

Державний вищий навчальний заклад
«Ужгородський національний університет»
Міністерство освіти і науки України

Державний вищий навчальний заклад
«Ужгородський національний університет»
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Пацкун Сільвія Вікторівна

УДК 616.379-008.64:616.33-002:616-08

ДИСЕРТАЦІЯ

Цукровий діабет II типу та хронічний гастрит: особливості поєданого перебігу та
оптимізація методів їх корекції

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 С.В. Пацкун

Науковий керівник Сірчак Єлизавета Степанівна, доктор медичних наук,
професор

Ужгород – 2021

АНОТАЦІЯ

Пацкун С. В. Цукровий діабет II типу та хронічний гастрит: особливості поєданого перебігу та оптимізація методів їх корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», МОН України, Ужгород, 2021.

У дисертаційній роботі висвітлено основні механізми поєданого перебігу хронічного гастриту (ХГ) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу шляхом визначення особливостей клінічного перебігу, порушень кислотоутворюючої функції (КУФ) шлунку, вираженості змін рівня гастроінтестинальних гормонів (ГІГ) і мікроелементів у сироватці крові.

Для вирішення всіх поставлених перед нами завдань у дисертаційному дослідженні на базі ендокринологічного та гастроентерологічного відділень ЗОКЛ ім. А. Новака обстежено 160 пацієнтів, з них у 74 хворих підтверджено ЦД 2 типу та ХГ, а у 86 обстежених – ХГ. Усі пацієнти були інфіковані *Helicobacter pylori* (НР). Основні методи дослідження включали загальноклінічні, лабораторні (показники загального та біохімічного аналізу крові, визначення сироваткових рівнів гастрину, соматостатину та греліну, рівнів магнію та цинку у сироватці крові, антигенів НР у калі); інструментальні методи дослідження (фіброезофагогастроуденоскопія (ФЕГДС) з біопсією та гістологією, гістологічне визначення НР, 13С-уреазний дихальний тест, кардіоритмограма), СЛО-тест, анкетування, статистичні методи дослідження.

Усім пацієнтам було проведено лікування, що складалося з двох етапів. Перший включав ерадикаційну терапію згідно з V Маастрихтським консенсусом.

На другому етапі всім пацієнтам проводили базове лікування ХГ та ЦД 2 типу згідно з вимогами уніфікованих клінічних протоколів. Усіх пацієнтів на другому етапі розділено на підгрупи А і Б. Так, обстежені, що входили до підгрупи ІА та ІА, отримували базову терапію, а пацієнти з підгруп ІБ та ІБ – додатково до базової терапії отримували препарати магнікум–антистрес та цинктерал. Для порівняння отриманих результатів до дослідження увійшла група практично здорових людей, які були репрезентативні за статтю та віком.

Основними клінічними проявами з боку органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у хворих з ЦД 2 типу та ХГ були важкість в епігастрії (90,5 %) та нудота (86,5 %). У хворих з ХГ найчастішими симптомами були печія та відрижка кислим (91,9 % та 84,9 % відповідно). Згідно з даними ФЕГДС у більшості обстежених з ЦД 2 типу та ХГ діагностовано ерозивну гастропатію (55,5 %), при цьому дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) спостерігався у 40,5 % хворих, натомість у хворих з ХГ найчастішим видом гастропатії була еритематозна (37,5 %), хоча й ерозивна гастропатія зустрічалася достатньо часто (35,8 %), але ДГР виявлено лише у 21,7 % пацієнтів.

При гістологічному дослідженні встановлено вищий ступінь та активність запального процесу слизової оболонки шлунку (СОШ) у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, що пояснюється високим ступенем обсіменіння НР, який залежить від рівнів глікемії ($p=0,001$; $r=0,94551$) та гастрину ($r=0,93360$; $p=0,0000001$). Тобто, гіперглікемія сприяє вищому ступеню обсіменіння СОШ НР у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ.

Для виявлення факторів, що впливають на перебіг ХГ при ЦД 2 типу, проведено оцінку рівня ГІГ. Середні рівні ГІГ в І групі склали: гастрину – $116,5 \pm 3,4$ пг/мл, греліну – $159,373 \pm 4,93$ нг/мл, соматостатину – $0,229 \pm 0,013$ пг/мл. Ці показники достовірно відрізнялися у пацієнтів ІІ групи з ХГ у порівнянні з І групою: гастрин – $105,6 \pm 5,3$ пг/мл, грелін – $290,477 \pm 4,79$ нг/мл, соматостатин – $0,661 \pm 0,044$ пг/мл. Ключовою відмінністю змін ГІГ у пацієнтів двох груп є

відсутність взаємозв'язку між рівнем гастрину та соматостатину у I групі ($r=0,03658$; $p=0,756980$), а в II – компенсаторне зростання соматостатину у відповідь на підвищення рівня гастрину ($r=0,93752$; $p=0,0013$).

При оцінці факторів, які впливають на КУФ шлунку у пацієнтів з ХГ, встановлено, що саме гастрин та ступінь обсіменіння НР достовірно підвищують секрецію шлункової кислоти ($F(4,81)=143,91$; $p=0,0000001$ та $p=0,000180$). При поєднаному перебігу ХГ та ЦД 2 типу, крім гастрину ($p=0,002089$) та ступеня обсіменіння НР ($p=0,000007$), на КУФ шлунку впливають середні рівні соматостатину ($p=0,003258$) та греліну ($p=0,0000001$) у сироватці крові ($F(4,69)=746,86$).

Важливим етапом дослідження було виявлення факторів, що впливають на зміну рівня сироваткових рівнів ГГ, оскільки вплив на них сприяє покращенню КУФ шлунку і позитивній динаміці симптомів ураження ШКТ у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ. При дослідженні таких факторів отримано достовірні дані ($F(2,71)=1269,5$) щодо впливу сироваткових рівнів магнію ($p=0,00007315$), цинку ($p=0,00004645$), глікемії ($p=0,0000001$) та інсуліну ($p=0,0000001$) на сироватковий рівень греліну. До прогностично достовірних факторів, які впливають на сироватковий рівень греліну у пацієнтів з ХГ без ЦД 2 типу, відносяться ($F(5,78)=598,39$) рівень гастрину ($p=0,001113$) та ступінь обсіменіння НР ($p=0,0000001$).

Основними факторами, які достовірно ($F(4,68)=1336,3$) впливають на рівень соматостатину в обстежених хворих з ЦД 2 типу та ХГ, є підвищення рівнів магнію ($p=0,000015$) та цинку ($p=0,000001$). Нами доведено, що рівень гастрину ($p=0,291433$) не впливає на соматостатин, але концентрація останнього в сироватці крові достовірно залежить як від підвищеного рівня глікемії ($p=0,0000001$), так і інсуліну ($p=0,000001$). Єдиним з вивчених нами факторів, що впливає на рівень соматостатину обстежених хворих з ХГ був гастрин ($F(4,79)=1219,7$, $p=0,001875$).

В ході дослідження виявлено, що діабетична автономна нейропатія (ДАН) у пацієнтів з ЦД 2 типу є одним з факторів, який сприяє формуванню ХГ, а рівні греліну, соматостатину, магнію та цинку достовірно впливають на показники ДАН. Крім цього, інші параметри, такі як рівень глікемії та інсуліну негативно впливають на дані показники ($p < 0,05$).

Виявлено, що показники ДАН поряд з дефіцитом мікроелементів та зниженими рівнями ГГ призводять до порушення психоемоційного стану пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ. Так, рівень стресу ($F(5,68)=16,927$, $p=0,0001$), оцінений з використанням опитувальника PSM-25, напряму залежав від рівня соматостатину, греліну, магнію та цинку. Також визначено, що гіперглікемія та показники тестів ДАН, у свою чергу, теж впливають на психоемоційний стан ($F(4,69) = 22,784$, $p=0,001$) пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ. При цьому показник стресостійкості (тест Холмс-Раге) у цієї групи хворих був знижений і достовірно залежав від тих самих факторів, що й рівень стресу ($F(5,68) = 16269$, $p=0,001$).

