих на ЦД 1 і 2 типів.
2. Вивчити зв'язок змін М-ЕФ шлунка з мікросудинними ускладненнями у хворих на ЦД.
3. З'ясувати частоту виникнення уповільнення М-ЕФ шлунка у хворих на ЦД для встановлення механізмів розвитку ранніх симптомів ДГ.
4. Визначити комплекс факторів, які дозволяють прогнозувати зміни показників М-ЕФ шлунка в осіб з ДГ.
5. Дослідити зв'язок уражень автономного і соматичного відділів нервової системи у хворих на ЦД і провести порівняльний аналіз розвитку ДГ і діабетичної периферичної полінейропатії (ДПП).
6. Оцінити якість життя, динаміку антропометричних параметрів і лабораторно-інструментальних результатів у залежності від стадії ДГ.
7. Встановити зв'язки між вмістом гастроінтестинальних гормонів і нейропептидів (холецистокінін, грелін) із станом вуглеводного обміну у хворих на ЦД та основними факторами ризику уповільнення М-ЕФ шлунка.
8. Виявити важкість вираженості демієлінізації нервових закінчень за вмістом периферичного мієлінового білка 22 (ПМБ 22) і зв'язок із ступенем уповільнення М-ЕФ шлунка за результатами ^{13}C -октаноевого дихального тесту (^{13}C -ОДТ).
9. Визначити варіабельність глікемії і частоту безсимптомних гіпоглікемій у залежності від ступеня важкості ДГ.
10. Проаналізувати взаємозв'язок тривалості і стану компенсації ЦД з морфологічними змінами шлунково-кишкового тракту у проспективному спостереженні (експериментальне дослідження).
11. На підставі отриманих результатів розробити лікувальні алгоритми ДГ із використанням сучасних засобів та альтернативних методів лікування.

Об'єкт дослідження – діабетичний гастропарез з різним ступенем важкості; діагностика і лікування.

Предмет дослідження – метаболічні та функціональні порушення М-ЕФ шлунка у хворих на ЦД та динаміка їх змін під впливом лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні – для визначення стану пацієнтів: збір скарг та анамнезу, анкетування, фізикальне обстеження із вимірюванням антропометричних показників (зросту, маси тіла, обводів талії (ОТ) та стегон (ОС)), встановлення індекса маси тіла (ІМТ), розрахунок вегетативного індексу Кердо (ВІК); клініко-лабораторні – лабораторні дослідження крові і сечі; біохімічні – оцінка вуглеводного обміну за визначенням глікованого гемоглобіну ($\text{HbA}_{1\text{C}}$) і концентрації глюкози плазми капілярної крові натщесерце, постпрандіальної та оцінки ліпідного обміну за показниками загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), високої щільності (ХС ЛПВЩ), атерогенного індекса плазми (АІП), коефіцієнта атерогенності (КА), оцінки функціонального стану печінки за вмістом загального білірубину, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, оцінки функціонального стану підшлункової залози за рівнем α -амілази, оцінки функціонального стану нирок за рівнем сечовини і креатиніну у сироватці крові та подальшим розрахунком швидкості клубочкової фільтрації; імуноферментні – визначення рівня гормонів шлунково-кишкового тракту: греліна, холецистокініна, біомаркера ступеня демієлінізації нейроцитів: периферичного мієлінового білка 22 (ПМБ 22), оцінки функціональної активності щитовидної залози за вмістом тиреотропного гормону (ТТГ); інструментальні – для оцінки М-ЕФ шлунка виконували ^{13}C -октаноевий дихальний тест (^{13}C -ОДТ), прояви діабетичної полінейропатії (ДПН) визначали за допомогою шкал невропатичного дисфункціонального рахунка (НДР), для оцінки функціонального стану серцево-судинної системи здійснювали ЕКГ; гістологічні, електронно-мікроскопічні, морфометричні методи дослідження проводили на шматочках стінок шлунка лабораторних тварин з експериментальним стрептозотоцин-індукованим ЦД (СТЦД); математичні – за допомогою регресійного аналізу розраховано моделі прогнозування розвитку ДГ і статистичні – для визначення кількісних значень та їх відмінностей у досліджуваних параметрах проведено оцінку вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах за допомогою критерію Стьюдента та Колмогорова-Смирнова з поправкою Ліллієфорса і критерія Шапіро-Уїлкса, для встановлення взаємозв'язку досліджуваних параметрів проведено кореляційний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі для ранньої діагностики симптомів ДГ вперше використано сучасну діагностичну платформу комплексного обстеження стану М-ЕФ шлунка у хворих на ЦД. Доведено, що легкий ступінь брадикастрії за результатами ^{13}C -ОДТ слід вважати раннім високоінформативним маркером ДГ. Проведено оцінку якості життя (ЯЖ) і психоемоційних показників у хворих на ЦД із/без ознак гастропарезу. Отримані результати розширили уявлення про механізми виникнення і чинники впливу на прогресування діабетичної автономної нейропатії шлунка, що поряд із визначенням швидкості моторики шлунка за часом напіввиведення ($T_{1/2}$) октаноевої кислоти дозволили оновити діагностичні критерії, обґрунтувати тактику лікування в залежності від ступеня важкості ДГ.

Доповнені наукові дані щодо провідної ролі гормонів шлунково-кишкового тракту в розвитку і прогресуванні симптомів гастропарезу. У хворих на ДГ при порівнянні з хворими на ЦД без симптомів дисмоторики шлунка діагностовано гіпогRELінемію і гіперхOLECІCтОКІнінемію, які безпосередньо впливають на прогресування ознак брадигастрії, що підтверджені результатами ^{13}C -ОДТ.

Встановлено, що ПМБ 22 відіграє одну із провідних ролей у розвитку і прогресуванні демієлінізації нервових волокон, як у хворих без ознак дисмоторики шлунка, так і з симптомами гастропарезу. Виявлено пряму залежність між вмістом ПМБ 22 і станом М-ЕФ шлунка за результатами ^{13}C -ОДТ. Отже, раннім діагностичним маркером розвитку ДГ слід вважати високий рівень ПМБ 22.

Визначено структуру взаємозв'язків між порушеннями вуглеводного і ліпідного обмінів, ступенем вираженості демієлінізації нервових закінчень у хворих на ЦД з ознаками гастропарезу і без них у залежності від тривалості захворювання, віку пацієнтів, гендерних ознак, стану глікемічного контролю, наявності хронічних ускладнень, супутніх захворювань та шкідливих звичок.

Побудовані математичні моделі, які дозволяють за результатами анкет-опитувальників (GCSI, HFS-Total), рівнями антропометричних показників (ІМТ), станом неврологічного дисфункціонального рахунка оцінити ризик розвитку проявів гастропарезу у хворих на ЦД 1 і 2 типів. Відповідно виявлено найбільш несприятливі прогностичні критерії розвитку симптомів діабетичної вегетативної нейропатії шлунка, що можуть бути використані при розробці профілактичних заходів для попередження розвитку і прогресування ДГ. Вперше з'ясовано, що у хворих на ЦД 1 типу ознаки гіпертригліцеридемії, прояви діабетичної периферичної полінейропатії, надлишкову масу тіла (абдомінальний тип ожиріння) слід вважати провідними факторами ризику розвитку гастропарезу. Статистично вірогідними предикторами виникнення ДГ у хворих на ЦД 2 типу є тривалість основного захворювання більше 10 років, виражені прояви ДПП, гіпоглікемічні стани в анамнезі, гіперхOLECІCтеринемія, тютюнопаління і наявність мікро- та макроваскулярних ускладнень ЦД.

Уперше запропоновано лікувальні алгоритми в залежності від ступеня важкості ДГ із використанням препаратів патогенетичної і симптоматичної терапій, а також немедикаментозних принципів лікування, що супроводжуються найбільш виразними позитивними, статично значущими змінами результатів ^{13}C -ОДТ.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані в дослідженні результати вперше довели необхідність проведення комплексного біохімічного та інструментального обстеження хворих на ЦД на різних стадіях уповільнення М-ЕФ шлунка для вдосконалення ранніх діагностичних критеріїв за допомогою оцінки суб'єктивних критеріїв (анкетування) і сучасного інструментального методу дослідження – ^{13}C -ОДТ.

Опрацьовані та використані при виконанні дисертаційної роботи «Спосіб ранньої діагностики гастропарезу у хворих на цукровий діабет» (деклараційний патент України № 94274U, МПК (2014.01) А61В 8/00, А61В 5/08), «Спосіб патогенетичної терапії діабетичного гастропарезу» (деклараційний патент України № 94887U, МПК (2006.01) А61К36/8888), «Спосіб немедикаментозного лікування

діабетичного гастропарезу» (деклараційний патент України № 105458UA, МПК А61К 35/38 (2015.01)), «Спосіб стимуляції блукаючого нерва у хворих з важким ступенем діабетичного гастропарезу» (деклараційний патент України № 105459, МПК А61N 5/067 (2006.01)), «Оптимізація обстеження хворих на діабетичний гастропарез» (Інформаційний лист № 222-2015) можуть бути рекомендованими для використання у практичній роботі лікарів ендокринологів, сімейних лікарів, терапевтів, гастроентерологів, невропатологів. Крім того, розроблено нововведення, що включено до Галузевого реєстру нововведень у 2015 році.

Наукові розробки щодо діагностики та диференційованого лікування гастропарезу у хворих з ЦД, впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України (м.м. Івано-Франківська, Дніпра, Львова, Запоріжжя, Харкова, Чернівці, Вінниці, Тернополя), що підтверджено відповідними актами.

Матеріали дисертації використовуються у лекційному курсі для студентів медичних факультетів, лікарів-інтернів, практичних лікарів та при проведенні практичних занять на кафедрах ендокринології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, внутрішніх хвороб № 2 Запорізького державного медичного університету, ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Харківської медичної академії післядипломної освіти, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Буковинського державного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Спільно з науковим консультантом розроблено програму та дизайн дослідження. Дисертантом самостійно проаналізована література, проведено інформаційний пошук, узагальнені результати клінічних, біохімічних та інструментальних показників у хворих на ЦД з ознаками гастропарезу і без нього. Самостійно дисертантом розроблено алгоритм цілеспрямованого обстеження хворих із використанням сучасних методів дослідження М-ЕФ шлунка.

Також проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Опрацювання і статистичний аналіз даних були здійснені здобувачем самостійно з використанням комп'ютерних програм, адаптованих до медичних і біологічних досліджень. Автор брала участь у проведенні інструментальних і морфологічних досліджень. Самостійно здійснювалась підготовка матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації, аналіз та узагальнення, впровадження у навчальний процес та клінічну практику.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить провідна частина виконаної роботи. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було. Матеріали, положення і висновки кандидатської дисертації при виконанні даної роботи не використовувалися.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідались і були обговорені на XII з'їзді ВУЛТ (Київ, 2013); науково-практичній конференції «Актуальні питання ендокринології, клінічної імунології та алергології» (Чернівці,

2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» (Івано-Франківськ, 2013); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні аспекти в клінічній неврології» (Івано-Франківськ, 2014); 16th International Congress of Endocrinology & The Endocrine Society and 96th Annual Meeting & Expo (Чикаго, США, 2014); міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика: виклики і сьогодення» (Львів, 2014); науково-методичній конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету», присвяченій 210-річчю з дня заснування ХНМУ та 75-ти річчю з дня народження професора В.М. Хворостінки (Харків, 2014); NEURODIAB Neuropathy Study Group of the EASD (Шопрон, Угорщина, 2014); VIII з'їзді асоціації ендокринологів України (Київ, 2014); 2nd International Conference on Endocrinology (Чикаго, США, 2014); ENDOBRIDGE 2014 (Анталія, Туреччина, 2014); VII науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення і перспективи експериментальної і клінічної ендокринології», Чотирнадцяті Данилевські читання (Харків, 2015); 17th European Congress of endocrinology (Дублін, Ірландія, 2015); щорічній 59-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Українська школа ендокринології» (Харків, 2015); NEURODIAB 2015 Annual Meeting Neuropathy Study Group of the EASD (Елсінор, Данія, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (Харків, 2015); Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (Мілан, Італія, 2016); 18th European Congress of Endocrinology 2016 (Мюнхен, Німеччина, 2016); XVI конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Берлін, Німеччина - Київ, 2016); NEURODIAB Neuropathy Study Group of the EASD (Бухарест, Румунія, 2016); EASD 2016 (Мюнхен, Німеччина, 2016); II Міжнародній науково-практичній конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», присвячена пам'яті академіка НАМН України Є.М. Нейка (Івано-Франківськ, 2016); 3rd International Conference of Interdisciplinary Management of Diabetes Mellitus and its Complications (Бухарест, Румунія, 2017); науково-практичній конференції «Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта» (Одеса, 2017); всеукраїнська науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасний мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування хворих на цукровий діабет» (Тернопіль, 2017); 19th European Congress of endocrinology (Лісабон, Португалія, 2017); NEURODIAB Neuropathy Study Group of the EASD (Коїмбра, Португалія, 2017); EASD 2017 (Лісабон, Португалія, 2017); міжнародному конгресі діабетичної федерації (IDF) 2017 (Абу-Дабі, ОАЕ, 2017).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 71 наукова праця, у тому числі: 24 статті (18 самостійних і 6 у співавторстві), з яких: 18 – у наукових фахових виданнях України та виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз і 6 – у наукових періодичних виданнях інших країн; 42 роботи в наукових збірниках, матеріалах і тезах міжнародних, республіканських з'їздів, пленумів, конгресів,

науково-практичних конференцій, отримано 4 деклараційні патенти України на корисну модель; інформаційний лист, запропоновано нововведення, яке внесено до державного галузевого реєстру нововведень.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена на 344 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація містить анотації, список публікацій здобувача, основну частину (вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, п'ять розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації), список використаних джерел, який містить загальну кількість джерел – 495, що складає 58 сторінок, 4 додатків. Робота ілюстрована 28 таблицями та 48 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Відповідно до мети і завдань проведено аналіз суб'єктивних (анкетування), клінічних, біохімічних, імуноферментних та інструментальних даних 360 хворих на ЦД. При діагностиці ЦД 1 і 2 типів та оцінці ступеня важкості і стану компенсації вуглеводного обміну керувались національними стандартами (Накази МОЗ України № 1021 від 29.12.2014 р. «Уніфіковані клінічні протоколи первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при цукровому діабеті 1 типу у молодих людей та дорослих та № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12. 2012 р. «Уніфіковані клінічні протоколи первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги цукровому діабеті 2 типу»). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, репрезентативних за статтю та віком.

Критеріями виключення із дослідження були: важкі захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), нирок; хронічні захворювання серцево-судинної системи з розвитком недостатності кровообігу вище II функціонального класу за класифікацією NYHA; гострий коронарний синдром чи транзиторна ішемічна атака протягом останніх шести місяців; індекс маси тіла більше або дорівнює 45 кг/м²; швидкість клубочкової фільтрації менше або дорівнює 30 мл/хв; вагітність, лактація; онкологічні захворювання; системні захворювання сполучної тканини; хронічні захворювання з алергічним компонентом у генезі (бронхіальна астма та ін.); психічні хвороби; гостре запальне та/або загострення хронічного запального захворювання; в анамнезі баріатрична хірургія; інші ендокринні захворювання (гіпотиреоз, тиреотоксикоз, дисфункція гіпоталамуса та інші).

Проведене дослідження ґрунтувалось на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Гельсінська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice). Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (протокол № 70/13 від 20.06.2013 р.). Усі учасники підписували згоду. Дослідження проводилось як відкрите, контрольоване, у паралельних групах, порівняльне.

З метою виключення факторів і захворювань, які здатні порушувати М-ЕФ шлунка, усім обстеженим виконано пакет обов'язкових лабораторно-інструментальних обстежень: загальний аналіз крові (анемія), визначення рівня ТТГ

(дисфункція щитовидної залози) та амілази (ознаки панкреатиту), тест на вагітність. Для виключення органічної патології ШКТ проведено езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС) та/або рентгенографію шлунка із барієвою сумішшю, УЗД органів черевної порожнини. Наступним діагностичним принципом після виключення органічних захворювань шлунка для визначення М-ЕФ шлунка використано сучасний малоінвазивний, високоефективний інструментальний метод діагностики – ^{13}C -ОДТ.

Дизайн дослідження складався з трьох етапів. На першому етапі дослідження проводився скринінг з метою виявлення порушення функції шлунка у хворих на ЦД 1 і 2 типів.

Досліджувані групи були однорідні за віком, статтю, тривалістю ЦД. Виявлено, що серед хворих на ЦД, які брали участь у дослідженні спостерігався наступний розподіл за гендерними ознаками: 211 (58,6 %) осіб чоловічої статі і 149 (41,4 %) жінок. Середній вік обстежених пацієнтів становив $(50,59 \pm 0,75)$ років. Серед пацієнтів хворих на ЦД 1 типу (50 % від загальної кількості хворих на ЦД 1 і 2 типу) переважали особи чоловічої статі – 30,8 %, тоді як серед досліджених осіб хворих на ЦД 2 типу (50 %) відповідно 27,8 % чоловічої і 22,2 % жіночої статі.