Узагальнюючи динаміку результатів лікування пацієнтів I та II груп, ми дійшли висновку, що на фоні базової комплексної терапії відбулося значне покращення всіх показників, а у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ ІБ підгрупи та з ХГ – ІІБ підгрупи, що додатково до базової терапії приймали препарати магнію–антистрес та цинктерал, спостерігалася більш виражена позитивна динаміка. Так, у названій групі пацієнтів середній рівень магнію в сироватці крові підвищився: у пацієнтів ІБ підгрупи на $0,30 \pm 0,02$ ммоль/л, а в підгрупі ІІБ – на $0,10 \pm 0,01$ ммоль/л. Водночас рівень цинку у пацієнтів ІБ та ІІБ підгруп після лікування зріс на $2,43 \pm 0,02$ мкмоль/л та $0,20 \pm 0,03$ мкмоль/л відповідно. Застосуванням у пацієнтів з ЦД 2 типу метформіну та інгібіторів дипептидилпептидази–4 досягнуто покращення глікемічного профілю: середній рівень глікозильованого гемоглобіну зменшився на $1,82 \pm 0,41$ %.

В ході лікування 160 хворих ерадикація НР була успішною у 138 (86,3 %) пацієнтів обох груп, зокрема у I групі – у 66 (89,2 %), а у пацієнтів з ХГ II групи – у 72 (83,7 %).

Одночасно з нормалізацією рівня глікемії, мікроелементів крові та ерадикації НР відбулися послідовні позитивні зміни і в показниках ГІГ. Так, рівень гастрину зменшився на $13,7 \pm 1,2$ пг/мл у пацієнтів з ІА підгрупи та на $7,99 \pm 1,7$ пг/мл – в ІБ. У хворих II групи даний показник зменшився на $12,8 \pm 0,3$ пг/мл у ІА підгрупі та на $10,3 \pm 0,4$ пг/мл – в ІБ. Відповідно рівень греліну, який у пацієнтів з ХГ залежав від ступеня обсіменіння НР та гастрину, теж підвищився на $20,89 \pm 0,45$ нг/мл у ІА підгрупі, а у пацієнтів ІБ підгрупи – на $36,557 \pm 0,43$ нг/мл. У пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ рівень греліну залежав від рівня магнію, цинку, глікемії та інсуліну, які покращилися після комплексного лікування і сприяли зростанню рівня греліну на $73,554 \pm 0,61$ нг/мл в ІБ підгрупі. Рівень соматостатину у пацієнтів з ХГ залежав від рівня гастрину, тому при нормалізації даного гормону відбулося компенсаторне зниження рівня останнього на $0,132 \pm 0,009$ пг/мл у ІА підгрупі та на $0,157 \pm 0,018$ пг/мл – у ІБ.

Позитивну динаміку встановлено і в показниках КУФ шлунку в обох групах: значно зменшилась кількість пацієнтів з вираженою гіперацидністю в обох групах (ІА – на 43,3 %, ІБ – на 46,0 %, ІА – на 18,6 % та ІБ – на 21,0 %). Відповідно після ерадикації НР та покращення показників КУФ у хворих на ХГ з та без ЦД 2 типу відбулося покращення стану СОШ: значно зменшився ступінь прояву запального процесу, а у значної кількості пацієнтів з ерозивною гастропатією після лікування констатовано еритематозну. Також зменшилася частота ДГР на 15,1% в I групі та на 10,4% – в II.

В результаті нормалізації всіх вищеперерахованих факторів на фоні комплексної терапії відбулося достовірне зменшення ступеня вираженості всіх проявів з боку ШКТ, у підгрупі ІА частота наступних симптомів зменшилася: відрижка кислим – на 64,9 %, печія – на 81,1 %, нудота – на 81,1 %, важкість в

епігастрії – на 51,4 % та біль в епігастрії – на 27 %. Що ж стосується підгрупи ІБ, то тут теж спостерігалася позитивна динаміка частоти виявлення клінічних проявів ураження ШКТ, а саме: відрижка кислим зменшилася на 67,6 %, печія – на 83,8 %, нудота – на 67,6 %, важкість в епігастрії – на 64,9 % та біль в епігастрії – на 56,8 %. У пацієнтів ІІ групи спостерігалася достовірно позитивна динаміка: відрижка кислим зменшилася на 79,6 %, печія – на 79,1 %, нудота – на 89,9 %, важкість в епігастрії – на 69,8 % та біль в епігастрії – на 44,2 %. У підгрупі ІІБ теж спостерігалася позитивна динаміка частоти виявлення клінічних проявів ураження ШКТ, а саме: відрижка кислим зменшилася на 81,0 %, печія – на 91,9 %, нудота – на 94,6 %, важкість в епігастрії – на 72,1 % та біль в епігастрії – на 51,2 %.

Аналізуючи результати тестів, що показують рівень стресу та стресостійкості, ми дійшли висновку, що після нормалізації рівня глікемії, підвищення рівня цинку та магнію спостерігається достовірне зниження рівня стресу та підвищення стресостійкості.

Підводячи підсумки даного дисертаційного дослідження, зазначимо, що визначення показників ГГ та мікроелементів сироватки крові є необхідним компонентом діагностики у хворих на ХГ та ЦД 2 типу, оскільки їх зміни достовірно впливають на КУФ шлунку, прояви ДАН, сприяючи посиленню стресу та зниженню стресостійкості. Позаяк порушення КУФ призводить до ураження верхніх відділів ШКТ, її нормалізація через вплив на фактори, які регулюють КУФ, є ключовим механізмом покращення клінічного перебігу у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження. Доповнено дані щодо факторів, які впливають на КУФ шлунку у пацієнтів з ХГ та ЦД 2 типу, зокрема рівня гастрину та ступеня обсіменіння НР. Встановлено тісний прямий кореляційний зв'язок між рівнем гастрину та ступенем обсіменіння НР СОШ у хворих на ХГ та ЦД 2 типу, що прямо залежить від вираженості гіперглікемії.

Вперше встановлено вплив зміни рівнів греліну та соматостатину на КУФ шлунку у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, а також вплив зміни рівня сироваткового гастрину на ступінь обсіменіння СОШ НР.Доповнено дані щодо впливу гіперглікемії, гіперінсулінемії та дефіциту мікроелементів на рівень стресу та стресостійкості у хворих з ЦД 2 типу та ХГ. При цьому вперше доведено вплив на дані показники зміни сироваткового рівня греліну та соматостатину у даних пацієнтів. Також вперше встановлено вплив зміни концентрації магнію та цинку на рівні греліну, гастрину та соматостатину у пацієнтів на ХГ та ЦД 2 типу. Доповнено дані щодо впливу гіперглікемії, гіперінсулінемії та дефіциту мікроелементів на прогресування ДАН у хворих з ЦД 2 типу та ХГ. При цьому вперше доведено вплив зміни сироваткового рівня греліну та соматостатину на вираженість формування ДАН у даного контингенту пацієнтів.

Розроблено комплексне диференційоване лікування хворих з хронічним гастритом і ЦД 2 типу з урахуванням особливостей клінічного перебігу, ендоскопічної характеристики, зміни КУФ шлунку, вираженості порушення ГП, мікроелементів у сироватці крові у даних пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані в дисертаційній роботі результати доповнюють існуючі теоретичні знання про спільні ланки у патогенезі ЦД 2 типу та ХГ, що дозволяє розробити ефективну схему лікування при поєднанні даних захворювань. Встановлена доцільність визначення рівня гастрину, греліну та соматостатину у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ для прогнозування порушень КУФ шлунку у цих пацієнтів. Встановлено важливість визначення рівня мікроелементів та ГП для оцінки вираженості ДАН у хворих на ХГ та ЦД 2 типу. Розроблено комплексне диференційоване лікування хворих з хронічним гастритом і ЦД 2 типу з урахуванням особливостей клінічного перебігу, ендоскопічної характеристики, зміни КУФ шлунку, вираженості порушення ГП, мікроелементів у сироватці крові. Обґрунтовано ефективність призначення препаратів, до складу яких входять мікроелементи, для корекції

дефіциту магнію та цинку, що, в свою чергу сприяє нормалізації рівня ГІГ та покращенню моторних функцій верхніх відділів ШКТ та профілактики прогресування уражень СОШ у хворих на ХГ та ЦД 2 типу.

Ключові слова: хронічний гастрит, цукровий діабет 2 типу, кислотоутворююча функція шлунку, *Helicobacter pylori*, грелін, гастрин, соматостатин, магній, цинк.

Список публікацій здобувачки

1. Sirchak, E. S., &Patskun, S. V. (2018). Interrelation between ghrelin and gastrin in patients with combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 1), 311-314. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

2. Sirchak, E. S., &Patskun, S. V. (2017). Поширеність *Helicobacter Pylori* серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2). (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

3. Сірчак, Є. С., &Пацкун, С. В. (2018). Ерадикація *Helicobacter pylori* у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет II типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 132-136. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

4. Сірчак, Є. С., &Пацкун, С. В. (2018). Вплив комплаєнсу пацієнтів з комбінацією цукрового діабету 2 типу та хронічного гастриту на особливості перебігу та лікування захворювань. *Медичні перспективи*, 23(3-1). (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

5. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2019). Особливості кислотоутворювальної функції шлунку у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 125-128. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

6. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2020). Порівняльна оцінка ефективності використання прокінетиків у лікуванні пацієнтів з хронічним гастритом та цукровим діабетом 2 типу. *Український журнал медицини, біології та спорту*, Том 5, №1 (23), 199-203. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

7. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2018). Поширеність факторів ризику виникнення хелікобактер пілорі у хворих із цукровим діабетом II типу. *Науковий вісник Ужгородського університету*, № 1(57), 98–104. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

8. Sirchak, Y., & Patskun, S. (2020). Dynamics of Psychological Status and Quality of Life Indicators in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Chronic Gastritis Before and After the Treatment. *Galician Medical Journal*, 27(1). <https://doi.org/10.21802/gmj.2020.1.10> (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

9. Sirchak, Y. S., Patskun, S. V., & Bedey, N. V. (2020). Dynamics of gastrin level in patients with diabetes mellitus 2 type and chronic gastritis after helicobacter

pylori eradication therapy. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 73(11), 2512-2514. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

10. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2020) Особливості перебігу діабетичної нейропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом. *Український журнал медицини, біології та спорту*. - Том 5, № 6 (28). (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

11. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». «Рівень гастрину в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом». Сірчак Є.С., Пацкун С.В., Пічкарь Й.І. м. Івано-Франківськ, 2018 (26-27 квітня). Ст.57 (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

12. Збірник праць XI міжнародної дисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» «Гелікобактерна інфікованість у хворих на цукровий діабет II типу та ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту». Сірчак Є.С., Пацкун С.В., Стан М.П., Олексик О.Т., Вайс В.В. м.Ужгород, 2018 (13-14 квітня 2018). Ст. 334-337 (Особистий внесок здобувачки полягає у статистичній обробці, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

13. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція "Сучасні аспекти збереження здоров'я людини" «Особливості лікування хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу». Сірчак Є.С., Пацкун С.В.

м.Ужгород, 2019 (12-13 квітня). Ст. 385-389. (Особистий внесок здобувачки полягає у статистичній обробці, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

14. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція "Сучасні аспекти збереження здоров'я людини" «Динаміка рівню гастроінтестинальних гормонів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом на фоні комплексної терапії». Сірчак Є.С., Пацкун С.В., Олексик О.Т. м.Ужгород, 2020 (3-4 квітня). Ст. 329-332. (Особистий внесок здобувачки полягає у статистичній обробці, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

ANNOTATION

Patskun S. V. Type 2 diabetes mellitus and chronic gastritis: features of the combined course and optimization of methods of their correction. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health care in the specialty 222 Medicine. – State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhhorod, 2021.

The dissertation covers the main mechanisms of the chronic gastritis (CG) and type 2 diabetes mellitus (DM) combined course by determining the clinical course features, disorders of acid-forming function (AFF) of the stomach, the severity of changes in gastrointestinal hormones (GIH) and trace elements in blood.

To solve all the tasks set before in the dissertation research on the basis of the endocrinology and gastroenterology departments of Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak examined 160 patients. 74 patients were diagnosed with type 2 DM and CG, and 86 examined – CG. All patients were infected with *Helicobacter pylori* (HP). The main research methods included general clinical, laboratory (indicators of general and biochemical analysis of blood, determination of serum levels of gastrin, somatostatin and ghrelin, levels of magnesium and zinc ions in serum, HP antigens in feces); instrumental research methods (fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGDS) with biopsy and histology, histological determination of HP, ¹³C–respiratory urease test, cardiogram), CLO-test, questionnaire, statistical research methods.

All patients were treated in two stages. The first included eradication therapy according to the V Maastricht Consensus. In the second stage, all patients underwent basic treatment of CG and type 2 DM in accordance with the requirements of unified

clinical protocols. All patients in the second stage were divided into subgroups A and B. Thus, the subjects included in subgroups IA and IIA received basic therapy, and patients from subgroups IB and IIB – in addition to basic therapy received magnesium–antistress and zinceral. To compare the results, the study included a group of almost healthy people who were representative by gender and age.

The main clinical manifestations of the gastrointestinal tract in patients with type 2 DM and CG were epigastric severity (90.5 %) and nausea (86.5 %). In patients with CG, the most common symptoms were heartburn and acid regurgitation (91.9 % and 84.9 %, respectively). According to FEGDS data, erosive gastropathy (55.5 %) was diagnosed in most of those examined with type 2 DM and CG, while duodenogastric reflux (DGR) was observed in 40.5 % of patients; while in patients with CG the most common type of gastropathy was erythematous (37.5 %). Although erosive gastropathy was quite common (35.8 %), but DHR was detected in only 21.7 % of patients.

Histological examination revealed a higher degree and activity of the inflammatory process of the gastric mucous in patients with type 2 DM and CG, which is explained by the higher degree of HP contamination, which depends on glycemia ($p = 0.001$; $r = 0.94551$) and gastrin ($r = 0.93360$; $p = 0.0000001$). Thus hyperglycemia contributes to a higher degree of HP contamination in patients with type 2 DM and CG.

To identify the factors influencing the course of CG in type 2 DM, an assessment of the level of GIH were done. The average levels of GIH in group I were: gastrin – 116.5 ± 3.4 pg/ml, ghrelin – 159.373 ± 4.93 ng/ml, somatostatin – 0.229 ± 0.013 pg/ml. These parameters differed significantly in patients of group II with CG in comparison with group I: gastrin – 105.6 ± 5.3 pg/ml, ghrelin – 290.477 ± 4.79 ng/ml, somatostatin – 0.661 ± 0.044 pg/ml. The key difference between GIH changes in patients of the two groups is the lack of relationship between gastrin and somatostatin levels in group I ($r = 0.03658$; $p = 0.756980$), and in II – compensatory increase in somatostatin in response to increased gastrin levels ($r = 0.93752$; $p = 0.0013$).

When assessing the factors that affect the AFF of the stomach in patients with CG, it was found that gastrin and the degree of HP contamination significantly increase the secretion of gastric acid ($F(4.81) = 143.91$, $p = 0.0000001$ and $p = 0.000180$). In the combined course of CG and type 2 DM, in addition to gastrin ($p = 0.002089$) and the degree of HP insemination ($p = 0.000007$), the AFF of the stomach is affected by average levels of somatostatin ($p = 0.003258$) and ghrelin ($p = 0.0000001$) in blood serum ($F(4.69) = 746.86$).

An important step in the study was to identify the factors influencing the change in the level of serum GIH levels, as their influence contributes to the improvement of gastric AFF and positive dynamics of gastrointestinal symptoms in patients with type 2 DM and CG. In the study of such factors, reliable data were obtained ($F(2.71) = 1269.5$) on the effect of serum magnesium levels ($p = 0.00007315$), zinc ($p = 0.00004645$), glycemia ($p = 0.0000001$) and insulin ($p = 0.0000001$) to serum ghrelin levels. Prognostically significant factors that affect the serum ghrelin level in patients with CG without type 2 DM include ($F(5.78) = 598.39$) gastrin level ($p = 0.001113$) and the degree of HP contamination ($p=0.0000001$).

The main factors that significantly ($F(4.68) = 1336.3$) affect the level of somatostatin in the examined patients with type 2 DM and CG are increased levels of magnesium ($p = 0.000015$) and zinc ($p = 0.000001$). We proved that the level of gastrin ($p = 0.291433$) does not affect somatostatin, but the concentration of the latter in the serum significantly depends on both elevated levels of glycemia ($p = 0.0000001$) and insulin ($p = 0.000001$). The only factor we studied that affects the level of somatostatin in patients with CG was gastrin ($p = 0.001875$, $F(4.79) = 1219.7$).