Середня тривалість ЦД 1 типу в обстежених осіб становила $(10,89 \pm 0,62)$ років, а в хворих на ЦД 2 типу – $(9,72 \pm 0,47)$ роки. У переважній більшості (41,4 %) обстежених ЦД діагностовано більше 10 років назад, рівномірно розподілені (37,0 %) хворі із тривалістю основного захворювання у проміжку від 5 до 10 років, найменшу частку (21,9 %) становили пацієнти із терміном виявлення ЦД до п'яти років.

У 20,8 % пацієнтів на ЦД 1 типу виявлено обтяжений спадковий анамнез щодо ЦД, а також у хворих на ЦД 2 типу – 28,3 % відповідно. Серед хронічних ускладнень ЦД периферичну полінейропатію діагностовано у 96,1 % обстежених, ретинопатію – у 71,9 % випадків, нефропатію – у 66,1 %, мікроангіопатію судин нижніх кінцівок – у 95,0 %, синдром діабетичної стопи (СДС) – 36,9 %, макроангіопатії – у 10,0 % пацієнтів. Гострі ускладнення ЦД зафіксовані за даними анамнезу і медичної документації: важкі симптоми гіпоглікемій та/або гіпоглікемічна кома у 36,7 % хворих на ЦД, серед яких у 74 (20,6 %) осіб з ЦД 1 типу і тільки у 58 (16,1 %) хворих на ЦД 2 типу; ознаки діабетичного кетозу та/або діабетичної коми у 21,1 % обстежених, зокрема у 57 15,8 % пацієнтів з ЦД 1 типу, а в 20 (5,6 %) хворих на ЦД 2 типу.

На другому етапі дослідження у 40 (11,1 %) осіб чоловічої статі й 34 (9,4 %) жінок, хворих на ЦД 1 типу, та у 45 (12,5 %) чоловіків і у 40 (11,1 %) жінок, хворих на ЦД 2 типу, діагностовано гастропарез.

На цьому етапі проводилось формування груп та подальше обстеження відібраних пацієнтів, порівняльний аналіз отриманих даних у сформованих групах.

Хворі були рандомізовані таким чином:

1. І група – хворі на ЦД 1 типу з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка (74 особи):

а) І А група – пацієнти з ознаками брадикастрії легкого ступеня (30 осіб);

б) І Б група – хворі з уповільненням М-ЕФ шлунка середнього ступеня важкості (28 осіб);

в) I B група – обстежені з важким ступенем перебігу гастропарезу (16 осіб).

2. II група – хворі на ЦД 2 типу з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка (86 осіб):

а) II A група – хворі з ознаками брадикастрії легкого ступеня (32 особи);

б) II Б група – особи з уповільненням М-ЕФ шлунка середнього ступеня важкості (36 осіб);

в) II В група – пацієнти з важким ступенем перебігу гастропарезу (18 осіб).

Третій етап – дослідження ефекту диференційованих підходів терапії різних ступенів важкості ДГ. Пацієнти I і II груп залежно від отриманого лікування були розподілені на такі підгрупи:

1. I A, II A 1 група – 31 хворий з ознаками брадикастрії легкого ступеня, яким до стандартного лікувального комплексу додано засоби патогенетичної терапії: α -ЛК 600 мг на добу і бенфотіамін 300 мг на добу.

2. I A, II A 2 група – 31 хворий на ДГ легкого ступеня, які отримували індивідуалізовану схему інсулінотерапії чи/або антидіабетичні препарати у поєднанні із засобами патогенетичної терапії: α -ЛК 600 мг на добу і бенфотіамін 300 мг на добу і препарат симптоматичної терапії – прокінетик (ітоприду гідрохлорид у добовій дозі 150 мг).

3. I Б, II Б 1 група – 32 пацієнти з уповільненням М-ЕФ шлунка середнього ступеня важкості, яким до антидіабетичних засобів додано 600 мг на добу α -ЛК і 300 мг на добу бенфотіамін й прокінетик 150 мг на добу ітоприду гідро хлорид.

4. I Б, II Б 2 група – 32 хворих з ознаками гастропарезу середнього ступеня важкості, лікувальний алгоритм: корекція вуглеводного обміну (індивідуалізована схема інсулінотерапії чи/або пероральних цукрознижуючих препаратів) у поєднанні із засобами патогенетичної і симптоматичної терапій та сеансами акупунктури.

5. I В, II В 1 група – 17 хворих з важким перебігом ДГ, яким запропоновано індивідуалізовані схеми корекції вуглеводного обміну у поєднанні із місячним курсом патогенетичної терапії в дозуванні 1200 мг на добу α -ЛК і 600 мг на добу бенфотіаміну та прокінетик: ітоприд гідрохлориду в дозі 150 мг на добу і подальшим зниженням дози α -ЛК до 600 мг на добу, бенфотіаміну до 300 мг на добу.

6. I В, II В 2 група – 17 пацієнтів з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка важкого ступеня, яким до індивідуалізованих схем корекції вуглеводного обміну та засобів патогенетичної (місячний курс: 1200 мг на добу α -ЛК і 600 мг на добу бенфотіаміну, з подальшим зниженням дози відповідно α -ЛК до 600 мг на добу, бенфотіаміну до 300 мг на добу) і симптоматичної терапії (150 мг на добу ітоприду гідрохлорид) проведено сеанси лазерної акупунктури.

Між хворими усіх груп не було суттєвих відмінностей у вікових, гендерних аспектах, коморбідній патології та важкості захворювання. Базова терапія у хворих на ЦД включала у себе модифікацію способу життя (дієтотерапія, відмова від шкідливих звичок, дозоване фізичне навантаження) та для хворих на ЦД 1 типу підбір індивідуалізованої схеми інсулінотерапії із досягненням поставлених цілей рівня глікованого гемоглобіну в динаміці кожних три місяці, а для хворих на ЦД 2 типу з метою корекції вуглеводного обміну використання пероральних цукрознижуючих препаратів та/або інсулінотерапії.

Препарати призначались поетапно. Перший етап – цільовий підбір дозування препаратів антидіабетичної терапії та/або інсуліну за індивідуалізовано розробленими схемами лікування з оптимальним підбором дозування для кожного пацієнта під контролем показників вуглеводного обміну. Другий етап лікування – до індивідуально підібраних доз пероральних засобів цукрознижувальної терапії додавали курс препаратів патогенетичної терапії: α -ЛК і бенфотіаміну, під контролем показників ліпідного обміну, при потребі проводили його корекцію, а також застосовували лікарські засоби симптоматичної терапії – прокінетик (ітоприду гідрохлорид). Для визначення ефективності і безпечності лікувальних алгоритмів із використанням сеансів рефлексотерапії виконано міжгрупове порівняння між сучасними принципами терапії. У жодного з пацієнтів не було протипоказань до призначення цього класу препаратів і сеансів акупунктури.

У процесі виконання дослідження використовували такі методи обстеження хворих: вивчення скарг, анкет, анамнезу хвороби, анамнезу життя; фізикальне обстеження, в тому числі, визначення антропометричних показників; загальноприйняті лабораторні тести за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України, проводились в біохімічній лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні (Свідоцтво про атестацію клініко-діагностичної вимірювальної лабораторії ОКЛ № 001272, видано 09 вересня 2009 р., чинне до 08 вересня 2014 р., лабораторія акредитована на термін 03 листопада 2014 року – 02 листопада 2019 року, № 003844): загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові на вміст креатиніну, сечовини, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), глюкози; загальний аналіз сечі; МАУ; ліпідограма; електрокардіографія (апарат Юкард-200), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, нирок «Acuson», ШЗ; визначення рівня гормонів ШКТ (грелін, холецистокінін), а також ПМБ 22 методом імуноферментного аналізу. Імуноферментні дослідження проведені в акредитованій міжкафедральній науково-практичній імуноферментній лабораторії на базі кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (зав. кафедри – д.мед.н, професор Р.І. Яцишин) (свідоцтво про атестацію № 020/12 видане 12.12.2012 року). Оцінку М-ЕФ шлунка здійснювали за допомогою ^{13}C -ОДТ на інфрачервоному аналізаторі IRIS (Wagner-Analysen-Technic, Німеччина).

Клінічні і функціонально-біохімічні обстеження пацієнтів виконано на базі ендокринологічного диспансерного та ендокринологічного відділень обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська; акредитованої радіоімунологічної лабораторії. Оцінку результатів ^{13}C -ОДТ виконували на базі університетської клініки, лікування проводилося і в амбулаторних умовах.

У відповідності до завдань роботи експериментальне дослідження було виконане на 67 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар (масою тіла 180-200 г), які розподілялися на інтактні та експериментальні. Інтактними послужили п'ять тварин, яким не проводили жодних маніпуляцій. Експериментальних тварин розділили на п'ять груп: 1) перша – контрольна (12 тварин); 2) друга – з СТЦД (20 тварин); 3) третя – з СТЦД, які отримували

лікування ексенатидом (10 тварин); 4) четверта – з СТЦД, які отримували лікування інсуліном (10 тварин); 5) п'ята – з СТЦД, які отримували лікування інсуліном та ексенатидом (10 тварин).

Стрептозотоцин-індукований ЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (6 мг на 100 гр маси тіла) попередньо розведеного в 0,1 М цитратному буфері з рН 4,5; контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5. Розвиток експериментального ЦД підтверджено щоденним восьмижневим визначенням глюкози крові, яку вимірювали в краплі крові хвостової вени.

Тварини третьої, четвертої і п'ятої груп з 14 дня розвитку експериментального ЦД отримували антидіабетичну терапію: третя група отримувала ін'єкції ексенатиду («Baetta», Елі Ліллі, США) у дозі 0,04 мкг на 100 г маси тіла на добу підшкірно вранці за 30 хвилин до годування; четверта група – ін'єкції інсуліну гларгіну («Lantus Solo Star») у дозі 1 ОД на кг маси тіла на добу підшкірно вранці за 30 хв до годування, з наступним титруванням відповідно до рівня глюкози в крові натще; п'ята група отримувала: підшкірні ін'єкції інсуліну гларгін («Lantus Solo Star») у дозі 1 ОД на кг маси тіла на добу та ввечері підшкірні ін'єкції ексенатиду («Byetta», Елі Ліллі, США) в дозі 0,02 мкг на кг маси тіла на добу. З метою запобігання розвитку гіпоглікемії при комбінованій терапії двома препаратами дозу ексенатиду було зменшено вдвічі (0,02 мкг на кг маси тіла на добу підшкірно).

Забір матеріалу в першій і другій групах тварин проводили на 14, 28, 42, 56 добу від початку моделювання СТЦД, після попередньої евтаназії під тіопенталовим наркозом. Забір матеріалу в третій, четвертій, п'ятій групах тварин проводили на 28 та 56 добу від початку моделювання СТЦД, після попередньої евтаназії під тіопенталовим наркозом.

Виконано гістологічне, електронно-мікроскопічне дослідження шматочків стінки шлунка. Для попереднього топографічного виявлення інтрамуральних сплетень напівтонкі зрізи, товщиною 1 мкм, фарбували 1 % розчином метиленової синьки і вивчали під тринокулярним світловим мікроскопом Leica DM750 LED.

Напівтонкі зрізи та гістологічні препарати вивчали під тринокулярним світловим мікроскопом Leica DM750 LED та фотографували цифровою фотокамерою TourCam 5,1M UNCCD C-Mount Sony. Морфометрію здійснювали на вказаних препаратах та оцифрованих електронних мікрофотографіях за допомогою програмного забезпечення NIH USA «Image J» в ручному режимі з урахуванням збільшень. Структурні зміни на певному етапі дослідження аналізували в 50 полях зору і визначали площу профілю нейронів та їх ядер, ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ), коефіцієнт форми ядра (К/Ф_я) перикаріона.

Тварин у період дослідження утримували на стандартному раціоні віварію, всі маніпуляції з ними проводилися відповідно до «Правил гуманного поводження з експериментальними тваринами» і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах». Експерименти на тваринах проведені згідно з положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЄЕС

(1986), Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 15 грудня 2009 року та наказами МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 року (експертний висновок комісії з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», протокол № 88/16 від 02.03.2016 року).

Експериментальне дослідження виконане при консультативній допомозі професора кафедри анатомії людини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» О. Я. Жураківської.

Інструментальні методи обстеження. Усім хворим проводили скринінг симптомів діабетичної полінейропатії, який дозволяв виявити ранні (субклінічні) та клінічні стадії ДГ.

Для оцінки ступеня важкості ДПП застосовували загальноприйнятну шкалу при проведенні наукових досліджень – Neurological Symptoms Score (NSS) неврологічних симптомів і шкали об'єктивних ознак, які складають НДР – Neuropathy Disability Score (NDS). Шкала НДР об'єднувала дані неврологічного статусу. Рівень порушення тактильної чутливості визначали із застосуванням волокон бавовняної вати, больової – за допомогою спеціальної тупої голки Neurotips, температурної чутливості – ідентифікатора Thip-Therm. При вивченні вібраційної чутливості застосовували 8-градуйований камертон (128 Гц), дослідження проводилось у трьох точках на ногах: надколінок, перша фаланга великого пальця, медіальна кісточка стопи. Фіксувалось середнє значення з трьох вимірювань у кожній точці. Досліджували сухожилкові, колінні та ахіллові рефлекси на нижніх кінцівках. При розрахунку балів для оцінки тактильної, больової, температурної чутливості кожному виду чутливості присвоювали бали в залежності від рівня порушення, що був виявлений: немає порушень – 0 балів, основа пальців – 1 бал, середина стопи – 2 бали, кісточки – 3 бали, середина гомілки – 4 бали, коліно – 5 балів. Для кількісної оцінки вібраційної чутливості використовували визначення порогу вібраційної чутливості на першому пальці та на кісточці і відповідно до цього показника визначався бал НДР. Кількісна оцінка колінних і ахіллових рефлексів здійснювали таким чином: без патологічних змін – 0 балів, знижений (неадекватний рефлекс) – 1 бал, відсутній – 2 бали. При подальших розрахунках для кожного виду порушення чутливості вираховували середню величину балів на обох ногах (права нога+ліва нога)/2. Сума середніх значень кожного виду чутливості і сума значень кожного з чотирьох рефлексів складають шкалу НДР. Пацієнти з індексом до 5 балів за шкалою НДР мали легкий ступінь чи субклінічну форму ДПП, у хворих із показниками від 5 до 13 балів були помірно виражені прояви ДПП, а хворі із показниками понад 14 балів мали виражену ДПП.

Моторно-евакуаторну функцію шлунка досліджували за допомогою ^{13}C -ОДТ. Як тестовий сніданок використовували 100 мг ^{13}C -октаноєвої кислоти, розчиненої в жовтку яєшні, до якої додавали дві скибочки білого хліба з вершковим маслом і склянку апельсинового соку. Для виконання тесту виконували забір тринадцяти дихальних проб. Початкову пробу виконували до тестового сніданку і ще дванадцять – протягом 4 год у процесі проведення тесту (перші 2 год дослідження повітря збирали кожні 15 хв, у наступні 2 год – кожні 30 хв). Пацієнти отримували

марковані пластикові мішечки з клапанами, на які було наклеєно клаптики лейкопластиру із зазначеними часом видиху та прізвищем пацієнта. Аналіз повітря здійснювали на інфрачервоному аналізаторі IRIS (Wagner–Analysen-Technic, Німеччина). Будували криву концентрації $^{13}\text{CO}_2$ та обчислювали період напіввиведення твердої їжі зі шлунка у хвилинах ($T_{1/2}$). Нормальний показник $T_{1/2}$ складає 40-75 хв, прискорення моторики, якщо $T_{1/2}$ менше 40 хв, легкого ступеня сповільнення моторики – 75-95 хв, від 96 до 115 хв – уповільнення середнього ступеня, більше 115 хв – уповільнення важкого ступеня.

Електрокардіографію проводили в 12 стандартних відведеннях у положенні лежачи, після 10 хвилин відпочинку на апараті Юкард-200.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини і нирок проводилось на апараті Logiq Vooc XR, УЗД щитовидної залози проводилось на апараті Logiq Vooc XR з використанням лінійного датчика з частотою 7,5 мГц.

З метою виключення органічних змін з боку ШКТ хворим при наявності показань виконували езофагогастроуденоскопію та/або рентгенографію шлунка із барієвою сумішшю.

Статистичний аналіз. Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного пакету програм «IBM SPSS 23.0» з визначенням параметричних і непараметричних критеріїв. При створенні бази даних використовували редактор MS Office Excel 2007.

Отримані результати в ході виконання дисертаційного дослідження піддавали статистичній обробці методами варіаційної статистики (середнє арифметичне, стандартна похибка, середньоквадратичне відхилення, довірчий інтервал) при розподілі, відмінному від нормального, визначали медіану (Me) та 25;75 інтерквартильний розмах ($Me [LQ;UQ]$).