The study found that diabetic autonomic neuropathy (DAN) in patients with type 2 DM is one of the factors contributing to the formation of CG, and the levels of ghrelin, somatostatin, magnesium and zinc significantly affect the indicators of DAN. In addition, other parameters such as glycemia and insulin negatively affect these indicators ($p < 0.05$).

It was found that the indicators of DAN along with trace elements deficiency and low levels of GIH lead to a violation of the psycho-emotional state of patients with type 2 DM and CG. Thus, the level of stress ($F(5.68) = 16.927, p = 0.0001$), estimated using the PSM-25 questionnaire, directly depended on the levels of somatostatin, ghrelin, magnesium and zinc. It was also determined that hyperglycemia and DAN test scores, in turn, also affect the psycho-emotional state ($F(4.69) = 22.784, p = 0.001$) of patients with type 2 DM and CG. The stress resistance index (Holmes-Rage test) in this group of patients was reduced and significantly depended on the same factors as the stress level ($F(5.68) = 16269, p = 0.001$).

Summarizing the dynamics of treatment outcomes in patients of groups I and II, we concluded that against the background of basic complex therapy there was a significant improvement in all indicators, and in patients with type 2 DM and CG IB subgroup and CG – IIB subgroup, in addition to basic therapy drugs magnesium–antistress and zincteral, there was a more pronounced positive trend. Thus in this group of patients the average level of magnesium in the serum increased: in patients of IB subgroup by 0.30 ± 0.02 mmol/l, and in subgroup IIB – by 0.10 ± 0.01 mmol/l. At the same time, the level of zinc in patients of IB and IIB subgroups after treatment increased by 2.43 ± 0.02 μ mol/l and 0.20 ± 0.03 μ mol/l, respectively. The use of metformin and inhibitors of dipeptidylpeptidase–4 in patients with type 2 diabetes improved the glycemic profile: the average level of glycosylated hemoglobin decreased by 1.82 ± 0.41 %.

During the treatment of 160 patients, HP eradication was successful in 138 (86.3 %) patients of both groups, in particular in group I – in 66 (89.2 %), and in patients with group II CG – in 72 (83.7 %).

Simultaneously with the normalization of blood glucose levels, blood trace elements and eradication of HP, there were consistent positive changes in the GIH. Thus gastrin levels decreased by 13.7 ± 1.2 pg/ml in patients with IA subgroup and by 7.99 ± 1.7 pg/ml in IB. In patients of group II, this indicator decreased by 12.8 ± 0.3 pg/ml in

subgroup IIA and by 10.3 ± 0.4 pg/ml in group IIB. Accordingly, the level of ghrelin, which in patients with CG depended on the degree of HP contamination and gastrin, also increased by 20.89 ± 0.45 ng/ml in subgroup IIA, and in patients with subgroup IIB – by 36.557 ± 0.43 ng/ml. In patients with type 2 DM and CG ghrelin levels were dependent on magnesium, zinc, glycemia, and insulin levels, which improved after combination therapy and contributed to a 73.554 ± 0.61 ng/mL increase in ghrelin levels in the IB subgroup. The level of somatostatin in patients with CG depended on the level of gastrin, so when normalizing this hormone there was a compensatory decrease in the level of the latter by 0.132 ± 0.009 pg/ml in subgroup IIA and by 0.157 ± 0.018 pg/ml in IIB.

Positive dynamics was found in the indicators of AFF of the stomach in both groups: significantly decrease in the number of patients with severe hyperacidity in both groups (IA – by 43.3 %, IB – by 46.0 %, IIA – by 18.6 % and IIB – by 21.0 %). Accordingly, after eradication of HP and improvement of AFF in patients with CG with and without type 2 DM there was an improvement in the state of gastric mucous: significantly reduced the degree of inflammation and a significant number of patients with erosive gastropathy after treatment found erythematous. The frequency of DGR also decreased by 15.1 % in group I and by 10.4 % in group II.

As a result of normalization of all the above factors on the background of complex therapy there was a significant decrease in the severity of all manifestations of the gastrointestinal tract, in subgroup IA the frequency of the following symptoms decreased: acid belching – by 64.9 %, heartburn – by 81.1 %, nausea – by 81.1 %, heaviness in the epigastrium – by 51.4 % and pain in the epigastrium – by 27.0 %. As for the subgroup IB, there was also a positive dynamics of the frequency of clinical manifestations of gastrointestinal lesions, namely: acid belching decreased by 67.6 %, heartburn – by 83.8 %, nausea – by 67.6 %, epigastric severity – by 64.9 % and epigastric pain – by 56.8 %. Significantly positive dynamics was observed in patients of group II: acid belching decreased by 79.6 %, heartburn – by 79.1 %, nausea – by 89.9

%, heaviness in the epigastrium – by 69.8 % and epigastric pain – by 44,2 %. In subgroup IIB there was also a positive dynamics in the frequency of clinical manifestations of gastrointestinal lesions` detection, namely: acid belching decreased by 81.0 %, heartburn – by 91.9 %, nausea – by 94.6 %, severity in the epigastrium – by 72.1 % and epigastric pain – by 51.2 %.

Analyzing the results of tests showing the level of stress and stress resistance, we concluded that after the normalization of glycemia, increase in zinc and magnesium, there is a significant decrease in stress and increase in stress resistance.

Summing up the results of this dissertation research we note that the determination of GIH and serum trace elements is a necessary component of diagnosis in patients with CG and type 2 DM, as their changes significantly affect gastric AFF, manifestations of DAN, contributing to stress and stress resistance. Because impaired AFF leads to upper gastrointestinal involvement, its normalization through exposure to factors that regulate AFF is a key mechanism for improving the clinical course in patients with type 2 DM and CG.

Scientific novelty of dissertation research results. Data on factors influencing gastric AFF in patients with CG and type 2 DM, including gastrin levels and the degree of HP contamination have been supplemented. A close direct correlation has been established between the level of gastrin and the degree of HP contamination in patients with CG and type 2 DM, which directly depends on the severity of hyperglycemia. For the first time, the effect of changes in ghrelin and somatostatin levels on gastric AFF in patients with type 2 DM and CG, as well as the effect of changes in serum gastrin levels on the degree of HP contamination of. Data on the effect of hyperglycemia, hyperinsulinemia and micronutrient deficiency on the level of stress and stress resistance in patients with type 2 DM and CG have been supplemented. For the first time, the effect of changes in serum levels of ghrelin and somatostatin in these patients was proved. Also, for the first time, the effect of changes in the concentration of magnesium and zinc ions on the level of ghrelin, gastrin and somatostatin in patients

with CG and type 2 DM was established. Data on the effect of hyperglycemia, hyperinsulinemia and micronutrient deficiency on the progression of diabetic autonomic neuropathy in patients with type 2 DM and CG have been supplemented. The effect of changes in serum ghrelin and somatostatin on the severity of DAN formation in this group of patients was proved for the first time.

Complex differentiated treatment of patients with chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus has been developed taking into account the peculiarities of the clinical course, endoscopic characteristics, changes in gastric AFF, the severity of GIH disorders, trace elements in the serum of these patients.

The practical significance of the results. The results obtained in the dissertation supplement the existing theoretical knowledge about the common links in the pathogenesis of type 2 DM and CG, which allows developing an effective treatment regimen in combination with these diseases. The expediency of determining the level of gastrin, ghrelin and somatostatin in patients with type 2 DM and CG for the prediction of gastric disorders in these patients has been established. The importance of determining the level of micronutrients and GIH to assess the severity of DAN in patients with CG and type 2 DM has been established. Complex differentiated treatment of patients with CG and type 2 DM has been developed taking into account the peculiarities of the clinical course, endoscopic characteristics, changes in gastric AFF, the severity of GIH disorders, trace elements in the serum. The effectiveness of drugs containing micronutrients for the correction of magnesium and zinc ions deficiency is substantiated, which, in turn, helps to normalize the level of GIH and improve motor functions of the upper gastrointestinal tract and prevent the progression of gastric mucosal lesions in patients with CG and type 2 DM.

Key words: chronic gastritis, type 2 diabetes mellitus, gastric acid-forming function, *Helicobacter pylori*, ghrelin, gastrin, somatostatin, magnesium, zinc.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	24
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	32
1.1 Актуальність.....	32
1.2 Поширеність Helicobacter pylori при цукровому діабеті 2 типу та хронічному гастриті як причинно-наслідковий результат персистенції даної бактерії в організмі	34
1.3 Роль гастроінтестинальних гормонів в патогенезі поєданого перебігу цукрового діабету 2 типу та хронічного гастриту	37
1.4 Кислотоутворююча функція шлунку та її взаємозв'язок з гастроінтестинальними гормонами	42
1.5 Роль порушень балансу мікроелементів у патогенезі поєданого перебігу хронічного гастриту та цукрового діабету 2 типу	43
1.6 Вплив порушень рівнів мікроелементів на психологічний стан та якість життя хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	49
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих	49
2.2. Загально-клінічні методи обстеження.....	53
2.2.1. Лабораторні методи обстеження	53
2.2.1.1 <i>Загальні лабораторні аналізи</i>	<i>53</i>
2.2.1.2 <i>Визначення концентрації мікроелементів у сироватці крові</i>	<i>53</i>
2.2.1.3 <i>Визначення рівня гастроінтестинальних гормонів.....</i>	<i>54</i>
2.2.2 Методи виявлення Helicobacter pylori.....	54
2.2.2.1 <i>Швидкий уреазний тест (CLO-тест).....</i>	<i>54</i>
2.2.2.2 <i>Тест для визначення антигенів Helicobacter pylori у калі.....</i>	<i>55</i>
2.2.2.3 <i>Гістологічне визначення Helicobacter pylori.....</i>	<i>55</i>
2.2.2.4 <i>C¹³ дихальний уреазний тест</i>	<i>55</i>
2.2.3 Інструментальні методи обстеження.....	56
2.2.3.1 <i>Фіброезофагогастродуоденоскопія.</i>	<i>56</i>
2.2.3.2 <i>Гістологічне дослідження</i>	<i>56</i>
2.2.3.3 <i>Базальна топографічна рН-метрія шлунку.....</i>	<i>57</i>
2.2.3.4 <i>Діагностика діабетичної автономної нейропатії.....</i>	<i>58</i>

2.2.4	Оцінка якості життя, психоемоційного стану пацієнтів	59
2.2.4.1	Опитувальник оцінки стану здоров'я – коротка форма –36 (SF-36 Health Assesment).....	59
2.2.4.2	Тест оцінки рівня стресу (Холмс і Page).....	59
2.2.4.3	«Шкала психологічного стресу PSM-25».....	60
2.3	Методи лікування обстежених хворих	60
2.4	Статистична обробка результатів	61
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.		64
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ		64
3.1	Скарги з боку органів шлунково-кишкового тракту	64
3.2.	Оцінка результатів лабораторних обстежень	65
3.3	Ендоскопічне дослідження відділів шлунково-кишкового тракту у обстежених хворих	68
3.4	Зміни слизової оболонки шлунку виявлені при гістологічному обстеженні біоптату за Сіднейською системою.....	69
3.5	Оцінка кислотоутворюючої функції шлунку.....	72
РОЗДІЛ 4. РІВЕНЬ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ ГОРМОНІВ ПРИ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНОМУ ГАСТРИТІ.....		77
4.1	Взаємозв'язок між кислотоутворюючою функцією шлунку та гастроінтестинальними гормонами	77
4.2.	Визначення рівня мікроелементів у сироватці крові	86
РОЗДІЛ 5. ДІАБЕТИЧНА АВТОНОМНА НЕЙРОПАТІЯ ТА ПОРУШЕННЯ ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ СФЕРИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ		94
5.1	Визначення діабетичної автономної нейропатії у обстежених пацієнтів	94
5.2.	Визначення психоемоційного стану пацієнтів	98
РОЗДІЛ 6. ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОЇ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТЕРАПІЇ		111
6.1	Динаміка рівня мікроелементів на фоні лікування	111
6.2	Динаміка показників вуглеводного обміну	113
6.3	Динаміка показників гастроінтестинальних гормонів на фоні комплексного лікування	114

6.4 Динаміка показників кислотоутворюючої функції шлунку на фоні диференційованої терапії	119
6.5 Динаміка змін слизової оболонки шлунку на фоні комплексної терапії	121
6.6 Динаміка клінічних проявів захворювань на фоні комплексної терапії	122
6.7 Динаміка показників психоемоційного стану пацієнтів та параметрів якості життя на фоні проведеної терапії.....	124
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	147
ДОДАТКИ	170

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГТ – антигелікобактерна терапія

БхАК – біохімічний аналіз крові

ГТР – гастрин

ГГ – гастроінтестинальні гормони

ГГР-1 – глюкагоноподібний пептид-1

ГРЛ – грелін

ДАН – діабетична автономна нейропатія

ЗАК – загальний аналіз крові

іДПП-4 – інгібітор дипептидилпептидази

ІМТ – індекс маси тіла

ІПП – інгібітори протонної помпи

ІР – інсулінорезистентність

КУФ – кислотоутворююча функція

ПГУ-3 – пептидний гормон урокортин-3

ПП – панкреатичний пептид

ПКЗ – психологічний компонент здоров'я

ППН – інтегральний показник психічної напруженості

СОШ – слизова оболонка шлунку

ССТ – соматостатин

УДХК – урсодезоксихолева кислота

ФНП – фактор некрозу пухлин

ФКЗ – фізичний компонент здоров'я

ХГ – хронічний гастрит

ЦД – цукровий діабет

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

НР – *Helicobacter pylori*

ІЛ – інтерлейкін

PGE2 – простагландини E2

PDX-1 – панкреатичний та дванадцятипалої кишки гомеобокс-1

SF-36 – коротка форма – 36 (опитувальник оцінки стану здоров'я)

VacA – вакуолюючий цитотоксин А

ZnT8 – цинк-транспортер-8

ВСТУП

У світі встановлено стрімке зростання кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу та хронічний гастрит (ХГ). Так, за останні три десятиліття кількість хворих на ЦД зросла в чотири рази, а смертність посідає дев'яте місце серед усіх причин. [1, 2] На сьогодні близько 1 з 11 дорослих людей страждає на ЦД, з них 90 % – на 2 тип даної хвороби. [3]

Що ж стосується ХГ, то дане захворювання вражає близько половини населення світу. Важливим є те, що по мірі старіння людей хвороба стає поширенішою в популяції. ХГ в кінцевому результаті може призводити до виразкової хвороби та раку шлунку. При ЦД 2 типу відбувається порушення регуляції евакуаторної функції шлунку внаслідок діабетичної автономної нейропатії (ДАН), що в кінцевому результаті призводить до накопичення їжі в шлунку і може бути розглянуто як одна з причин виникнення ХГ у пацієнтів з ЦД 2 типу. [4, 5]

Механізм порушення регуляції моторно-евакуаторної функції шлунку потребує подальшого вивчення з погляду впливу гастроінтестинальних гормонів (ГІГ) на шлунок в цілому і, зокрема, при поєднаній патології, такій як ЦД 2 типу, оскільки при даному ендокринному захворюванні відбувається неадекватна секреція не тільки інсуліну, але й ГІГ. [6, 7]

Отже, подальше вивчення механізму розвитку ХГ у хворих з ЦД 2 типу є актуальним питанням сучасної медицини, особливо з врахуванням ендо- та екзогенних чинників у пацієнтів з поліморбідною патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконувалася з 2016 по 2020 роки в рамках ДБ теми №851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та ПЗ, методи їх лікування та профілактики» (номер державної реєстрації 0115U001103), а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365).

Мета і завдання дослідження

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу шляхом розробки диференційованих методів їх корекції на основі визначення особливостей клінічного перебігу, порушень кислотоутворюючої функції шлунку та вираженості змін рівня гастроінтестинальних гормонів і мікроелементів.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу хронічного гастриту у хворих з цукровим діабетом 2 типу.
2. Оцінити вираженість зміни слизової оболонки шлунку в залежності від ступеня обсіменіння *Helicobacter pylori* у хворих хронічним гастритом та цукровим діабетом 2 типу.
3. Визначити зміни рівнів магнію та цинку у сироватці крові та їх вплив на рівень гастроінтестинальних гормонів у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу.
4. Дослідити фактори, що впливають на кислотоутворюючу функцію шлунку у пацієнтів з хронічним гастритом та цукровим діабетом 2 типу.
5. Встановити фактори, що впливають на психоемоційний стан та показники діабетичної автономної нейропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.
6. Розробити комплексне диференційоване лікування хворих хронічним гастритом та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням особливостей клінічного перебігу, ендоскопічної характеристики, зміни кислотоутворюючої функції шлунку, вираженості порушення гастроінтестинальних гормонів і мікроелементів у сироватці крові.