Якісні дані виражались у вигляді частот (n) та долей (%). Статистичну перевірку гіпотез проводили із використанням χ^2 -критерію та критерію Стьюдента. Виконано перевірку розподілу кількісних показників на відповідність закону Гауса з використанням параметричного критерію Фішера. Прогностичну значущість показників щодо ризику виникнення ДГ оцінювали за відносним ризиком (BP) з достовірним інтервалом ($ДІ$) 95 %. Взаємозв'язок між показниками визначали за допомогою лінійного регресійного аналізу та подавали результати у вигляді нестандартизованого коефіцієнту (B) та 95 % $ДІ$ для B .

Відсоток змін після проведених курсів лікування (по відношенню із вихідними) вираховували у вигляді дельта (Δ , %).

Кореляційний аналіз проводили на основі визначення параметричного коефіцієнта кореляції. Достовірність кореляційного зв'язку оцінювали за критерієм Стьюдента. Для побудови математичних моделей використано регресійний аналіз.

Для статистичного аналізу проводили перевірку нормальності розподілу кількісних ознак з використанням критерію Колмогорова-Смирнова з поправкою Ліллієфорса і критерію Шапіро-Уїлкса, а також за допомогою гістограми з лінією очікування нормальної функції розподілу. Для обробки непараметричних даних використовували критерій Фішера (кутового перетворення Фішера) з метою зіставлення двох вибірок і виявлення частоти випадків провідної ознаки. Порівняння

двох вибірок також виконували за допомогою непараметричного коефіцієнта кореляції Спірмена та U-тест Манна-Уїтні. Вибіркові параметри наведені далі в таблицях і тексті мають такі позначення: M – вибіркова середня, m – стандартне відхилення, n – об'єм вибірки (чисельність групи, яка аналізується), p – досягнутий рівень статистичної значущості, r – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для непараметричного розподілу статистичну значущість відмінностей між двома незалежними групами оцінювали за критерієм Mann-Whitney, трьома та більше – за методом Крускала-Уолліса. Відмінність вважалась вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед 360 хворих на ЦД у 44,4 % випадків діагностовано ознаки гастропарезу. Тоді як серед 180 пацієнтів першої групи (ЦД 1 типу) у 74 (41,1 %) осіб за результатами анкетування виявлено від одного до декількох симптомів гастропарезу, а також у 86 (47,8 %) хворих другої групи (ЦД 2 типу). Отже, з однаковою частотою діагностувався гастропарез серед хворих першої і другої груп. У подальше дослідження були рандомізовані 160 хворих на ЦД з ознаками гастропарезу.

При оцінці швидкості М-ЕФ шлунка за результатами ^{13}C -ОДТ у хворих на ЦД 1 типу виявлено уповільнення легкого ступеня у 16,7 % випадків, середньої важкості у 15,5 % і тільки у 8,9 % – важкий ступінь брадикастрії, а у пацієнтів з ЦД 2 типу відсотковий розподіл складав відповідно: легкого ступеня – 17,7 %, середнього ступеня важкості – 20,0 %, важкого – 10,0 %. У 1,3 раза частіше виявлялись ознаки легкого і важкого ступенів уповільнення М-ЕФ шлунка серед осіб чоловічої статі, ніж у жінок, хворих на ЦД 1 типу. Середній ступінь важкості гастропарезу однаково часто зустрічався як серед чоловіків, так і жінок, хворих на ЦД 1 типу. В осіб жіночої статі хворих на ЦД 2 типу в 1,1 раза частіше діагностували легкий ступінь важкості ДГ та в 1,6 раза частіше – важкий перебіг гастропарезу. Тільки середній ступінь уповільнення М-ЕФ шлунка в 1,9 раза частіше виявляють у чоловіків з ЦД 2 типу. Детальний аналіз клініко-інструментальних ознак, частоти виникнення і ступенів важкості перебігу гастропарезу в обстежених хворих наведений у таблиці 1.

За результатами опитувальника PAGA-SYM з'ясовано, що у хворих з ЦД 1 типу (41,1 %) і в осіб з ЦД 2 типу (47,8 %) зафіксували скарги на: нудоту, поклики на блювоту, відчуття насичення їжею, відчуття пекучого болю у грудях або/чи горлі впродовж дня, наростання інтенсивності пекучого болю у грудях та/або горлі у положенні лежачи, а найменша частота виявлення відповідно – блювоти (26,1 %) у хворих на ЦД 1 типу і (28,9 %) у пацієнтів з ЦД 2 типу. Отже, широке використання специфічних анкет опитувальників у щоденній медичній практиці сприяє ранньому виявленню і прогнозуванню перебігу ДГ.

У досліджуваних груп пацієнтів при оцінці показника $\text{HbA}_{1\text{C}}$ не виявлено статистично достовірної різниці між обстеженими з ознаками гастропарезу і без них.

Частота виявлення і перебіг різних ступенів важкості симптомів гастропарезу у хворих на ЦД, (М ± m)

Ступінь важкості ДГ	Метод обстеження	Група, кількість хворих	
		ЦД 1, n=74	ЦД 2, n=86
Легкий	PAGI-SYM, бали	33,67± 0,98	31,88±1,01
	GSCI, бали	17,13± 0,48	16,75±0,48
	¹³ C-ОДТ, (T ^{1/2}), хв	100,08±2,76	88,53±1,57
Середній	PAGI-SYM, бали	52,29±1,26	48,81±0,72
	GSCI, бали	24,32±0,57	19,75±0,53
	¹³ C-ОДТ, (T ^{1/2}), хв	115,25±3,19	110,75±1,11
Важкий	PAGI-SYM, бали	70,94±1,76	70,00±1,48
	GSCI, бали	31,50±1,25	28,94±1,10
	¹³ C-ОДТ, (T ^{1/2}), хв	130,54±3,46	129,33±2,78

Відповідно у хворих на ЦД 1 типу з ознаками гастропарезу Ме складає 9,10 [7,2;11,4] порівняно з групою без них Ме – 9,80 [6,1;13,3] % (p = 0,549), а в осіб з ЦД 2 типу з ознаками гастропарезу Ме – 8,60 [6,3;12,9] порівняно з групою без них Ме – 8,95 [6,3;13,5] % (p = 1,000).

За результатами нашого дослідження рівень глікемії натщесерце також не впливає на стан М-ЕФ шлунка: Ме – 7,75 [6,1;10,8] ммоль/л у хворих на ЦД 1 типу з брадикастрією порівняно з групою без них Ме – 8,50 [6,1;13,6] ммоль/л (p = 0,016) у пацієнтів без порушення М-ЕФ шлунка. Тільки при порівнянні рівнів глюкози крові натщесерце в обстежених хворих на ЦД 2 типу з ознаками гастропарезу і без них встановлено достовірну різницю між даними показниками відповідно Ме становить 7,60 [5,3;12,3] ммоль/л порівняно з групою без них Ме – 7,30 [5,6;12,3] ммоль/л (p = 0,000).

При порівнянні груп хворих із симптомами брадикастрії і без них у 2,2-3,5 раза частіше фіксували симптоми гіпоглікемії у пацієнтів з ознаками ДГ. Виявлено пряму кореляційну залежність між сумою балів опитувальника HFS-Total і результатами ¹³C-ОДТ (r = 0,54; p = 0,001), тому брадикастрія сприяє виникненню симптомів «шлункової» постпрандіальної гіпоглікемії. Відсутність взаємозв'язків між показниками глікемічного контролю і станом М-ЕФ шлунка може свідчити про безпосередню роль «метаболічної пам'яті» в розвитку хронічних ускладнень захворювання внаслідок тривалого періоду гострої гіперглікемії на початкових стадіях ЦД. Для попередження зростання кількості і частоти випадків гіпоглікемії і досягнення ефективної компенсації вуглеводного обміну у хворих з лабільним перебігом ЦД слід на ранніх етапах проводити скринінгову діагностику стану М-ЕФ шлунка.

При оцінці показників ліпідграми у досліджуваних пацієнтів, зокрема вмісту ЗХС, не виявлено статистично достовірної різниці між обстеженими з ознаками гастропарезу і без них, відповідно у хворих на ЦД 1 типу з ознаками гастропарезу

Me – 6,10 [5,8;6,9] порівняно з групою без них Me – 5,88 [4,9;6,4] ммоль/л ($p = 0,098$), тоді як в осіб з ЦД 2 типу виявлено статистично значущу різницю рівнів ЗХС з ознаками гастропарезу Me – 6,30 [5,6;6,9] порівняно з групою без них Me – 5,93 [5,2;6,3] ммоль/л ($p = 0,000$). Вміст ТГ у пацієнтів, хворих на ЦД 1 типу з ознаками гастропарезу і без них, відповідно становив Me – 2,90 [1,9;3,7] порівняно з групою без них Me – 1,99 [1,3;3,2] ммоль/л ($p = 0,204$), а у хворих на ЦД 2 типу Me – 2,30 [2,0;3,3] порівняно з групою без них Me – 2,10 [1,5;3,0] ммоль/л ($p = 0,165$). В усіх групах хворих на ЦД з ознаками гастропарезу спостерігалися більш виразні порушення ліпідного обміну, а саме: значне збільшення концентрації ЗХС (у пацієнтів з ознаками гастропарезу в 1,3 раза по відношенню до контрольної групи ($p = 0,000$), і в 1,1 раза щодо отриманих показників у хворих без симптомів гастропарезу ($p = 0,098$); рівня ТГ (у хворих з ознаками гастропарезу в 2,2-2,5 раза у порівнянні з контрольною групою ($p = 0,000$) і в 1,1-1,3 раза щодо отриманих показників у хворих без проявів гастропарезу ($p = 0,029$). Також відзначається значне зменшення циркулюючого ХС ЛПВЩ майже на 60 %, у порівнянні з контрольною групою на 80-90 % по відношенню до його вмісту у хворих без проявів гастропарезу ($p = 0,026$). У групі пацієнтів з симптомами ДГ у порівнянні з хворими без ознак дисфункції шлунка діагностовано більш виражене зростання показника КА (приблизно у 1,5 раза у хворих на ЦД 1 типу і в 1,2 раза у пацієнтів з ЦД 2 типу).

У хворих на ЦД 1 типу виявлено прямий кореляційний зв'язок між станом М-ЕФ шлунка за результатами ^{13}C -ОДТ і показниками ліпідограми: прямий середньої сили зв'язок виявлено між ^{13}C -ОДТ і ЗХС ($r = 0,421$; $p = 0,010$), ТГ ($r = 0,601$; $p = 0,000$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,625$; $p = 0,000$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,601$; $p = 0,000$), КА ($r = 0,525$; $p = 0,001$), АІ ($r = 0,590$; $p = 0,000$); зворотний середньої сили зв'язок між показником ^{13}C -ОДТ і ХС ЛПВЩ ($r = -0,389$; $p = 0,017$). Тоді як у хворих на ЦД 2 типу не виявлено кореляційної залежності між показниками ліпідограми і результатом ^{13}C -ОДТ.

Отже, можна стверджувати про наявність взаємообтяжуючого впливу дисліпідемії на погіршення М-ЕФ шлунка у хворих на ЦД 1 типу. Одним із факторів розвитку гастропарезу слід вважати порушення процесів жирового метаболізму, який сприяє активації процесів оксидативного стресу і прогресування хронічних ускладнень ЦД зі сторони шлунка.

За результатами багатофакторного аналізу виявлено зростання ризику розвитку і прогресування симптомів брадикастрії у хворих на ЦД 1 типу з надлишковою масою тіла або/чи абдомінальним ожирінням:

- а) коефіцієнт В між ^{13}C -ОДТ та ІМТ: ВР = 4,60; 95 % ДІ = 2,60-6,60; $p = 0,000$;
- б) коефіцієнт В між ^{13}C -ОДТ та ОТ: ВР = 1,51; 95 % ДІ = 0,61-2,42; $p = 0,001$).

Порушення ліпідного обміну сприяє зростанню ВР розвитку гастропарезу у хворих на ЦД 1 типу:

- а) між ^{13}C -ОДТ і тригліцеридами: ВР = 9,94; 95 % ДІ = 4,88-15,01; $p = 0,000$;
- між ^{13}C -ОДТ та ХСЛПВЩ: ВР = (-74,29); 95 % ДІ = (-110,11)-(-38,48); $p = 0,000$;
- б) між ^{13}C -ОДТ та ХСЛПНЩ: ВР = 8,00; 95 % ДІ = 3,34-12,69; $p = 0,001$;
- в) між ^{13}C -ОДТ і ХСЛПДНЩ: ВР = 49,71; 95 % ДІ = 24,38-75,04; $p = 0,000$;

- г) між ^{13}C -ОДТ й КА: $BP = 5,24$; $95\% \text{ ДІ} = 2,70-7,77$; $p = 0,000$;
 г) між ^{13}C -ОДТ та АІ: $BP = 7,83$; $95\% \text{ ДІ} = 4,94-10,72$; $p = 0,000$).

Предиктором розвитку ДГ слід також вважати ступінь важкості ДПП, оцінку якої виконано за результатами НДР (між ^{13}C -ОДТ і НДР: $BP = 1,73$; $95\% \text{ ДІ} = 0,55-2,91$; $p = 0,005$). За даними лінійного регресійного аналізу, у пацієнтів з ЦД 1 типу виявлений позитивний взаємозв'язок між ступенем уповільнення М-ЕФ шлунка і проявами ДПП, вираженістю і страхом перед симптомами гіпоглікемії, а також рівнем тригліцеридів. Встановлено сильний кореляційний зв'язок між суб'єктивною оцінкою обстежених симптомів гастропарезу за результатами анкетування (PAGI-SYM, GCSI) та інструментальним підтвердженням (^{13}C -ОДТ) уповільнення М-ЕФ шлунка: відповідно PAGI-SYM, GCSI з ^{13}C -ОДТ ($r = 0,91$; $r = 0,85$; $p = 0,001$) проведено оцінку впливу різноманітних чинників на ступінь важкості перебігу проявів ДГ за даними опитувальників.

За результатами оцінки НДР та анкет-опитувальників (PAGI-SYM, GCSI) й ^{13}C -ОДТ вивчено взаємозв'язок між даними показниками і встановлено, що $95\% \text{ ДІ}$ для нестандартизованого коефіцієнта В у порівнянні становить: між PAGI-SYM і НДР: $BP = 2,14$; $95\% \text{ ДІ} = 1,53-2,75$; $p = 0,000$; між GCSI та НДР: $BP = 0,83$; $95\% \text{ ДІ} = 0,56-1,09$; $p = 0,000$; тоді як між ^{13}C -ОДТ і НДР: $BP = 2,20$; $95\% \text{ ДІ} = 1,13-3,27$; $p = 0,000$. Характерний позитивний взаємозв'язок між оцінкою заключень опитувальників (PAGI-SYM та/або GCSI) і даними анамнезу захворювання – обтяжена спадковість на ЦД (між PAGI-SYM та анамнезом захворювання: $BP = 7,82$; $95\% \text{ ДІ} = 0,25-15,38$; $p = 0,043$; тоді як між GCSI й обтяженим спадковим анамнезом на ЦД: $BP = 3,28$; $95\% \text{ ДІ} = 0,04-6,52$; $p = 0,047$), супутні серцево-судинні захворювання (відповідно PAGI-SYM до випадків серцево-судинних хворіб: $BP = 6,57$; $95\% \text{ ДІ} = 2,99-10,16$; $p = 0,000$; а за відношенням до GCSI: $BP = 2,74$; $95\% \text{ ДІ} = 1,20-4,28$; $p = 0,000$), наявність хронічних мікроvasкулярних ускладнень ЦД 2 типу (між PAGI-SYM і мікроvasкулярними ускладненнями ЦД 2-го типу: $BP = 9,05$; $95\% \text{ ДІ} = 5,49-12,62$; $p = 0,000$; відповідно у відношенні з GCSI і мікроvasкулярними ускладненнями: $BP = 3,71$; $95\% \text{ ДІ} = 2,18-5,25$; $p = 0,000$), а також гіперхолестеринемії (між PAGI-SYM і гіперхолестеринемією: $BP = 5,75$; $95\% \text{ ДІ} = 2,43-9,07$; $p = 0,001$, а між GCSI і високим рівнем ЗХС: $BP = 2,51$; $95\% \text{ ДІ} = 1,09-3,93$; $p = 0,001$). Але за висновками ^{13}C -ОДТ не знайдено між цими факторами прямої залежності, тому отримані нами результати певною мірою підтверджують вплив додаткових чинників на виникнення чи погіршення перебігу ускладнень ЦД 2 типу зі сторони шлунка. Таким чином, предикторами виникнення і прогресування симптомів гастропарезу у хворих на ЦД 1 типу слід вважати важкі прояви функціональних змін НДР, що свідчить про посилення проявів ДПП, а також надлишкову масу тіла та/або абдомінальне ожиріння, ознаки дисліпопротеїдемії – гіпертригліцеридемія. У хворих на ЦД 2 типу потужними факторами ризику розвитку брадикастрії слід вважати тривалість основного захворювання більше 10 років, виражені прояви ДПП (НДР), зростання частоти випадків гіпоглікемічних станів (анкетування HFS-Total), а також шкідливу звичку – тютюнопаління. Фоновими (допоміжними) чинниками виникнення ДГ є наявність в анамнезі супутніх серцево-судинних захворювань, хронічних

мікровазулярних ускладнень ЦД, обтяжена спадковість на ЦД і гіперхолестеринемія.