Об'єкт дослідження – хронічний гастрит при цукровому діабеті 2 типу.

Предмет дослідження – клініко-інструментальні особливості ураження шлунку, зміни вуглеводного обміну, інфікованість НР, рівень греліну, гастрину, соматостатину, цинку, магнію, психоемоційний стан та якість життя пацієнтів з ХГ та ЦД 2 типу.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні (показники загального й біохімічного аналізу крові, визначення сироваткових рівнів гастрину, соматостатину та греліну, визначення рівнів магнію та цинку у сироватці крові, визначення антигенів НР у калі; інструментальні методи дослідження (фіброезофагогастроуденоскопія (далі – ФЕГДС) з біопсією та гістологією, гістологічне визначення *Helicobacter pylori*, C¹³ дихальний уреазний тест, кардіоритмограма), СЛО-тест, анкетування, статистичні методи дослідження.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження

Доповнено дані щодо факторів, які впливають на кислотоутворюючу функцію (КУФ) шлунку у пацієнтів з ХГ та ЦД 2 типу, зокрема рівня гастрину та ступеня обсіменіння НР. Встановлено тісний прямий кореляційний зв'язок між рівнем гастрину та ступенем обсіменіння НР слизової оболонки шлунку (СОШ) у хворих на ХГ та ЦД 2 типу, що прямо залежить від вираженості гіперглікемії. Вперше встановлено вплив зміни рівнів греліну та соматостатину на КУФ шлунку у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, а також вплив зміни рівня сироваткового гастрину на ступінь обсіменіння СОШ НР. Доповнено дані щодо впливу гіперглікемії, гіперінсулінемії та дефіциту мікроелементів на рівень стресу та стресостійкості у хворих з ЦД 2 типу та ХГ. При цьому вперше доведено вплив на дані показники зміни сироваткового рівня греліну та соматостатину у даних пацієнтів. Також вперше встановлено вплив зміни концентрації магнію та цинку на рівні греліну, гастрину та соматостатину у пацієнтів на ХГ та ЦД 2 типу. Доповнено дані щодо впливу гіперглікемії, гіперінсулінемії та дефіциту мікроелементів на прогресування діабетичної автономної нейропатії у хворих з ЦД 2 типу та ХГ. При цьому вперше доведено вплив зміни сироваткового рівня греліну та соматостатину на вираженість формування ДАН у даного контингенту пацієнтів.

Розроблено комплексне диференційоване лікування хворих з хронічним гастритом і ЦД 2 типу з урахуванням особливостей клінічного перебігу, ендоскопічної характеристики, зміни КУФ шлунку, вираженості порушення ГГ, мікроелементів у сироватці крові у даних пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані в дисертаційній роботі результати доповнюють існуючі теоретичні знання про спільні ланки у патогенезі ЦД 2 типу та ХГ, що дозволяє розробити ефективну схему лікування при поєднанні даних захворювань. Встановлена доцільність визначення рівня гастрину, греліну та соматостатину у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ для прогнозування порушень КУФ шлунку у цих пацієнтів. Встановлено важливість визначення рівня мікроелементів та ГПГ для оцінки вираженості ДАН у хворих на ХГ та ЦД 2 типу. Розроблено комплексне диференційоване лікування хворих з хронічним гастритом і ЦД 2 типу з урахуванням особливостей клінічного перебігу, ендоскопічної характеристики, зміни КУФ шлунку, вираженості порушення ГПГ, мікроелементів у сироватці крові. Обґрунтовано ефективність призначення препаратів, до складу яких входять мікроелементи, для корекції дефіциту магнію та цинку, що, в свою чергу сприяє нормалізації рівня ГПГ та покращенню моторних функцій верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та профілактики прогресування уражень слизової оболонки шлунку (СОШ) у хворих на ХГ та ЦД 2 типу.

Впровадження результатів дослідження в клінічну практику

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у діагностичний алгоритм та клінічну практику гастроентерологічного та ендокринологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» ЗОР, терапевтичного відділення КНП «Іршавська районна лікарня» Іршавської районної ради Закарпатської області, КП «Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр ім. В. Поліщука» РОР, неврологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради, терапевтичного відділення №1 КНП «Хустська центральна районна лікарня ім. Віцинського О.П.» Хустської районної ради, Закарпатської області, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Особистий внесок здобувача

Здобувачем виконано літературний пошук за темою дисертаційної роботи, відбір та розподіл пацієнтів на групи для проведення дослідження, обробку

первинної документації, інструментальні та лабораторні дослідження з наступним їх аналізом. Результати, викладені в дисертаційній роботі, отримані здобувачкою. Розроблено схеми диференційного лікування коморбідної патології ЦД 2 типу та ХГ, проведено статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки, практичні рекомендації, оформлено дисертацію згідно з вимогами. У наукових роботах, які опубліковано у співавторстві, ідеї співавторів не використовувалися.

Апробація результатів дисертації

Основні положення й результати дисертаційного дослідження обговорено та апробовано на засіданні кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб (м.Ужгород, 2020); 73-ій, 74-ій підсумкових конференціях професорсько-викладацького складу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м.Ужгород, 2019-2020); міжнародній міждисциплінарній науко-практичній конференції «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», м. Івано-Франківськ, 26-27 квітня 2018; міжнародній науково-практичній міждисциплінарній конференції «Загальні механізми та закономірності розвитку хвороби та її корекції в аспекті хірургічної, педіатричної та терапевтичної патологій», м. Ужгород, 18-19 жовтня 2018; XI Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 13-14 квітня 2018, санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області; XII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 12-13 квітня 2019, санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області; XIII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 3-4 квітня 2020, санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області.

Публікації

Результати дисертації опубліковані у 14 наукових роботах: 2 статті у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз (SCOPUS), 8 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, а також 3 статті та

1 тези у журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації

Робота побудована згідно з вимогами Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Дисертація написана українською мовою, викладена на 186 сторінках машинописного тексту, обсяг основного тексту становить 142 сторінки. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, двох розділів з описом результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел (усього 225 наукових джерел, з них 6 кирилицею та 219 латиною), 17 сторінок додатків (список публікацій за темою дисертації, апробація результатів дисертаційного дослідження, акти впровадження в лікувальну практику).

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Актуальність

ЦД – багатогранне та багатоступеневе захворювання, яке навряд чи є наслідком однієї причини, хоча фактори ризику, які заслуговують на увагу, включають шлунково-кишкові інфекції та особливості складу мікробіоти кишківника. [1]

Поширеність ЦД 1 типу від загальної захворюваності діабетом складає 5 %, 2 типу – 90 %, інших підтипів – 5 %. Захворюваність та поширеність діабету зросли у всьому світі за останні 30 років. Хоча генетична схильність до ЦД 1 та 2 типу важлива як один з факторів ризику, на суспільному рівні зростаюча поширеність діабету, ймовірно, пов'язана з глобальною епідемією ожиріння. Безконтрольний метаболізм глюкози викликає прямі метаболічні ускладнення, включаючи діабетичний кетоацидоз, гіперосмолярний синдром, а лікування пероральними препаратами або інсуліном може спричинити гіпоглікемію. Діабет також спричиняє ускладнення у тканинах і органах, включаючи нерви, очі, нирки та серцево-судинну систему. У людей з діабетом наявний підвищений ризик смертності, насамперед від серцево-судинних захворювань, порівняно з особами аналогічного віку без ЦД. [1, 2, 3]

ХГ – поліетіологічне і поліпатогенетичне захворювання шлунку з хронічним, повільно прогресуючим перебігом, в основі якого лежить специфічний запальний процес з лімфоплазмоцитарною інфільтрацією слизової оболонки та нейтрофільним компонентом, що вказує на його активність, з розвитком дегенеративних, дистрофічних змін, що призводять до його секреторної недостатності, яка проявляється гіпо- та ахлоргідрією й ахілією шлунку. [4 – 7]

Протягом останніх десятиліть у розвинених країнах поширеність ХГ помітно знизилась. Однак, ХГ, як і раніше, є однією з найпоширеніших пандемічних інфекцій з такими важкими наслідками, як виразкова хвороба та рак шлунку. Однією з основних причин ХГ є *Helicobacter pylori* (HP), мікробне походження якого дає ключ до розуміння епідеміології та перебігу захворювання.

Тривале та агресивне запалення при гастриті призводить до руйнування СОШ. Поступове погіршення перебігу гастриту призводить до порушення функцій слизової оболонки шлунку, що з часом спричинює зниження КУФ шлунку і, відповідно, в найважчих випадках – ахлоргідрію. Важкий атрофічний гастрит і безкислотний шлунок створюють сприятливі умови розвитку раку шлунку. На додаток до ризику розвитку злоякісної пухлини та виразкової хвороби, безкислотний шлунок та важкі форми атрофічного гастриту можуть супроводжуватися порушеннями засвоєння вітаміну В₁₂, мікроелементів (залізо, кальцій, магній і цинк) та ліків. [8 – 13]

Поширеність розладів функції верхніх відділів ШКТ у діабетичній популяції, порівняно зі здоровою (38 %), складає 50–55 %. Симптоми цих розладів включають раннє насичення під час і після прийому їжі, нудоту, здуття та біль у верхній частині живота, блювання. [14, 15]

Шлунково-кишкові розлади є загальними ускладненнями ЦД і включають гастропарез, неалкогольну жирову хворобу печінки, гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та хронічну діарею. Гастропарез діагностується на підставі клінічних симптомів та затримки евакуації вмісту шлунку при відсутності механічної обструкції. Контроль рівня глікемії з її подальшою нормалізацією попереджує/покращує більшість шлунково-кишкових ускладнень діабету. [16]

Патологія ШКТ у хворих на ЦД залежить від тривалості діабету, ступеня його метаболічного контролю, прояву та інтенсивності супутніх захворювань. Основні гастроентерологічні скарги, пов'язані з проявом захворювання, включають біль у животі, діарею, нудоту, метеоризм і блювання. Втім ускладнення з боку системи травлення можуть проявлятися виключно труднощами досягнення нормоглікемії та численними стійкими епізодами гіпоглікемії. Найчастішим ускладненням ЦД, що вражає ШКТ, є гастропарез та порушення функції підшлункової залози. [17, 18]

Однією з причин ХГ при ЦД є порушення евакуаторної функції шлунку, яка, в свою чергу, є наслідком розладу функції блукаючого нерва, як складова ускладнення ЦД – автономної нейропатії. Порушена евакуація вмісту шлунку

може бути спричинена і гострою гіпер- та гіпоглікемією, гіпо- або гіперінсулінемією, порушенням секреції ГГ, більшою частотою колонізації НР у таких пацієнтів. [19, 20]

Швидка евакуація вмісту шлунку часто зустрічається при ЦД 2 типу. Шлунок обмежує передчасну евакуацію поживних речовин завдяки дії шлункових гормонів, що «гальмують» його функцію, таких як GLP-1, лептин та амелін. Існує подвійна залежність між вмістом глюкози в крові та евакуацією вмісту шлунку. Хронічна гіперглікемія провокує пришвидшену евакуацію, викликаючи окислювальний стрес у стінці шлунку, що порушує гальмівно-нервово-м'язову передачу та збільшує скоротливість гладких м'язів. У той же час хронічна гіперглікемія через сильний запальний стрес, спричинений прозапальними макрофагами, може також сповільнити евакуацію та зменшити скоротливість гладкої мускулатури. [21, 22]

Оскільки шлунок є основним джерелом секреції греліну, розлади моторно-евакуаторної функції органу порушують його морфологічну структуру і, відповідно, продукування згаданого гормону. Ці зміни можуть викликати різні порушення ШКТ, включаючи функціональні, розлади травлення, аномальний гомеостаз. Належна оцінка значення греліну в регуляції порушень ШКТ уможливорює використання його як діагностичного біомаркера для раннього виявлення дисфункції ШКТ, зокрема, у хворих на ЦД 2 типу. [23, 24]

1.2 Поширеність *Helicobacter pylori* при цукровому діабеті 2 типу та хронічному гастриті як причинно-наслідковий результат персистування даної бактерії в організмі

НР – це грамнегативна бактерія, яка колонізує поверхневий епітелій шлунку, характерною локалізацією якої є антральний відділ шлунку. Специфічне розташування НР, імовірно, спричинене факторами хемотаксису – фактором некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкінами (IL-1, IL-2, IL-8), які знаходяться в шлунковому епітелії. Ці цитокіни викликають низку змін в епітелії шлунку, тобто запалення та пошкодження епітелію, що, в свою чергу, призводить до

підвищеного ризику атрофії слизової шлунку або метаплазії епітеліальних клітин. [25 – 29]

Існує чимало чинників, які сприяють персистуванню НР у кислому середовищі шлунку. Серед них виділимо наступні: а) наявність специфічного білка, який забезпечує захист ДНК від ендонуклеолітичного розщеплення, пошкодження гідроксильними радикалами [30]; б) утворення і транспортування аміаку за межі бактеріальної клітини, що створює нейтральне мікросередовище; в) розпад сечовини, виділення якої посилюється після впливу кислоти, утворюючи CO_2 та NH_3 , які, своєю чергою, забезпечують нейтралізацію кислотності в периплазматичному просторі, де рН підвищується до 6,1; г) продукція слизу, який захищає бактерії від кислотного стресу (їхня спіральна форма забезпечує активну моторику); д) наявність рекомбінаційних білків для відновлення ділянок ДНК, пошкоджених кислотним стресом; е) поглинання заліза у відповідь на кислотний стрес, яке сприяє виживанню НР. [31 – 35]

Ще однією складовою НР є вакуолюючий цитотоксин А (VacA), який викликає вакуоляцію клітин, порушення модуляції в мітохондріальній мембрані, що призводить до вивільнення цитохрому С, апоптозу та зміни сигнальних шляхів клітин. Також VacA впливає на імунні клітини, а саме викликає зниження регуляції транскрипції генів IL-2 і блокує проліферацію Т-клітин, пригнічуючи дозрівання фагосоми у макрофагів. Отже, VacA відіграє важливу роль у пригніченні імунних реакцій та індукції імунної толерантності. [36 – 42]

НР є однією з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, близько половини людства інфікована нею. Не менш поширеною є дана інфекція у хворих на ЦД. [43] Результати останніх досліджень засвідчили, що у кількох європейських регіонах рівень інфікованості НР залишається високим; найменшим рівень поширеності НР був у Північній Європі, а найвищий спостерігався у Східній та Південній Європі. [44 – 47]

Важливим моментом поширеності інфекції НР є її вища частота у пацієнтів з ЦД з неналежним глікемічним контролем. Варто зазначити, що хоч поширеність НР у таких пацієнтів вища, інфікованість НР не пов'язана з тривалістю діабету та

методами його лікування, і не має прямого впливу на появу мікросудинних або макросудинних ускладнень. [48, 49]

Варто пам'ятати, що хворі з ЦД сприйнятливіші до інфікування НР, оскільки внаслідок автономної нейропатії ЦД супроводжується порушенням моторної функції ШКТ, викликаючи диспепсією. [50] І все ж залишається не до кінця з'ясованим питання, чи НР провокує ЦД 2 типу, чи пацієнти з ЦД 2 типу сприйнятливіші до інфекцій, серед яких є і НР. [51]

Зазначимо, що крім стимуляції запальних реакцій, які призводять до інсулінорезистентності та стійкої гіперглікемії, НР продукує прозапальні цитокіни, такі як С-реактивний білок та ІЛ-6. [52 – 54] Персистенція НР-інфекції в значній мірі корелює з рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), а ерадикація НР призводить до покращення рівня HbA1c поряд із зменшенням концентрації запальних маркерів. А ще НР-інфекція викликає порушення секреції інсуліну через окислювальний стрес та запалення. [55, 56] Поряд з тим НР-інфекція впливає на продукцію ентоерогормонів, таких як, лептин і грелін, [57] які залучені в регулюванні рівня глюкози та чутливості до інсуліну, також впливаючи на порушення секреції кислоти. [58]