Оскільки регулювання спорожнювання шлунка здійснюються за допомогою гуморальних, міогенно-неврологічних механізмів, одним із завдань дослідження було вивчення концентрації гормонів ШКТ, зокрема греліну і холецистокініну (ХЦК) у сироватці хворих на ЦД з ознаками шлункової дисмоторики і без них.

У хворих на ЦД 1 типу з позитивними симптомами гастропарезу концентрація греліну була вірогідно нижча ($(18,91 \pm 7,99)$ пг/мл), ніж у пацієнтів без верифікованої симптоматики дисмоторики шлунка ($(83,81 \pm 3,43)$ пг/мл) та контрольної групи ($(96,14 \pm 6,48)$ пг/мл). Схожі зміни характерні і для хворих на ЦД 2 типу з симптомами гастропарезу, оскільки спостерігаються виражені ознаки гіпогрелінемії ($(10,94 \pm 6,33)$ пг/мл), що супроводжувалося інструментальним підтвердженням брадикастрії за результатами ^{13}C -ОДТ, тоді як в обстежених хворих на ЦД 2 типу без симптомів гастропарезу не виявлено низької концентрації цього гормону ($(82,22 \pm 4,48)$ пг/мл), як і в осіб групи контролю ($(96,14 \pm 6,48)$ пг/мл). Отже, показник греліну сироватки крові у хворих на ЦД 1 типу з ознаками гастропарезу в 4,4 рази нижче норми був від норми, ніж у пацієнтів з ЦД 1 типу, а при проведенні порівняння хворих на ЦД 2 типу з ознаками гастропарезу і без них прояви гіпогрелінемії значно виразніші, оскільки вміст греліну в 7,5 рази нижчий від норми, ніж у хворих на ЦД 2 типу без проявів дисмоторики шлунка. Для встановлення впливу концентрації греліну на стан М-ЕФ шлунка нами проведений кореляційний аналіз, який виявив зворотний кореляційний зв'язок між показником греліну і станом М-ЕФ шлунка за результатом ^{13}C -ОДТ у досліджуваних пацієнтів з ознаками ДГ. Наявна пряма пропорційна залежність між ступенем важкості проявів ДГ і зниженням рівня греліну. Отже, гіпогрелінемія потенціює прогресування порушення М-ЕФ шлунка і зумовлює розвиток ДГ.

У результаті проведених досліджень виявлено пряму кореляційну залежність між показником часу напіввиведення шлункового вмісту за результатами ^{13}C -ОДТ і рівнем ХЦК ($r = 0,81$; $p = 0,006$). У хворих на ЦД 1 типу з ознаками порушення М-ЕФ шлунка концентрація ХЦК ($(2,58 \pm 0,54)$ нг/мл) у 15,2 рази вища, ніж у пацієнтів контрольної групи ($(0,17 \pm 0,05)$ нг/мл). В осіб без позитивних ознак гастропарезу рівень ХЦК ($(0,23 \pm 0,02)$ нг/мл) знаходився у межах вікової норми. У хворих на ЦД 2 типу з ознаками гастропарезу вміст ХЦК у 20,3 рази ($(3,45 \pm 0,78)$ нг/мл) перевищує концентрацію цього гормону в осіб контрольної групи ($(0,17 \pm 0,05)$ нг/мл) та у пацієнтів з ЦД 2 типу без проявів дисмоторики шлунка ($(0,22 \pm 0,01)$ нг/мл). Отримані результати можна пояснити інгібуючим впливом ХЦК на проксимальний відділ шлунка, а прояви гастропарезу безпосередньо впливають на функціональну активність панкреатодуоденальної зони і М-ЕФ шлунка (Ткаченко Є.В. та співавт., 2011; Akter, H. et al., 2017). Тому патогномонічним чинником брадикастрії у хворих на ДГ слід також вважати стан гіперхолецистокінінемії.

За даними В. А. Гриб та Л. А. Скрипко (2015) провідним маркером ступеня ураження мієлінової оболонки нейроцитів у хворих з ознаками ДПП слід вважати концентрацію в сироватці крові периферичного мієлінового білка 22 (ПМБ 22). За умов прогресування ДПП за висновком НДР як у хворих на ЦД без симптомів

дисмоторики шлунка, так і з ознаками гастропарезу виявлено істотне підвищення рівня ПМБ 22 у порівнянні з контрольною групою: в осіб з ЦД 1 і 2 типів без симптомів гастропарезу відповідно – $(6,93 \pm 0,90)$ нг/мл і $(7,75 \pm 0,75)$ нг/мл проти $(0,05 \pm 0,27)$ нг/мл у контрольної групи ($p < 0,05$), у досліджуваних хворих на ЦД 1 типу з ознаками гастропарезу – $(12,68 \pm 1,99)$ нг/мл ($p < 0,05$), а у хворих на ЦД 2 типу з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка – $(15,86 \pm 3,75)$ нг/мл ($p < 0,05$). Враховуючи дані кореляційного аналізу, встановлено, що високий вміст ПМБ 22 також безпосередньо впливає на стан функціональної активності шлунка, це підтверджено заключеннями ^{13}C -ОДТ (між ^{13}C -ОДТ і вмістом ПМБ 22 у хворих на ЦД 1 типу $r = 0,94$ та у пацієнтів з ЦД 2 типу $r = 0,93$; $p = 0,000$). Отже, важкі прояви демієлінізації нервових волокон, що характеризується зростанням рівня ПМБ 22, слід вважати раннім фактором розвитку ДГ. Таким чином, нами доведено патогенетичну концепцію метаболічних предикторів розвитку і прогресування ДГ – стан гіпогредіємії, гіперхолестеролемії і висока концентрація ПМБ 22.

З метою ранньої діагностики ДГ перший етап дослідження передбачав детальний аналіз анамнестичних даних, анкетування GCSI, HFS-Total, результатів фізикального огляду, стандартний набір лабораторно-інструментальних показників; на другому етапі, якщо за результатами анкетування сума балів опитувальника GCSI була вище, ніж 12 балів, з метою дообстеження за допомогою ^{13}C -ОДТ визначався ступінь брадикастрії.

Для встановлення найвагоміших взаємозв'язків із швидкістю М-ЕФ шлунка застосовано методику множинного кореляційно-регресійного аналізу, графічне зображення коефіцієнта множинної детермінації між результатаом ^{13}C -ОДТ та висновками анкет-опитувальників і даними фізикального огляду у хворих на ЦД 1 і 2 типів відображено на рисунках 1, 2, 3.

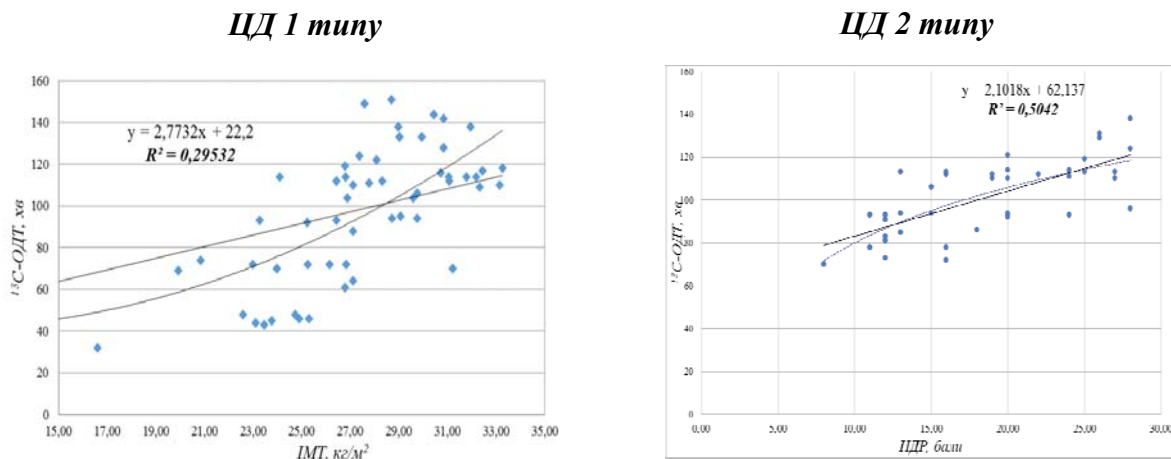


Рис. 1. Коефіцієнт множинної детермінації (R^2) між швидкістю М-ЕФ шлунка за результатами ^{13}C -ОДТ та ІМТ, НДР у досліджуваних групах пацієнтів.

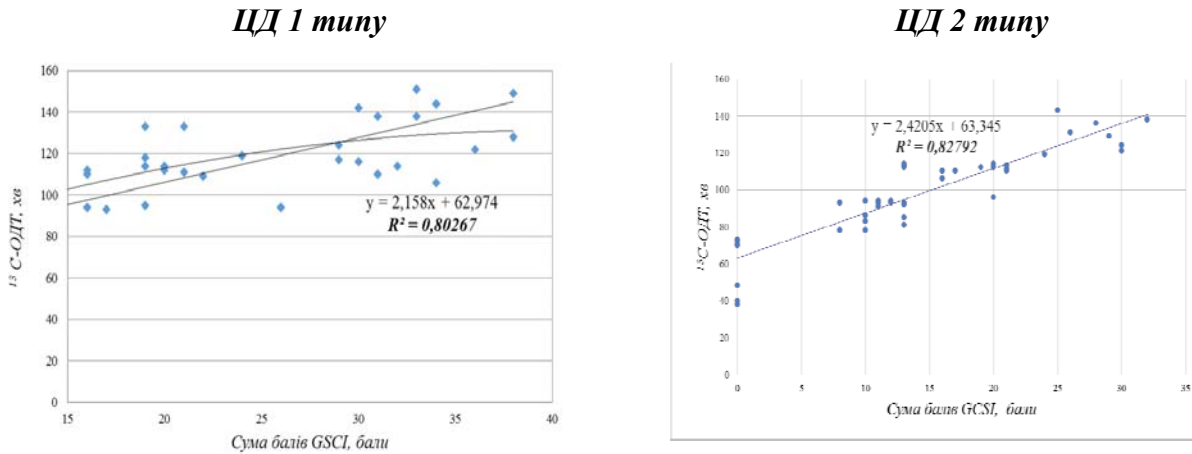


Рис. 2. Коефіцієнт множинної детермінації (R^2) між швидкістю М-ЕФ шлунка за результатами ^{13}C -ОДТ та сумою балів шкал опитувальників GCSI у досліджуваних групах пацієнтів.

Встановлено, що уповільнення М-ЕФ шлунка у хворих на ЦД 1 типу зумовлене варіацією коливання показника ІМТ на 29,5 %, самостійною оцінкою пацієнтів за результатами анкетування GCSI ступеня важкості перебігу симптомів гастропарезу на 80,3%, а також на 49,7 % частотою виникнення і важкістю перебігу епізодів страху гіпоглікемії за даними опитувальників HFS-Total.

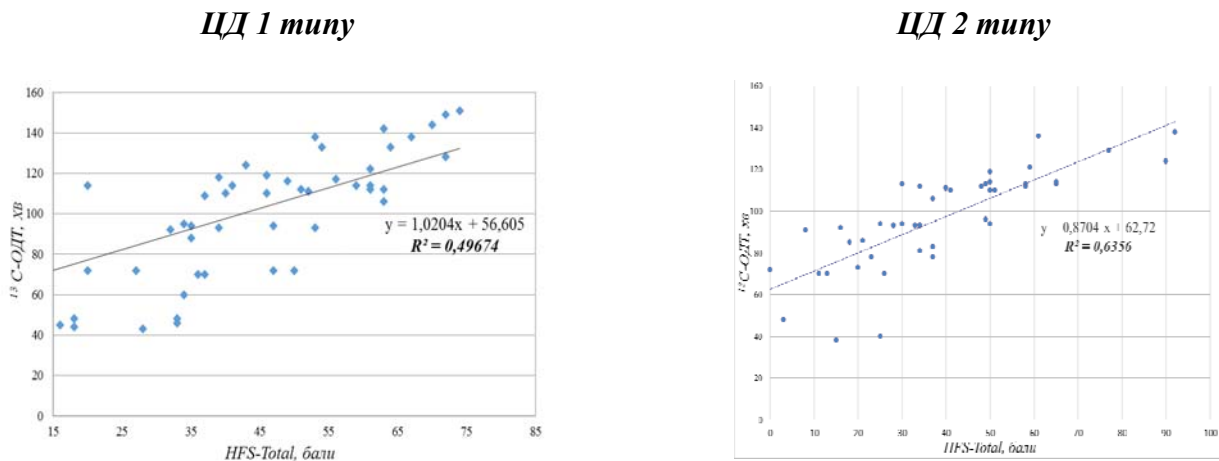


Рис. 3. Коефіцієнт множинної детермінації (R^2) між швидкістю М-ЕФ шлунка за результатами ^{13}C -ОДТ та сумою балів шкал опитувальників HFS-Total у досліджуваних групах пацієнтів.

В обстежених пацієнтів з ЦД 2 типу брадикастрія зумовлена варіацією важкості стану НДР – на 50,4 %; суб'єктивною оцінкою хворими проявів гастропарезу за висновками анкет-опитувальників GCSI – на 82,8 % й ризиком гіпоглікемії за результатами опитувальників HFS-Total – на 63,6 %.

Враховуючи результати проведених досліджень і вивчення основних предикторів розвитку і прогресування ДГ, нами запропоновано покроковий діагностичний алгоритм раннього скринінгу брадикастрії у хворих на ЦД (рис.4).

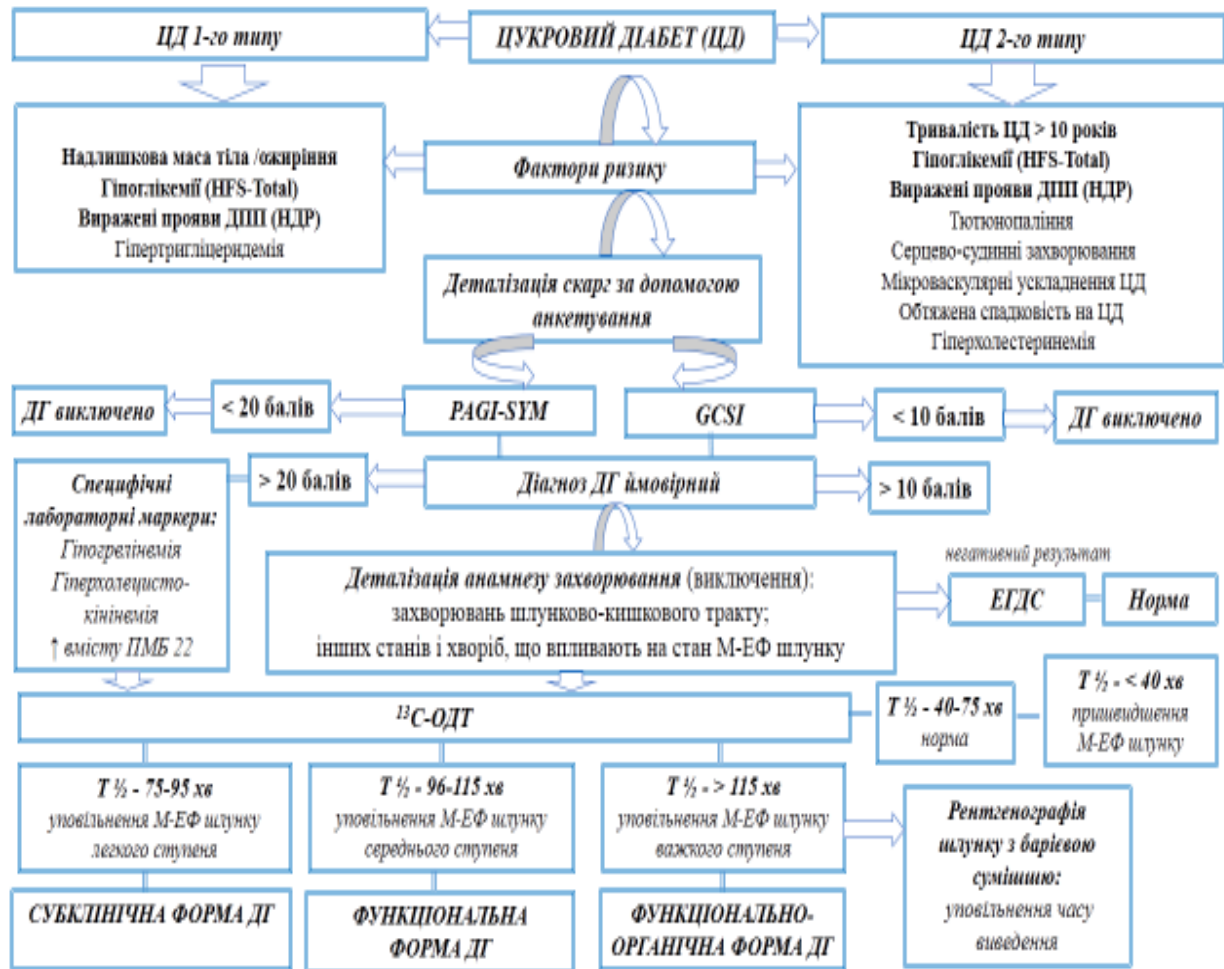


Рис. 4. Алгоритм ранньої діагностики розвитку порушень М-ЕФ шлунка у хворих на ЦД.

Для визначення морфологічних особливостей м'язової оболонки та міжм'язового сплетення шлунка при ЦД виконано експериментальне дослідження на 67 статевозрілих білих щурах – самцях лінії Вістар, яким проводилося моделювання СТЦД. У цих умовах проведено електронно-мікроскопічне, гістологічне дослідження нейронів міжм'язового нервового сплетення (МНС). В інтактної і контрольної груп тварин на гістологічних препаратах у стінці шлунка чітко диференціюються слизова, м'язова та серозна оболонки. На напівтонких зрізах перикаріони більшості нейронів МНС мають дифузно розташовані гранули хроматину. Площа нейронів контрольної групи тварин достовірно не відрізняється від інтактної і становить $(99,65 \pm 10,50)$ мкм² (інтактної – $(96,35 \pm 8,56)$ мкм²; $p = 0,7963$), площа профілю їхніх ядер також достовірно не відрізняється і складає $(30,14 \pm 0,98)$ мкм² ($(29,76 \pm 1,26)$ мкм²; $p = 0,7722$), при цьому ЯЦІ рівне $0,44 \pm 0,06$

($0,44 \pm 0,09$; $p = 0,9856$). М'язова оболонка шлунка контрольної та інтактної групи щурів за даними якісного і кількісного аналізу не відрізняються.

Через 14 діб розвитку експериментального цукрового діабету (ЕЦД) спостерігаємо достовірне збільшення площі профілю ядер нейронів МНС до ($34,51 \pm 1,32$) мкм^2 (контроль – ($30,14 \pm 0,98$) мкм^2 ; $p = 0,0001$), при цьому площа перикаріонів достовірно не змінюється і становить ($102,06 \pm 8,22$) мкм^2 (контроль – ($99,65 \pm 10,50$) мкм^2 ; $p = 0,8798$), що призводить до збільшення ЯЦІ до $0,52 \pm 0,05$ (контроль – $0,44 \pm 0,06$; $p = 0,0113$). Зменшується К/Ф_я до $0,76 \pm 0,01$ (контроль – $0,84 \pm 0,02$). На світлооптичному рівні у тварин з ЦД збільшені за розмірами ядра зміщуються на периферію перикаріона і просвітлюються. Зерна тигроїда нерівномірно розподіляються в нейроплазмі тіл нейронів. Вони утворюють скупчення по периферії перикаріона, тоді як навколо ядер подекуди відзначається хроматоліз, капіляри повнокровні.

На ультраструктурному рівні ядра нейронів містять дифузно розсіяні гранули еухроматину та окремі скупчення електроннощільного гетерохроматину. Ядерна оболонка утворює незначні інвагінації, перинуклеарний простір розширений. Нейрони мають цитоплазму помірної електронно-оптичної щільності. Біля ядра трапляються диктіосоми та пухирці комплексу Гольджі, відзначається гіпертрофія цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки та одна-дві лізосоми. Мітохондрії збільшуються в об'ємі, їхній матрикс просвітлюється, а кристи частково руйнуються і дезорганізуються. Такі морфологічні й морфометричні особливості перебудови нейронів свідчать про їхню високу функціональну активність, що очевидно, пов'язано з поліфагією та постійною моторикою шлунка для евакуації харчових мас. За даними наших досліджень, в окремих безмієлінових нервових волокнах візуалізується низької електронно-оптичної щільності аксоплазма, в якій наявні досить великі мітохондрії з просвітленим матриксом і окремими кристами, чисельність нейротрубочок дещо зменшується. Цитоплазма нейролемоцитів характеризується збільшенням кількості і розмірів ельцгольцівських тілець і гіперплазією ендоплазматичної сітки. В інтерстиціальних клітинах Кахаля наявні аутофагосоми і поодинокі дрібні вакуолі. Ендотеліоцити зазнають найбільш виражених змін. У їхній цитоплазмі спостерігається збільшення кількості піноцитозних пухирців і деструктивні зміни в мітохондріях. Ядра в ендотеліоцитах і перицитах мають матрикс низької електронно-оптичної щільності з маргінально розміщеним гетерохроматином.

Через 28 діб експерименту в МНС спостерігається достовірне збільшення площі нейронів та їхніх ядер до ($106,33 \pm 2,81$) мкм^2 (контроль – ($90,81 \pm 5,42$) мкм^2 ; $p = 0,0009$) та ($90,81 \pm 5,42$) мкм^2 (контроль – ($29,65 \pm 1,06$) мкм^2 ; $p = 0,0008$). При цьому К/Ф_я нейронів зменшується до $0,75 \pm 0,05$ (контроль – $0,83 \pm 0,02$; $p = 0,0023$), а ЯЦІ достовірно не змінюється і становить $0,48 \pm 0,02$ (контроль – $0,49 \pm 0,05$; $p = 0,5672$). На ультраструктурному рівні в перикаріонах більшості нейронів візуалізуються: нейральні мікротрубочки і нейронитки, овальної форми мітохондрії з редукованими кристами, розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС), поодинокі дрібні вакуолі і лізосоми. Ядра низької електронної щільності з дифузно розсіяними гранулами еухроматину і 1-2 електроннощільними ядерцями.

Ядерна оболонка утворює незначні інвагінації. Зі збільшенням терміну експерименту деструктивні зміни в міоцитах стінки шлунка наростають. В окремих ділянках спостерігається виражений інтерстиційний набряк, в інших – розростання сполучнотканинних волокон, у третіх виражений набряк міоцитів. Характерною ознакою змін для цього терміну ЕЦД є поява в міоцитах великих вакуоль-балонів, які стискають органели чи ядро, явища секвестрації. Такі зміни відбуваються на фоні циркуляторної і гемічної гіпоксії, при цьому прослідковується інтерстиційний набряк, розростання сполучної тканини поміж міоцитами та потовщення базальної мембрани міоцитів. Отже, у щурів з 42 доби перебігу ЕЦД, морфологічно характеризується: деструктивними змінам нейронів МНС (вакуольна дистрофія, апоптоз); аксональною дегенерацією, що визначає центральний (нейрогенний) характер ураження безмієлінових нервових волокон; апоптозом і некрозом інтерстиціальних клітин Кахалія; вакуольною, гідропічною, балонною дистрофією міоцитів. На тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії внаслідок циркуляторної і гемічної гіпоксії прогресують виражені деструктивні зміни складових компонентів м'язової оболонки шлунка. Отже, ЕЦД у щурів змінює М-ЕФ шлунка шляхом деструктивних змін в міогенних й нейрогенних чинниках, які її забезпечують.

Через 28 діб експерименту у щурів із СТЦД, що отримували лікування ексенатидом (третя група), корекцію СТЦД проводили за допомогою інсуліну (четверта група) та щурам з СТЦД використовували ексенатид та інсулін (п'ята група). Застосування антидіабетичних препаратів призводило до достовірного зменшення рівня глюкози та HbA_{1C} , порівняно зі щурами з СТЦД відповідно до: $(9,03 \pm 0,94)$ ммоль/л ($p = 0,0209$) та $(5,57 \pm 0,25)$ % ($p = 0,0209$); $(8,82 \pm 1,16)$ ммоль/л ($p = 0,0209$) та $(5,64 \pm 0,88)$ % ($p = 0,0339$); $6,12 \pm 0,83$ ($p = 0,0209$) та $3,98 \pm 1,22$ ($p = 0,0202$). Між третьою і четвертою групами лікування не було достовірної різниці між рівнями глюкози та HbA_{1C} , тоді як у тварин п'ятої групи показники були статистично значно меншими порівняно з третьою і четвертою групами тварин та достовірно не відрізнялися від інтактних тварин. Проведене лікування у тварин третьої, четвертої та п'ятої груп призвело до достовірного зменшення площі нейронів МНС та їх ядер, порівняно з другою групою тварин, які у тварин третьої і п'ятої груп статистично значущо не відрізнялися від показників контролю (табл. 2).

За даними наших досліджень, найбільш оптимальною корекцією показників вуглеводного обміну, є комплексне застосування інсуліну та ексенатиду, яке забезпечує у хворих тварин нормалізацію глікемічного профілю упродовж доби без ризику розвитку гіпер- і гіпоглікемічних станів та відновлює структуру м'язової оболонки шлунка, покращуючи таким чином М-ЕФ шлунка.

На 56 добу експерименту у третій, четвертій та п'ятій групах тварин застосування антидіабетичних препаратів призводило до достовірного зменшення рівня глюкози та HbA_{1C} порівняно з другою групою відповідно до: $(10,98 \pm 0,95)$ ммоль/л ($p = 0,0209$) та $(6,53 \pm 0,69)$ % ($p = 0,0209$); $(8,28 \pm 0,97)$ ммоль/л ($p = 0,0209$) та $(5,73 \pm 0,55)$ % ($p = 0,0209$); $(5,64 \pm 0,75)$ ммоль/л ($p = 0,0209$) та $(3,73 \pm 0,96)$ % ($p = 0,0209$). У п'ятій групі рівні глюкози та HbA_{1C} були достовірно нижчі порівняно з третьою і четвертою групою і статистично значущо не відрізнялись від контрольних показників.

Морфометричні показники нейронів міжм'язового нервового сплетення шлунка при СТЦД у щурів та через 28 днів після його корекції (М ± m)

Група тварин	Площа клітини (мкм ²)	Площа ядра (мкм ²)	Коефіцієнт форми ядра	ЯЦІ
1	90,81 ± 5,42	29,65 ± 1,06	0,83 ± 0,02	0,49 ± 0,05
2	106,33 ± 2,81 ^{***}	34,52 ± 1,19 ^{***}	0,75 ± 0,05 ^{***}	0,48 ± 0,02
3	94,03 ± 3,54 ^β	30,51 ± 1,54	0,82 ± 0,03	0,48 ± 0,02
4	98,5 ± 2,56 ^{*,#,α}	32,46 ± 1,24 [*]	0,84 ± 0,04 [*]	0,49 ± 0,03
5	93,26 ± 2,15 ^{#,β}	31,86 ± 1,42 [#]	0,82 ± 0,03 [#]	0,52 ± 0,03 [#]

Примітки:

- * – достовірна різниця, порівняно з 1 групою тварин (p < 0,05);
- *** – достовірна різниця, порівняно з 1 групою тварин (p < 0,001);
- # – достовірна різниця порівняно з 2 групою тварин (p < 0,05);
- β – достовірна різниця порівняно з 4 групою тварин (p < 0,05);
- α – достовірна різниця порівняно з 5 групою тварин (p < 0,05).

При цьому слід зазначити, що такі показники були достовірно меншими в четвертій групі, порівняно з третьою, проте в обох групах вони були достовірно вищими за контрольні.

Проведене лікування у тварин третьої, четвертої та п'ятої груп призвело до достовірного зменшення площі нейронів міжм'язового сплетення та їх ядер порівняно з другою групою тварин, які у тварин п'ятої групи статистично значуще не відрізнялися від показників контролю. За даними морфометричного аналізу, у тварин третьої групи, порівняно з другою групою тварин площа нейронів та їх ядер є достовірно меншою, проте не відповідає контрольним показникам (табл. 3).

У тварин третьої і четвертої груп вищевказані показники були достовірно вищими, ніж у першій та п'ятій групах, що може свідчити про деструктивні зміни в нейронах.

У тварин третьої групи через 56 днів лікування СТЦД ексенатидом на ультраструктурному рівні більшість світлих нейронів знаходиться у стані помірної вакуольної дистрофії, яка проявляється у: руйнуванні внутрішньої мембрани мітохондрій, розширенні ГЕС, збільшенні гетерохроматину в ядрі.

Отже, застосування ексенатиду впродовж півтора місяців при СТЦД є доцільним тільки в комбінації з іншими антидіабетичними середниками, оскільки не призводить до нормалізації хронічної гіперглікемії, а як наслідок – спостерігаються деструктивні зміни структурних компонентів МНС та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунка.

Морфометричні показники нейронів міжм'язового нервового сплетення шлунка у щурів при СТЦД та через 56 днів після його корекції (M ± m)

Група тварин	Площа клітини (мкм ²)	Площа ядра (мкм ²)	Коефіцієнт форми ядра	ЯЦІ
1	92,56 ± 5,13	29,25 ± 1,06	0,84 ± 0,02	0,47 ± 0,05
2	146,63 ± 3,75 ^{***}	46,33 ± 4,74 ^{***}	0,91 ± 0,03 ^{***}	0,46 ± 0,05
3	106,23 ± 2,64 ^{*,#, α}	35,40 ± 2,15 ^{*,#, α}	0,88 ± 0,04 ^{*,α}	0,50 ± 0,02
4	105,27 ± 3,65 ^{*,#, α}	34,98 ± 3,24 ^{*,#, α}	0,89 ± 0,03 ^{*,α}	0,49 ± 0,03
5	91,26 ± 4,15 ^{#, §, β}	30,68 ± 1,74 ^{#, §, β}	0,83 ± 0,03 ^{#, §, β}	0,51 ± 0,03 [#]

Примітки:

- * – достовірна різниця порівняно з 1 групою тварин (p < 0,05);
- *** – достовірна різниця порівняно з 1 групою тварин (p < 0,001);
- # – достовірна різниця порівняно з 2 групою тварин (p < 0,05);
- α – достовірна різниця порівняно з 5 групою тварин (p < 0,05).

Таким чином, за даними наших досліджень, найбільш оптимальним лікуванням СТЦД є комплексне застосування інсуліну гларгіну та ексенатиду, яке забезпечує у хворих тварин нормалізацію глікемічного профілю упродовж доби без ризику розвитку гіпер- і гіпоглікемічних станів, сприяє відновленню структурних елементів МНС інтерстиціальних клітин Кахаля та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунка упродовж усього лікування, що свідчить про адекватність запропонованої терапії.

Відомий факт, що в осіб, хворих на ДГ, уповільнення М-ЕФ шлунка запускає «хибне коло»: важкі порушення антродуоденальної акомодатії, що зумовлює декомпенсацію вуглеводного обміну, а гіперглікемія викликає брадикастрію, тому не тільки уповільнення М-ЕФ шлунка є одним із провідних чинників лабільного перебігу і поганої компенсації ЦД.

Ефективність антидіабетичної терапії щодо показників вуглеводного метаболізму (HbA_{1c}, глікемічний профіль) у хворих на ЦД 1 і 2 типів без і з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка представлена в таблиці 4.

Для корекції вуглеводного обміну у хворих з ДГ запропоновано змінити режим інсулінотерапії, а саме вводити інсулін короткої дії після прийому їжі. При первинному огляді хворим на ЦД 2 типу з ознаками брадикастрії відміняли групи антидіабетичних препаратів, які безпосередньо впливають на моторику шлунково-кишкового тракту.

При порівнянні ефективності лікувальних комплексів щодо показників вуглеводного метаболізму встановлено, що через шість місяців лікування найкращої позитивної динаміки (Δ = - 15,20 %) HbA_{1c} досягнуто у хворих на ЦД 1 типу групи з ознаками ДГ.

Динаміка показників вуглеводного обміну в обстежених груп хворих на ЦД з ознаками гастропарезу і без них ($M \pm m$)

Показник	Термін лікування	Група дослідження, кількість хворих			
		без ознак ДГ		з ознаками ДГ	
		ЦД 1 типу (n=106)	ЦД 2 типу (n=94)	ЦД 1 типу (n=74)	ЦД 2 типу (n=86)
(HbA _{1c}),%	до лікування	9,71±0,15	8,94±0,15	9,21±0,14	8,97±0,16
	ч/з 3 міс.	9,14 ± 0,16*	8,16 0,13*	8,49 ± 0,13*	8,32 ± 0,15*
	ч/з 6 міс.	8,45 ± 0,15#†	7,62 ± 0,12#†	7,81 ± 0,12#†	7,84 ± 0,13#†
Глікемія натще-серце, ммоль/л	до лікування	8,95 ± 0,18	7,68 ± 0,14	7,87 ± 0,11	7,92 ± 0,15
	ч/з 3 міс.	8,18 ± 0,15*	6,89 ± 0,10*	7,21 ± 0,10*	7,22 ± 0,13*
	ч/з 6 міс.	7,20 ± 0,11#†	6,26±0,09#†	6,57±0,10#†	6,44±0,08#†
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л					
13:00	до лікування	11,09±0,20	9,67 ± 0,11	9,88 ± 0,17	9,77 ± 0,17
	ч/з 3 міс.	9,58±0,11*	9,31±0,09*	9,06±0,09*	9,33 ± 0,11*
	ч/з 6 міс.	9,15±0,96#†	8,80±0,09#†	8,24±0,07#†	8,96±0,07#†
17:00	до лікування	10,98±0,18	9,96±0,11	9,78±0,22	10,03±0,16
	ч/з 3 міс.	9,69±0,09*	9,34±0,09*	8,74±0,11*	9,37±0,09*
	ч/з 6 міс.	9,01 ± 0,81#†	8,74±0,09#†	7,99±0,07#†	8,83±0,07#†
20:00	до лікування	10,89 ± 0,19	9,85 ± 0,11	9,92 ± 0,14	10,03 ± 0,12
	ч/з 3 міс.	9,51±0,11*	9,21±0,09*	8,35±0,10*	9,12±0,09*
	ч/з 6 міс.	8,90 ± 0,07#†	8,70±0,10#†	7,91±0,06#†	8,74±0,07#†

Примітки:

* – дані вірогідні у порівнянні між показниками до лікування і через 3 місяці ($p < 0,05$);

– дані вірогідні у порівнянні між показниками до лікування і через 6 місяців ($p < 0,05$);

† – дані вірогідні у порівнянні між показниками через 3 і 6 місяців ($p < 0,05$).

У хворих з ЦД 2 типу без симптомів дисмоторики шлунка рівень HbA_{1c} достовірно знизився ($\Delta = - 14,77 \%$), а в групах хворих на ЦД 1 типу без ознак брадикастрії і ЦД 2 типу з симптомами гастропарезу виявлено незначний достовірний результат (відповідно ($\Delta = - 12,98 \%$) і ($\Delta = - 12,60 \%$)). Низька ефективність цукрознижувальних препаратів у хворих на ЦД 2 типу з ознаками ДГ обґрунтовує доцільність раннього призначення інсулінотерапії. Досягнуто достовірної позитивної динаміки глікемії натщесерце у хворих на ЦД 2 типу як з ознаками гастропарезу ($\Delta = - 18,69 \%$), так і без них ($\Delta = - 18,49 \%$). У пацієнтів з ЦД

1 типу без симптомів дисмоторики шлунка встановлено виражену достовірну різницю зниження показника прандіальної глікемії ($\Delta = -19,55\%$) через шість місяців лікування, тоді як у хворих на ЦД 1 типу з симптомами брадикастрії наявна незначна динаміка ($\Delta = -16,52\%$). Виявлено статистично значуще зниження показників постпрандіальної глікемії в усіх обстежених хворих, але найкращого ефекту досягнуто у хворих на ЦД 1 типу як із симптомами уповільнення М-ЕФ шлунка ($\Delta = -16,60\%$), так і без них ($\Delta = -17,49\%$). Застосування різноманітних груп цукрознижувальних засобів пацієнтами з ЦД 2 типу сприяє незначним позитивним статистично значущим змінам показників рівня глюкози крові у поспрандіальний період в осіб з симптомами ДГ ($\Delta = -8,29\%$), так і без них ($\Delta = -9,00\%$). Виявлено кореляційну залежність між сумою балів опитувальника HFS-Total і результатами ^{13}C -ОДТ ($r = 0,54$; $p = 0,001$), цей факт свідчить, що уповільнена М-ЕФ шлунка викликає розвиток симптомів «шлункової» постпрандіальної гіпоглікемії.

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновки, що ДГ сприяє виникненню і прогресуванню лабільного перебігу ЦД із частою зміною епізодів гіпо- чи/або гіперглікемії, які значно погіршують ЯЖ осіб працездатного віку. Достовірно вищий ризик гіпоглікемії спостерігається у хворих із симптомами гастропарезу порівняно з такими ж у хворих на ЦД без ознак дисмоторики шлунка. Для попередження виникнення гіпоглікемічних станів і досягнення компенсації вуглеводного обміну слід на ранніх стадіях діагностувати ДГ.

Хворих (62 особи) з ознаками ДГ легкого ступеня важкості залежно від визначених схем патогенетично-симптоматичної терапії розподілено на дві групи: перша група – 31 хворий на ЦД, яким до базового лікування додано засоби патогенетичної терапії: 600 мг на добу α -ЛК і 300 мг на добу бенфотіаміну, протягом трьох місяців; друга група – 31 пацієнт з ЦД отримували трьохмісячний курс патогенетичної терапії: 600 мг на добу α -ЛК, 300 мг на добу бенфотіамін і прокінетик – ітоприду гідрохлорид у дозі 150 мг на добу. При клініко-неврологічному дослідженні у пацієнтів усіх клінічних груп виявлено позитивну динаміку, що знайшло своє відображення у змінах результатів НДР: у хворих першої групи через три місяці НДР зменшився з $16,55 \pm 1,00$ до $(13,68 \pm 0,97)$ балів ($\Delta = -17,34\%$; $p < 0,05$), така ж тенденція утримувалась і через шість місяців – $(11,52 \pm 1,05)$ балів, що було вірогідним по відношенню до показників до лікування ($\Delta = -30,39\%$; $p < 0,05$). У пацієнтів другої групи, які приймали засоби патогенетичної терапії у поєднанні з прокінетиком, у порівнянні з показниками до початку лікування динаміка була також позитивною: $(15,74 \pm 0,91)$ балів проти $(13,09 \pm 0,90)$ балів через три місяці ($\Delta = -16,84\%$; $p < 0,05$) та $(11,26 \pm 0,99)$ балів через шість місяців ($\Delta = -28,46\%$; $p < 0,05$). Цей факт може свідчити про накопичувальний ефект впливу препаратів патогенетичної терапії на процеси регенерації нервових волокон упродовж тривалого курсу лікування, що також доведено в ряді наукових праць. За результатами опитувальників оцінки ЯЖ (MOD SF-36) у пацієнтів другої групи навіть на початкових етапах терапії через три місяці встановлено статистично значущі зміни результатів шкали фізичного компоненту

здоров'я, відповідно сума балів $56,27 \pm 1,22$ (до лікування), $58,22 \pm 1,22$ (через три місяці $\Delta = + 3,47 \%$). Позитивний результат також отримано і через шість місяців – ($59,57 \pm 1,32$) балів ($\Delta = + 5,86 \%$), тоді як у пацієнтів першої групи через три місяці наявна тільки позитивна динаміка (відповідно до лікування ($58,08 \pm 1,30$) бали, через три місяці ($58,72 \pm 1,27$) бали; $\Delta = + 1,10 \%$) показників цієї шкали, а через шість місяців (($59,61 \pm 1,26$) бали; $\Delta = + 2,63 \%$) отримано статистично значущий результат. Тоді як сума балів шкали психологічного компоненту здоров'я супроводжувалась статистично значущим зростанням показника через три і шість місяців лікування в усіх досліджуваних групах пацієнтів.

Вищевикладені зміни суб'єктивних і фізикальних обстежень у хворих з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка підтверджені висновками ^{13}C -ОДТ. У результаті три- і шестимісячних курсів лікування доведено статистично значима позитивна динаміка зменшення часу напіввиведення ($T_{1/2}$) їжі зі шлунка в двох групах дослідження, відповідно у першої групи пацієнтів до лікування $T_{1/2}$ – ($90,38 \pm 1,30$) хв, через три місяці $T_{1/2}$ – ($82,88 \pm 1,11$) хв ($\Delta = - 8,30 \%$; $p < 0,001$), за шість місяців $T_{1/2}$ – ($78,50 \pm 0,94$) хв ($\Delta = - 13,14 \%$; $p < 0,001$).

У другій групі хворих також виявлено статистично значущий результат: до лікування $T_{1/2}$ – ($98,45 \pm 3,79$) хв, через три місяці $T_{1/2}$ – ($90,36 \pm 3,47$) хв ($\Delta = - 8,22 \%$; $p < 0,001$), через шість місяців – ($84,45 \pm 3,02$) хв ($\Delta = - 14,22 \%$; $p < 0,001$) (рис. 5).

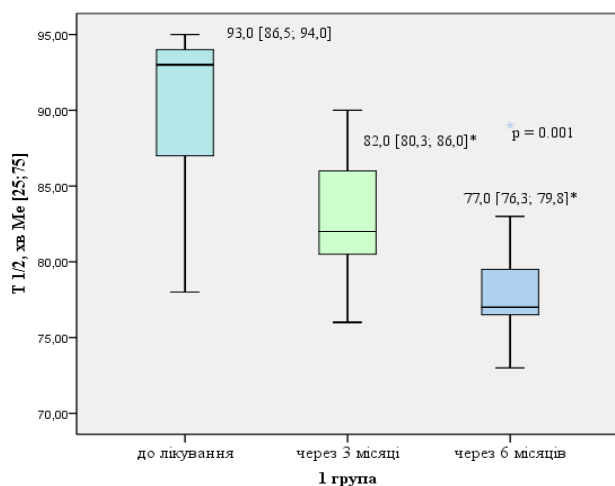
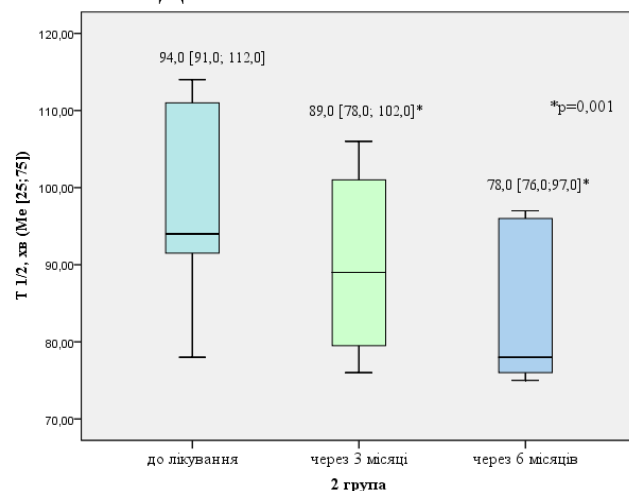


Рис. 5. Динаміка показників М-ЕФ



шлунка у досліджуваних групах пацієнтів за результатами ^{13}C -ОДТ.

Отримані результати досліджень свідчать, що обидва лікувальні комплекси є високоефективними, сприяють нормалізації клініко-лабораторних та інструментальних показників, а також відновлюють ЯЖ пацієнтів із початковими субклінічними проявами ДГ. У процесі лікування між групами обстеження у хворих з легким ступенем важкості ДГ не встановлено достовірної різниці ефективності між використаними лікувальними алгоритмами.

Також було обстежено і проліковано 64 хворих на ЦД з верифікованим діагнозом гастропарезу середнього ступеня важкості, серед яких 28 осіб із ЦД 1

типу і 36 хворих на ЦД 2 типу. В залежності від призначених лікувальних комплексів хворих з ознаками ДГ середнього ступеня важкості розподілено на дві групи: перша група – 32 хворих на ЦД, яким до базового лікування додано препарати патогенетичної терапії: 600 мг на добу α -ЛК і 300 мг на добу бенфотіаміну і прокінетик: 150 мг на добу ітоприду гідрохлориду, протягом трьох місяців; друга група – 32 пацієнти отримували попередній комплекс (600 мг на добу α -ЛК, 300 мг на добу бенфотіаміну, 150 мг на добу ітоприду гідрохлориду) з курсом сеансів акупунктури.

Складено рецептуру точок голковколювання, у якій використовували одну-дві точки для усунення симптомів порушення функції травлення і одну точку для корекції вуглеводного обміну. Отже, перший день: E36, J12, RP 6; другий день: RP 16, J13, E334; третій день: E34, J10, E37. З метою попередження щоденного використання одних і тих же точок, яке може зумовити їх виснаження і значне зниження ефективності дії, вплив на точки чергували через кілька днів. Зокрема, на четвертий день повторювалося поєднання точок, які використовувалися у перший день, на п'ятий – точки другого дня. Загалом лікувальний комплекс складався із 30 сеансів: кожен сеанс акупунктури тривав 40 хв, п'ять днів на тиждень, щомісячно проводилося 10 сеансів, перерва між якими становила 14 днів.

В усіх обстежених хворих із середнім ступенем важкості ДГ виявлено позитивну динаміку результатів фізикального і клініко-неврологічного оглядів: у хворих першої групи через три місяці НДР зменшився з $(17,63 \pm 0,97)$ балів до $(14,41 \pm 0,96)$ балів ($p < 0,05$), така ж тенденція утримувалась і через шість місяців ($\Delta = - 36,36\%$), що було вірогідним щодо показників до початку лікування ($p < 0,05$). В обстежених другої групи при порівнянні з показниками НДР до лікування динаміка була також позитивною: $(19,56 \pm 1,20)$ балів проти $(16,47 \pm 1,14)$ балів ($\Delta = - 15,80\%$) через три місяці ($p < 0,05$) та $(14,13 \pm 1,11)$ балів ($\Delta = - 27,76\%$) через шість місяців ($p < 0,05$).

За результатами оцінки анкет-опитувальників PAGI-SYM і GCSI визначено достовірний результат як через три місяці (відповідно в осіб першої групи сума балів PAGI-SYM ($\Delta = - 11,33\%$) і GCSI ($\Delta = - 14,49\%$) й PAGI-SYM ($\Delta = - 12,65\%$), GCSI ($\Delta = - 24,04\%$) у пацієнтів другої групи), так і через шість місяців (PAGI-SYM ($\Delta = - 21,89\%$), GCSI ($\Delta = - 12,61\%$) у хворих першої групи, кращого результату досягнуто PAGI-SYM ($\Delta = - 22,63\%$), GCSI ($\Delta = - 12,52\%$) у пацієнтів другої групи) лікування. Отже, у хворих з ознаками ДГ середнього ступеня важкості незалежно від обраного лікувального комплексу спостерігався позитивний достовірний результат як через три місяці, так і через шість місяців лікування.

За результатами опитувальників оцінки ЯЖ (MOD SF-36) у пацієнтів другої групи навіть на початкових етапах терапії через три місяці встановлено статистично значущі зміни результатів шкали фізичного компоненту здоров'я, відповідно сума балів $(54,20 \pm 1,98)$ (до лікування), $56,98 \pm 1,93$; $p < 0,05$ (через три місяці), позитивний результат також отримано і через шість місяців – $59,42 \pm 1,99$; $p < 0,05$. Цей факт може свідчити про наявність особливих механізмів впливу сеансів акупунктури на функціональну активність організму. У результаті три- і шестимісячних курсів лікування доведена статистично значуща позитивна динаміка зменшення часу

напіввиведення ($T_{1/2}$) їжі зі шлунка у двох групах дослідження, відповідно у першій групі пацієнтів до лікування $T_{1/2}$ – (109,07±0,92) хв, через три місяці $T_{1/2}$ – (100,00±1,66) хв ($p < 0,001$), за шість місяців $T_{1/2}$ – (95,64±1,11) хв ($p < 0,001$). У другій групі хворих: до лікування $T_{1/2}$ – (115,23±3,09) хв, через три місяці $T_{1/2}$ – (101,31±3,17) хв ($p < 0,001$), через шість місяців – (90,46±3,85) хв ($p < 0,001$) (рис.6).

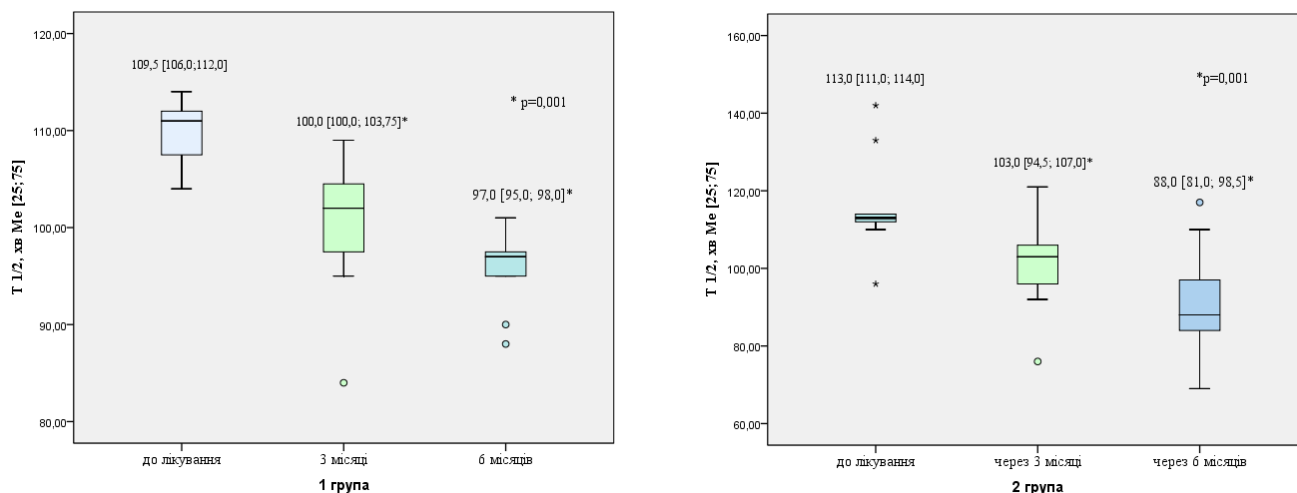


Рис. 6. Динаміка показників М-ЕФ шлунка у досліджуваних групах за результатами ^{13}C -ОДТ.

Доведено високу ефективність досліджуваних лікувальних комплексів, які сприяють покращенню клініко-лабораторних та інструментальних показників, а також відновлюють ЯЖ пацієнтів із симптомами ДГ середнього ступеня важкості. Незважаючи на достовірну результативність запропонованих шестимісячних курсів лікування за результатами ^{13}C -ОДТ в 1,7 раза, досягнуто кращого ($\Delta = - 21,50 \%$) достовірного результату функціональної активності шлунка у хворих на ДГ середнього ступеня важкості, яким до лікувального комплексу додано сеанси акупунктури, тоді як у пацієнтів першої групи ефект був дещо ($\Delta = - 12,31 \%$) нижчим.

Обстежено також 34 хворих на ЦД з ознаками гастропарезу важкого ступеня, серед яких 16 осіб з ЦД 1 типу і 18 хворих з ЦД 2 типу. У залежності від призначених лікувальних комплексів хворих з ознаками ДГ важкого ступеня важкості розподілено на дві групи: перша група – 17 хворих на ЦД, яким до базового лікування додано препарати патогенетичної терапії: 1200 мг на добу α -ЛК, 600 мг на добу бенфотіаміну і прокінетик: 150 мг на добу ітоприду гідрохлориду, протягом місяця, з подальшою титрацією дозування α -ЛК до 600 мг на добу і бенфотіаміну до 300 мг на добу; друга група – 17 пацієнтів отримували попередній комплекс (1200 мг на добу α -ЛК, 600 мг на добу бенфотіаміну, 150 мг на добу ітоприду гідрохлориду, протягом місяця з подальшим зменшенням дози α -ЛК до 600 мг на добу, бенфотіаміну до 300 мг на добу) у поєднанні із сеансами лазерної акупунктури, які виконано на приладі для електромагнітолазеропунктури ЛАМ-100У, за консультативної допомоги лікаря-рефлексотерапевта Р.Й. Гриневича.

Складено рецептуру точок, в якій використовували одну-дві точки для усунення симптомів порушення функції травлення, і одну точку для корекції вуглеводного обміну. Вплив голкою проводився на точки із глибиною уколу приблизно 1,5-2 см, симетрично (справа, зліва) в обидві точки, експозиція голки до 10 хвилин, із помірно вираженими передбаченими відчуттями, із незначним підкручуванням голки кожні 2-3 хвилини. Це проводилося у поєднанні з впливом світла лазера по 5 хвилин на кожну точку, через світловолоконний світловод, контактено прикладений до шкіри (Zhao L.F., 2011; Cafaro A. et al., 2015; Jun M. H. et al., 2015). Отже, сеанси акупунктури та лазеротерапії: 1) перший день: E36, J12, RP 6/E 22, V21; 2) другий день: RP 16, J13, E334/ RP 5, E 32; 3) третій день: E34, J10, E37/RP 15, MC 6. З метою попередження щоденного використання одних і тих же точок, яке може призвести до їх виснаження і значного зниження ефективності дії, вплив на точки чергували через кілька днів. Зокрема, на четвертий день повторювалося поєднання точок, які використовувалися у перший день, на п'ятий – точки другого дня, на шостий – точки третього дня.

Сприйнятливість і переносимість запропонованих лікувальних комплексів визначали на основі суб'єктивних даних, про які хворі повідомляли самостійно, результатів анкетування, а також висновків клінічних, лабораторно-інструментальних методів дослідження й розрахунків індексу ефективності лікування. В обстежених першої групи через шість місяців лікування достовірно знизився ($\Delta = -1,44\%$) ІМТ, а у хворих другої групи досягнуто кращої динаміки показника ($\Delta = -2,12\%$); схожу позитивну динаміку виявлено і ОТ (відповідно у першої групи ($\Delta = -0,94\%$) і на ($\Delta = -1,21\%$) у хворих другої групи). Через три місяці лікування у хворих першої групи виявлена позитивна динаміка, в 1,3 раза достовірно зменшилася сума балів НДР, така ж тенденція утримувалась і через шість місяців ($\Delta = -33,14\%$), що було вірогідним щодо показників до початку лікування ($p < 0,05$). В обстежених другої групи у порівнянні з показниками НДР до лікування динаміка була також позитивною: (23,41 \pm 0,99) балів проти (19,41 \pm 1,05) балів ($\Delta = -17,09\%$) через три місяці ($p < 0,05$) та (16,41 \pm 1,00) балів ($\Delta = -29,90\%$) через шість місяців ($p < 0,05$). Це свідчить про високу ефективність субмаксимальних доз препаратів патогенетичної терапії. У хворих із позитивними симптомами ДГ важкого ступеня важкості незалежно від обраного лікувального комплексу спостерігався позитивний достовірний результат висновків анкет-опитувальників як через три місяці, так і через шість місяців терапії. Підтверджена також ефективність терапії з боку фізичного і психологічного стану здоров'я у респондентів першої групи: через три місяці на 7,37% зафіксовано покращення фізичного стану пацієнти від початку курсу лікування (відповідно до лікування (45,60 \pm 1,56) бали, через три місяці (48,96 \pm 1,37) бали; $p > 0,05$), а через шість місяців досягнуто вірогідного позитивного результату ((54,39 \pm 1,54) бали, ($\Delta = +19,28\%$)). Сума балів шкали психологічного компоненту здоров'я супроводжувалась статистично значущим зростанням показника як через три місяці ($\Delta = +7,62\%$), так і ($\Delta = +21,27\%$) через шість місяців лікування. Вищевикладені зміни суб'єктивних і фізикальних обстежень у хворих із важким ступенем уповільнення М-ЕФ шлунка підтверджені результатами ^{13}C -ОДТ. Внаслідок три- і шестимісячних курсів лікування доведена

статистично значуща позитивна динаміка зменшення часу напіввиведення ($T_{1/2}$) їжі зі шлунка у двох групах дослідження, відповідно у першій групі пацієнтів до лікування $T_{1/2}$ – $(130,75 \pm 3,38)$ хв, через три місяці $T_{1/2}$ – $(113,58 \pm 2,24)$ хв ($p < 0,001$), за шість місяців $T_{1/2}$ – $(106,17 \pm 3,81)$ хв ($p < 0,001$). Оцінка результатів ^{13}C -ОДТ виявила достовірний позитивний ефект терапії через три і шість місяців лікування в обох досліджуваних групах, проте через півроку терапії кращої динаміки ($\Delta = -23,29\%$) показників М-ЕФ шлунка досягнуто у хворих другої групи, яким до лікувального комплексу додано сеанси лазерної акупунктури, тоді як ефективність терапії була у пацієнтів першої групи в 1,2 рази нижча ($\Delta = -18,80\%$). На основі проведених досліджень було розроблено алгоритм лікувальної тактики хворих на ДГ (рис. 7).

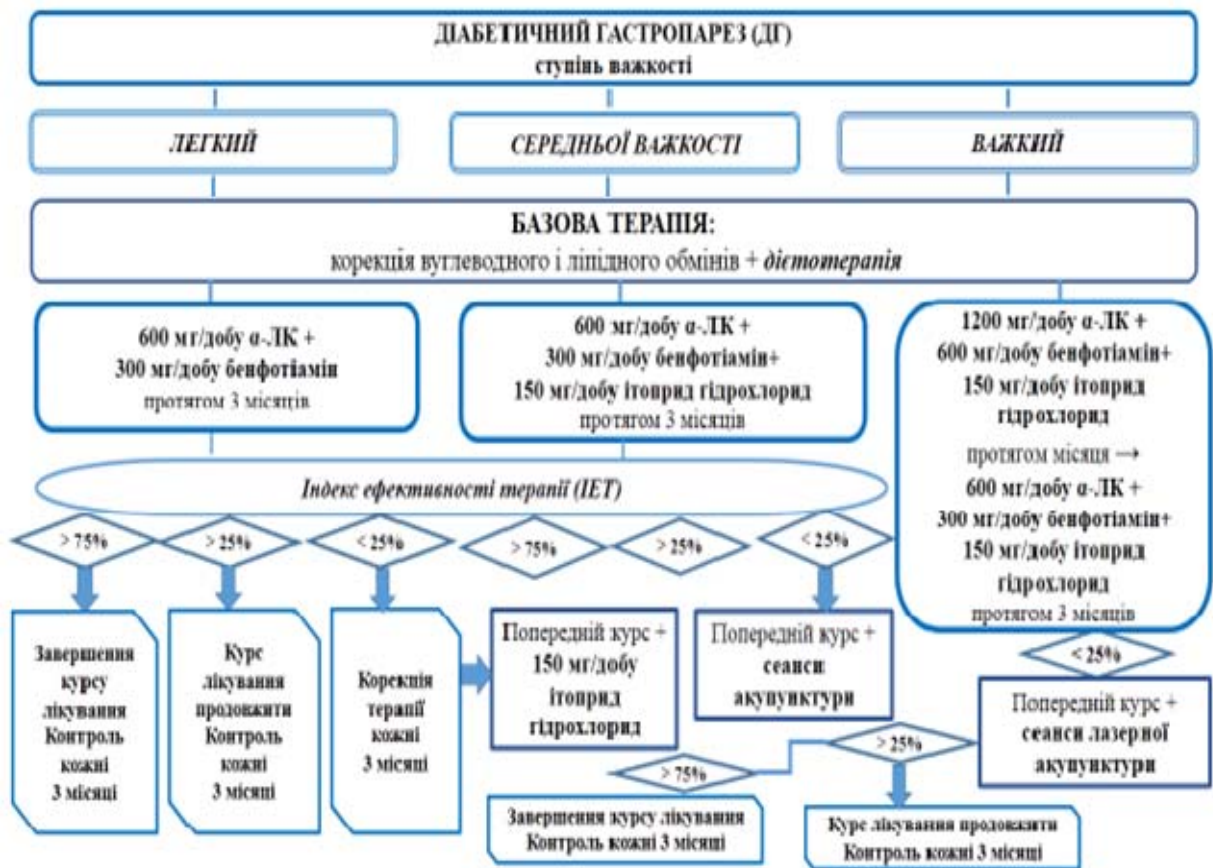


Рис. 7. Покроковий алгоритм лікування в залежності від ступенів важкості ДГ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення результатів і запропоноване нове вирішення сучасної проблеми ендокринології, а саме: розроблені нові підходи, спрямовані на оптимізацію діагностики різних стадій ДГ та підвищення ефективності лікування цієї групи хворих у залежності від ступеня важкості уповільнення М-ЕФ шлунка з урахуванням ролі та прогностичного значення гормонів шлунково-кишкового тракту, біомаркера ступеня демієлінізації нейронів, вуглеводного і ліпідного профілів у розвитку зазначеної патології. Розроблено математичну модель прогнозування розвитку гастропарезу у хворих на

ЦД. Опрацьовано покроковий діагностичний алгоритм і комплекс лікувальних заходів корекції дисмоторики шлунка.

1. ДГ являє собою розповсюджене ускладнення ЦД. Частота виявлення проявів гастропарезу в обстеженій популяції хворих на ЦД становила 44,4 % і була вищою у хворих з ЦД 2 типу – 47,8 %, а серед пацієнтів з ЦД 1 типу діагностовано у 41,1 %. Незалежно від типу ЦД пацієнти за ступенем важкості ДГ розподілялись таким чином: легкого ступеня – 17,2 %, середнього ступеня важкості – 17,8 %, важкий перебіг – 9,4 %.

2. Дисліпідемія є істотним фактором ризику дисмоторики шлунка у хворих на ЦД 1 типу, що проявляється статистично вірогідним прямим кореляційним зв'язком між швидкістю М-ЕФ шлунка за результатами ^{13}C -ОДТ і рівнями ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, АІП та зворотним середньої сили зв'язком між показниками ^{13}C -ОДТ і ХС ЛПВЩ.

3. У хворих на ЦД 1 типу виявлено взаємозв'язок між розвитком гастропарезу та проявами діабетичної периферичної полінейропатії, яка характеризується підвищенням показника неврологічного дисфункціонального рахунка. В осіб з ЦД 1 типу надлишкова маса тіла, особливо абдомінальний тип ожиріння являють собою вірогідні фактори ризику розвитку гастропарезу.

4. У хворих на ЦД 2 типу статистично вірогідними предикторами розвитку гастропарезу є тривалість основного захворювання більше 10 років, виражені прояви діабетичної периферичної полінейропатії, гіпоглікемічні стани в анамнезі, гіперхолестеринемія, тютюнопаління і наявність мікро- та макроваскулярних ускладнень ЦД.

5. У пацієнтів з ознаками ДГ у порівнянні з хворими на ЦД без симптомів дисмоторики шлунка встановлено низький рівень греліну і зростання вмісту холецистокініну в сироватці крові. Виявлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між швидкістю М-ЕФ шлунка за результатами ^{13}C -ОДТ і рівнем холецистокініну ($r = 0,81$; $p = 0,006$) й зворотною кореляційною залежністю з концентрацією греліну в сироватці крові ($r = - 0,92$; $p = 0,000$).

6. Встановлено наявність зв'язку між вмістом ПМБ 22 і станом М-ЕФ шлунка за результатами ^{13}C -ОДТ, що свідчить про можливість визначення рівня цього пептиду як раннього маркера розвитку ДГ.

7. У щурів із стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом у тканинах шлунка виявлені такі морфологічні характеристики: деструктивні зміни нейронів міжм'язового нервового сплетення (вакуольна дистрофія, апоптоз); аксональна дегенерація, що визначає центральний (нейрогенний) характер ураження безмієлінових нервових волокон; апоптоз і некроз інтерстиціальних клітин Кахалія; вакуольна, гідропічна, балонна дистрофія міоцитів. Такі зміни відбуваються на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії, що через циркуляторну й гемічну гіпоксію призводить до виражених деструктивних змін складових компонентів м'язової оболонки шлунка.

8. В експериментальних тварин використання цукрознижуючих лікарських засобів: ексенатиду – агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 та інсуліну гларгіну, у режимі монотерапії не дозволяло досягти нормалізації показників

вуглеводного обміну, тільки комбіноване застосування досліджуваних препаратів сприяло нормалізації глікемічного профілю. У результаті поєднаної терапії відновлювалися структурні елементи міжм'язового нервового сплетення інтерстиціальних клітин Кахалія і гладких міоцитів м'язової оболонки шлунка.

9. Поєднане застосування препаратів α -ЛК, бенфотіаміну впродовж трьох місяців і місячного курсу прокінетика (ітоприду гідрохлориду) хворим із ознаками ДГ легкого ступеня призводить до зменшення проявів симптомів та суб'єктивних відчуттів брадикастрії, як ускладнення ЦД у 91,3 % обстежених.

10. У хворих на ЦД з ознаками гастропарезу середнього ступеня важкості комбінована медикаментозна терапія, що включала α -ЛК, бенфотіамін, прокінетик (ітоприду гідрохлориду), дозволила досягти зменшення вираженості проявів ДГ у 97,1 % пацієнтів. При додаванні до лікувального комплексу сеансів акупунктури в обстежених хворих спостерігається статистично значуще покращення функціональної активності шлунка.

11. У хворих із важким перебігом ДГ комплексне лікування, яке включало місячний курс α -ЛК у дозуванні 1200 мг на добу, бенфотіаміну 600 мг на добу, ітоприду гідрохлориду 150 мг на добу з подальшим зниженням доз α -ЛК до 600 мг на добу, бенфотіаміну до 300 мг на добу, спричинило статистично значуще покращення моторики шлунка і зменшення симптомів ДГ. Включення до комплексу медикаментозної терапії сеансів лазерної акупунктури дозволило вірогідно покращити ефективність лікування важкого ступеня ДГ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою своєчасного виявлення симптомів гастропарезу хворим із лабільним перебігом ЦД чи/або частими постпрандіальними «шлунковими» гіпоглікеміями слід проводити скринінгову діагностику стану М-ЕФ шлунка.

2. Для підвищення результативності ранньої діагностики безсимптомних та прихованих форм ДГ слід використовувати спеціальні анкети-опитувальники оцінки індексу важкості симптомів шлунково- кишкових розладів «Patient Assessment of Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity Index» (PAGI-SYM) та індексу проявів гастропарезу «Gastroparesis Cardinal Symptom Index» (GCSI), які за короткий час прицільно спрямовують лікаря і пацієнта на оцінку низки важливих проявів захворювання.

3. Для стратифікації ризику розвитку і раннього виявлення ДГ рекомендується використання покрокового діагностичного алгоритму із застосуванням анкет-опитувальників GCSI (більше 10 балів) із подальшим розглядом питання дослідження М-ЕФ шлунка за допомогою ^{13}C -ОДТ.

4. Розроблені і використані в ході роботи математичні моделі прогнозування розвитку гастропарезу у хворих на ЦД 1 і 2 типів слід рекомендувати для використання у щоденній медичній практиці сімейним лікарям, лікарями загальної практики та ендокринологом для виявлення початкових проявів дисфункції шлунка.

5. З метою оптимізації лікувальної тактики проявів ДГ легкого ступеня за даними клініко-лабораторних та інструментальних досліджень рекомендовано застосовувати лікувальний комплекс у поєднанні препаратів патогенетичної (α -ЛК у

дозуванні 600 мг на добу і бенфотіаміну 300 мг на добу впродовж трьох місяців) та/або симптоматичної (ітоприду гідрохлориду у добовій дозі 150 мг протягом місяця) терапій.

6. При середньому ступені важкості ДГ медикаментозну терапію (α -ЛК у дозуванні 600 мг на добу і бенфотіаміну 300 мг на добу впродовж трьох місяців і 150 мг на добу ітоприду гідрохлориду протягом місяця) необхідно поєднувати із 30 сеансами акупунктури (тривалість сеансу – 40 хвилин, п'ять днів на тиждень, 10 сеансів на місяць, перерва між курсами – 14 днів).

7. При важкому перебігу ДГ дози α -ЛК (1200 мг на добу) і бенфотіаміну (600 мг на добу) мають бути вдвічі збільшені протягом місяця, з подальшим зменшенням дозування до 600 мг на добу α -ЛК і до 300 мг на добу бенфотіаміну у поєднанні із 30 сеансами лазерної акупунктури (тривалість сеансу – 35 хв, п'ять днів на тиждень, 10 сеансів на місяць, перерва між курсами – 14 днів).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Костіцька І. О. Принципи корекції вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ознаками уповільнення моторики шлунка. *Ендокринологія*. 2017. № 1 (22). С. 25-30.

2. Костіцька І. О., Маньковський Б. М. Взаємозв'язок між діабетичним гастропарезом і ризиком розвитку гіпоглікемічних станів. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. № 3 (13). С. 41-47. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, концепція роботи, обстеження хворих, статистичний аналіз, обговорення результатів і формування висновків).

3. Костіцька І. О. Актуальні питання ранньої діагностики діабетичного гастропарезу у практиці сімейного лікаря. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. № 3. С. 92-98.

4. Костіцька І. О. Моторно-евакуаторна функція шлунка у хворих на цукровий діабет 2-го типу в залежності від схем цукрознижувальної терапії. *Прикарпатський вісник НТШ (серія «Пульс»)*. 2017. № 7(43). С. 83-91.

5. Костіцька І. О. Порівняльна ефективність методів лікування уповільнення моторики шлунка у хворих на цукровий діабет 1-го типу. *ScienceRise: Medical Science*. 2016. № 8 (4). С. 20-25.

6. Костіцька І. О. Застосування інкретинів у комплексній терапії діабетичного гастропарезу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. № 1. (131). С. 195-200.

7. Костіцька І. О. Оптимізація комплексного лікування морфологічних проявів діабетичного гастропарезу. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2016. Т.16, Випуск 4 (56), Частина 1. С. 261-266.

8. Костіцька І. О. Перспективи застосування ексенатиду в лікуванні діабетичного гастропарезу. *Світ медицини та біології*. 2016. № 3 (57). С. 113-118.

9. Костіцька І. О. Використання опитувальників пацієнтів для ранньої діагностики діабетичного гастропарезу. *Проблеми ендокринної патології*. 2015. № 3. С. 32-37.

10. Костіцька І. О. (2015). Використання альфа-ліпоєвої кислоти й бенфотіаміну для корекції порушень моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на цукровий діабет 1-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015. № 6 (70). С. 19-23.

11. Морфологічні аспекти діабетичного гастропарезу / І. О. Костіцька, Б. М. Маньковський, О. Я. Жураківська, В. М. Перцович. *Галицький лікарський вісник*. 2015. № 4 (22). С. 39-42. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, участь в обговоренні результатів і формуванні висновків).

12. Костіцька І. О. Гіпогрелінемія – допоміжний діагностичний маркер порушення моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Буковинський медичний вісник*. 2015. № 4 (76), Т. 19. С. 93-96.

13. Костіцька І. О. Ефективність лікування ітопридом гастропарезу з урахуванням стану вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Львівський клінічний вісник*. 2015. № 4 (12). С. 28-33.

14. Костіцька І. О. Застосування інгібіторів дипептидилпептидази-4 у хворих на цукровий діабет 2 типу з порушенням моторно-евакуаторної функції шлунка. *Ліки України*. 2014. № 3 (20). С. 30-32.

15. Костіцька І. О., Гриб В. А., Шаповал О. А. Використання ¹³C-октаноевого дихального тесту у діагностиці діабетичної автономної нейропатії шлунка. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2013. № 3 (45). С. 88-90. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, концепція роботи, обстеження хворих, статистичний аналіз, обговорення результатів і формування висновків).

16. Вплив комбінованої терапії глімепіриду з метформіном на показники перекисного окислення ліпідів і стан активності ферментів антиоксидантного захисту у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом 2 типу / Н.В. Скрипник, О.М. Дідушко, І.О. Костіцька, Г.М. Зеляк. *Галицький лікарський вісник*. 2009. № 2. С. 55-59. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, участь в обговоренні результатів і формуванні висновків).

17. Use of glucagon-like peptide-1 agonists in treatment of morphological manifestations of diabetic gastroparesis / I. O. Kostitska, V. N. Mankovsky, O. Ya. Zhurakivska, V. M. Zhurakivskyi, V. M. Pertsovyh. *IOSR Journal of Pharmacy*. 2017. № 7 (Issue 2). P 18-22. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, участь в обговоренні результатів і формуванні висновків).

18. The use of laser acupuncture in the treatment of diabetic gastroparesis / I. O. Kostitska, V. M. Mankovsky, R. Y. Grynevych, O A. Shapoval. *Conference Paper of 3rd International Conference of Interdisciplinary Management of Diabetes Mellitus and its Complications*. 2017. P. 212-220. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, участь в обговоренні результатів і формуванні висновків).

19. Kostitska I. O. The Relationships Among Peripheral myelin protein 22, Ghrelin, Cholecystokinin level and Severity of Diabetic Gastroparesis. *Journal of Research in Medical and Dental Science*. 2017. № 3(5). С. 110-116.

20. Kostitska I. O. Features of autonomic regulation of the motor-evacuation function of the stomach in patients with diabetes mellitus. *East European Scientific Journal*. 2016. № 14 (1). С. 88-93.

21. Костицька І. О. Якість життя хворих на цукровий діабет 2-го типу за умов використання сучасних класів цукрознижуючих препаратів. *Діабет ожиріння метаболічний синдром*. 2016. № 6 (V). С. 80-87.

22. Костицька І. О. До питання ранньої діагностики ступеня ураження мієліну у хворих на діабетичний гастропарез. *Australian and New Zealand Journal of Fundamental and Applied Studies*, "Sydney University Press". 2015. № 1 (15). С. 660-667.

23. Kostitska I. O. Principles of pathogenetic therapy of diabetic gastroparesis. *The Pharma Innovation*. 2015. Vol.4, Issue-7. С. 20-23.

24. Костицкая И. А. Случай автономной нейропатии желудка у пациента с сахарным диабетом 2 типа. *Очерки клинической эндокринологии, (Выпуск II)* : под ред. Ю. И. Караченцева, А. В. Казакова, И. М. Ильиной. – Х.: С. А. М., 2015. С. 254-258.

25. Спосіб ранньої діагностики гастропарезу у хворих на цукровий діабет: пат. 94274 UA. № u 201404751; заявл. 05.05.14; опубл. 10.11.14, Бюл. № 21. 4 с.

26. Спосіб патогенетичної терапії діабетичного гастропарезу: пат. 94887 UA. № u 201404753; заявл. 05.05.14; опубл. 10.12.14, Бюл. № 23. 4 с.

27. Спосіб немедикаментозного лікування діабетичного гастропарезу: пат. 105458 UA. № u 201507908; заявл. 10.08.15; опубл. 25.03.16, Бюл. № 6. 5 с.

28. Спосіб стимуляції блукаючого нерва у хворих з важким ступенем діабетичного гастропарезу: пат. 105459 UA. № u 201507909; 10.08.15; опубл. 25.03.16, Бюл. № 6. 5 с.

29. Оптимізація обстеження хворих на діабетичний гастропарез : інформ. лист / Б. М. Маньковський, І. О. Костицька; ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Укрмедпатентінформ МОЗ України. Київ, 2015. 5 с.

За матеріалами дисертації також опубліковано 42 роботи у матеріалах і тезах конференцій, конгресів і з'їздів.

АНОТАЦІЯ

Костицька І. О. Діабетичний гастропарез: частота виникнення, фактори ризику, механізми розвитку, лікування. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, 2018.

У дисертаційній роботі на підставі комплексного визначення морфологічних, клінічних, лабораторно-інструментальних, біохімічних та імуноферментних показників у хворих на ЦД із ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка представлено теоретичне узагальнення і запропоновано нове вирішення актуальної проблеми сучасної ендокринології – ранньої діагностики ДГ, а також удосконалення лікувальних алгоритмів цього ускладнення в залежності від ступеня вираженості брадикастрії. На підставі отриманих результатів представлено нове розв'язання науково-практичного завдання щодо опрацювання способів математичного розрахунку і прогнозування ризику виникнення гастропарезу у хворих на ЦД 1 і 2

типів. Розроблено стратегію, діагностичні і лікувальні заходи щодо корекції уповільнення М-ЕФ шлунка як предиктора постпрандіальних «шлункових» гіпоглікемій у хворих на ЦД.

Уперше досліджено роль периферичного мієлінового білка 22 (ПМБ 22) у патогенезі розвитку демієлінізації нервових волокон у хворих з симптомами гастропарезу і без них. Раннім діагностичним маркером розвитку ДГ слід вважати високий рівень ПМБ 22. В обстежених хворих на ДГ діагностовано гіпоглікемію і гіперхолестеролемію, тоді як у пацієнтів, хворих на ЦД без симптомів дисмоторики шлунка, рівень цих гормонів у межах норми.

Визначено структуру взаємозв'язків між порушеннями вуглеводного, ліпідного метаболізмів, ступенем вираженості демієлінізації нервових закінчень у хворих на ЦД з ознаками гастропарезу і без них у залежності від тривалості захворювання, віку пацієнтів, гендерних ознак, стану глікемічного контролю, наявності хронічних ускладнень, супутніх захворювань та шкідливих звичок. Побудовані математичні моделі, які дозволяють за результатами анкет-опитувальників, рівнями антропометричних показників, станом неврологічного дисфункціонального рахунку оцінити ризик розвитку проявів гастропареза у хворих на ЦД 1 і 2 типів.

Вивчено ефективність комплексного застосування α -ліпоєвої кислоти (α -ЛК), бенфотіаміну, ітоприду гідрохлорид, сеансів рефлексотерапії чи/або лазерної акупунктури в залежності від ступеня важкості ДГ. Розроблено та обґрунтовано діагностично-лікувальні алгоритми ведення хворих на ЦД з ознаками гастропарезу.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетичний гастропарез, уповільнення моторно-евакуаторної функції шлунка, грелін, холецистокінін, периферичний мієліновий білок 22, ^{13}C -октаноєвий дихальний тест.

АННОТАЦИЯ

Костицкая И. А. Диабетический гастропарез: частота возникновения, факторы риска, механизмы развития, лечение. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, 2018.

В диссертационной работе на основании комплексного определения морфологических, клинических, лабораторно-инструментальных, биохимических и иммуноферментных показателей у больных СД с признаками замедления моторно-эвакуаторной функции (М-ЭФ) желудка представлены теоретические обобщения и предложено новое решение актуальной проблемы современной эндокринологии – ранней диагностики ДГ, а также совершенствование лечебных алгоритмов этого осложнения в зависимости от степени выраженности брадикастрии. На основании полученных результатов представлено новое решение научно-практической задачи по разработке способов математического расчета и прогнозирования риска возникновения гастропареза у больных на СД 1 и 2 типов. Разработана стратегия,

диагностические и лечебные мероприятия по коррекции замедления М-ЭФ желудка как предиктора постпрандиальной «желудочных» гипогликемии у больных СД.

Впервые исследована роль периферического миелинового белка 22 (ПМБ 22) в патогенезе развития демиелинизации нервных волокон у больных с симптомами гастропареза и без них. Ранним диагностическим маркером развития ДГ следует считать высокий уровень ПМБ 22. У больных на ДГ диагностировано гипогрелинемию и гиперхолецистокинемию, тогда как у пациентов без симптомов дисмоторики желудка уровень этих гормонов в норме.

Определена структура взаимосвязей между нарушениями углеводного, липидного метаболизма, степени выраженности демиелинизации нервных окончаний у больных СД с признаками гастропареза и без них в зависимости от длительности заболевания, возраста пациентов, гендерных признаков, состояния гликемического контроля, наличия хронических осложнений, сопутствующих заболеваний и вредных привычек. Построены математические модели, позволяющие по результатам анкет-опросников, уровня антропометрических показателей, по состоянию неврологического дисфункционального счета оценить риск развития гастропареза у больных на СД 1 и 2 типов.

Изучена эффективность комплексного применения α -липоевой кислоты (α -ЛК), бенфотиамина, итоприда гидрохлорид, сеансов рефлексотерапии и/или лазерной акупунктуры в зависимости от степени тяжести ДГ. Разработаны и обоснованы диагностические и лечебные алгоритмы ведения больных на СД с признаками гастропареза.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический гастропарез, замедление моторно-эвакуаторной функции желудка, грелин, холецистокинин, периферический миелиновый белок 22, ^{13}C -октаноевый дыхательный тест.

SUMMARY

Kostitska I.O. Diabetic gastroparesis: prevalence, risk factors, mechanisms of the development, treatment. – Manuscript copyright.

The thesis for a Doctor of Medical science degree in speciality 14.01.14 – endocrinology. – State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems, National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv, 2018.

In the dissertation, on the basis of complex determination of morphological, clinical, laboratory and instrumental, biochemical and immunoenzymometric parameters in patients with DM and the signs of slowing the gastric motor-evacuation function, theoretical generalization has been presented and a new solution for a relevant problem of modern endocrinology, namely the early diagnosis of DG as well as the improvement of the algorithms for its treatment depending on the degree of bradygastria severity has been proposed. Based on the obtained results, a new solution for the applied research task to find the methods of mathematical calculation as well as the prediction of gastroparesis risk in patients with type 1 or type 2 DM has been proposed. The strategy, diagnostic and therapeutic measures for correcting the slowing down of the gastric motor -evacuation function (M-EF) as a predictor of postprandial hypoglycaemia in patients with DM have been developed.

The role of peripheral myelin protein 22 (PMP22) in the pathogenesis of developing nerve fiber demyelination in patients with the signs of gastroparesis and without them has been studied for the first time ever. According to the results of the ^{13}C -octanoate breath test (^{13}C -OBT), a direct relationship between PMP22 concentration and the state of the gastric MEF has been detected. An elevated level of PMP22 has been proven to be an early diagnostic marker of DG. A low level of ghrelin and hypercholecystokinaemia have been found in patients with DG as compared to those with DM but without symptoms of gastric dysmotility.

The structure of the relationships between the deteriorations in carbohydrate and lipid metabolism, the degree of nerve ending demyelination in patients with DM as well as the signs of gastroparesis and without them depending on the disease duration, the patients' age and gender, the state of glycemic control, the presence of chronic complications, concomitant diseases and bad health habits has been determined.

Mathematical models to assess the risk of developing gastroparesis in patients with type 1 or type 2 DM using the questionnaire results, the levels of anthropometric parameters, the Neuropathy Disability Score have been developed. The effectiveness of the proposed algorithms for treating DG depending of the degree of severity has been proven. The combined use of α -lipoic acid (α -LA) and benfotiamine, itopride hydrochloride, acupuncture/laser acupuncture sessions have resulted in the improvement of the clinical course of DG. Diagnostic and therapeutic algorithms for the management of patients with diabetes with signs of gastroparesis are developed and substantiated.

Key words: diabetes mellitus, diabetic gastroparesis, slowing down of the gastric motor-evacuation function, ghrelin, cholecystokinin, peripheral myelin protein, ^{13}C -octanoate breath test.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АІІ	– атерогенний індекс плазми
ВІК	– вегетативний індекс Кердо
ВР	– відносний ризик
ГЕС	– гранулярна ендоплазматична сітка
ДГ	– діабетичний гастропарез
ДПІ	– діабетична периферична полінейропатія
ДН	– діабетична нефропатія
ЕЦД	– експериментальний цукровий діабет
ЗХС	– загальний холестерин
ІМТ	– індекс маси тіла
КА	– коефіцієнт атерогенності
К/Ф _я	– коефіцієнт форми ядра
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
Me	– медіана

М-ЕФ	– моторно-евакуаторна функція
МНС	– міжм'язове нервово сплетення
НДР	– неврологічний дисфункціональний рахунок
ОТ	– обвід талії
ПМБ 22	– периферичний мієліновий білок 22
СТЦД	– стрептозотоцин-індукований цукровий діабет
T ^{1/2}	– швидкість моторики шлунка за часом напіввиведення
ТГ	– тригліцериди
ТТГ	– тиреотропний гормон
¹³ С-ОДТ	– ¹³ С-октаноевий дихальний тест
ХЦК	– холецистокінін
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ЦД	– цукровий діабет
ЯЖ	– якість життя
ЯЦІ	– ядерно-цитоплазматичний індекс
В	– нестандартизований коефіцієнт
α-ЛК	– альфа-ліпоєва кислота
GCSI	– Gastroparesis Cardinal Symptom Index індекс проявів гастропареза
HbA _{1c}	– глікований гемоглобін
HFS	– Hypoglycemia Fear Survey опитувальник оцінки страху гіпоглікемії
MOS SF-36	– Medical Outcome Study Short Form-36 коротка форма-36 оцінки якості життя
PAGI-SYM	– Patient Assessment of Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity Index індексу важкості симптомів шлунково-кишкових розладів