Ерадикація НР у пацієнтів з ЦД 2 типу може мати сприятливий вплив на стан їхнього здоров'я [59, 60], покращувати гомеостаз глюкози через зниження прозапальних факторів, [61] а також знижувати резистентність до інсуліну, атерогенні фракції ліпідів, запалення, що попереджує ішемічну хворобу серця й метаболічний синдром. [62]

До факторів ризику інфікування НР пацієнтів з ЦД 2 типу з подальшим розвитком ХГ відносять паління та надмірне вживання алкоголю. Так, паління цигарок викликає захворювання верхніх відділів ШКТ, у тому числі виразкову хворобу. [63] Цигарковий дим та його активні речовини не лише гальмують проліферацію клітин слизової оболонки, але й викликають апоптоз клітин під час загоєння виразок, можуть безпосередньо активувати нікотинові ацетилхолінові рецептори і утворювати додатковий ДНК продукт, ініціюючи пухлиногенез у ШКТ. [64, 65] Нікотин перешкоджає захисним механізмам травного тракту

шляхом зменшення кровотоку та модуляції імунної системи слизової оболонки, синтезу та вивільненню епідермального фактору росту та поліамінів, а, отже, секреції слизу, який відіграє важливу роль у захисті цілісності слизової оболонки. Хронічне запалення, викликане дією цигаркового диму, сприяє виділенню різних запальних компонентів, включаючи цитокіни, фактор некрозу пухлин- α , IL-1 та IL-6. [66, 67]

Існує прямий зв'язок між споживанням алкоголю та інфікованістю НР. [68, 69] Так, зокрема, з'ясовано, що алкоголь має безпосередню некротичну дію, сприяючи окиснювальному стресу в клітинах слизової оболонки шлунку. [70, 71] Отже, хронічне вживання алкоголю має вплив на клітини Пенета, що згодом може змінити вроджений антимікробний захист шлунку. [72]

1.3 Роль гастроінтестинальних гормонів в патогенезі поєданого перебігу цукрового діабету 2 типу та хронічного гастриту

Ключовим фактором нормального функціонування епітелію шлунково-кишкового тракту вважається пептидний гормон гастрин. Гастрин діє на парієтальні і ентерохромафінові клітини тіла шлунку через рецептор холецистокініну-В, пов'язаний з G-білком. [73] Ентероендокринні клітини (G-клітини), що вивільняють гастрин, зазвичай описуються як колбоподібні клітини з великою основою та малим апікальним полюсом. Інтегровані в епітелій, що вистилає базальну область антральних інвагінацій шлунку, вони часто виявляються в безпосередній близькості від кровоносних судин та нервових волокон. [74] Існує три форми гастрину: гастрин-17 та 14 виробляються в шлунку, а гастрин-34 виробляється клітинами підшлункової залози. Рівень гастрину-17 у сироватці крові підвищується у суб'єктів із вираженою нейтрофільною інфільтрацією, без атрофії слизової шлунку та при наявності інфекції НР. [75] До основних функцій гастрину відносять: збільшення секреції шлункового соку, зокрема, за рахунок соляної кислоти, збільшення секреції пепсину, гальмування евакуації вмісту шлунку, стимуляція росту шлункової слизової оболонки та інкретиновий ефект. [76]

Гастрин-вивільняючий пептид з високою спорідненістю приєднується до власного рецептора, який регулює вивільнення шлунково-кишкових гормонів, скорочення гладкої мускулатури та проліферацію епітеліальних клітин травного тракту. [77 – 79]

Більше того, гастрин, як правило, експресується в підшлунковій залозі лише під час ембріогенезу та при ЦД 2 типу. Експресія гастрину бета-клітинами активується під впливом важкої гіперглікемії. Вона у β -клітинах дорослої людини не потребує ендокринного регулятора нейрогеніну клітин-попередника, але вимагає мембранної деполяризації, припливу кальцію та сигналізації кальциневрину. [80]

Гастрин проявляє позитивний вплив на регенерацію бета-клітин шляхом стимуляції бета-клітинного неогенезу, проліферації та диференціації чи регрануляції. Гормон сприяє ослабленню запального процесу в підшлунковій залозі та острівцях безпосередньо або опосередковано завдяки його гіпоглікемічному ефекту, а, значить, знижує вплив стресу на бета-клітини. [81] Гастрин виявляє інкретиновий ефект, стимулюючи секрецію інсуліну та посилюючи подібний ефект глюкагоноподібного пептиду-1 через наявні рецептори до гастрину. Гастрин виділяється поряд з інсуліном у значних кількостях під час нормального змішаного прийому їжі навіть при незначних змінах концентрації глюкози в крові. [82, 83] Він також відіграє важливу роль в проліферації бета-клітин та володіє антиапоптичною дією. Оскільки обидві форми діабету пов'язані з втратою бета-клітинної маси та функції, пряма модуляція секреції острівців, отриманих під дією гастрину, може мати терапевтичну цінність, пов'язану зі збереженням бета-клітинної маси. [84, 85]

Грелін – це пептидний гормон, що виділяється шлунком безпосередньо в кров, хоча інші тканини теж здатні синтезувати його. Гормон діє за допомогою системних або аутокринних/паракринних механізмів. [86, 87] Грелін є критичним гормоном, що корелює діяльність ШКТ з функціями організму в цілому. [88] Крім того, грелін є єдиним відомим циркулюючим орексигеном, що виробляється у

відповідь на відчуття голоду та позитивно впливає на енергетичний баланс. Відомий його специфічний вплив на зони мозку, пов'язані з мотивацією. [89 – 93]

Існують дві основні форми греліну: ацил-грелін та дез-ацил грелін. Лише ацил-грелін здатний зв'язувати та активувати рецептор, запускаючи кілька внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. [94]

До основних функцій греліну відносять: цитопротекторну дію на паренхіматозні клітини, зокрема, на ацинарні клітини підшлункової залози, кардіоміоцити, шлунково-кишковий епітелій і гепатоцити. Йому властива протизапальна дія через зменшення інфільтрації запальних клітин, яка знижує прояви як гострого, так і хронічного запалення. Ці протизапальні та антиапоптичні властивості відіграють важливу гастропротекторну роль. [95] Гормон бере участь в регуляції вивільнення гормону росту, обміну речовин, апетиту та секреції інсуліну. Ще одна з функцій греліну полягає в тому, що він збільшує секрецію шлункової кислоти через вплив на оксид азоту, який стимулює приплив крові до СОШ. Гормон стимулює проходження їжі та виділення шлункового секрету, цим самим підтримуючи функціонування слизового бар'єру шлунку. [96 – 99] Грелін має кардіопротекторну та антиатрофічну дію на м'язи серця. Крім того, грелін регулює формування кісток та метаболічні процеси в них. Водночас на цьому функції греліну не закінчуються. Гормон впливає на ріст та проліферацію клітин, діє як потужний прокінетик, який здатний стимулювати апетит та моторику шлунку, приймає участь у патогенезі різних порушень ШКТ, таких як гастрит, рак і функціональні розлади. [100]

Ефекти греліну при ЦД полягають в регуляції гомеостазу глюкози за рахунок пригнічення секреції інсуліну та регуляції викиду печінкової глюкози. [101, 102] Гормон є інсуліностатичним засобом, а рецептори до греліну експресуються в бета-клітинах. До того ж грелін пригнічує вивільнення інсуліну у людини з бета-клітин, а гормон, вивільнений клітинами в межах острівців, може діяти як паракринний інгібітор секреції інсуліну. Рівень греліну збільшується при голодуванні (стан із низькою потребою в інсуліні) і пригнічується постпрандіально (стан високої потреби в інсуліні). Ще одна роль греліну полягає

у запобіганні гіпоглікемії шляхом пригнічення неадекватної секреції інсуліну між прийомами їжі. [103 – 106]

Підвищена концентрації греліну активує специфічні рецептори альфа-клітин, сприяючи секреції глюкагону та пригніченню секреції інсуліну через дію на бета-клітини, що призводить до загального підвищення рівня циркулюючої глюкози. А низькі концентрації греліну, в свою чергу, виявляються у пацієнтів з ожирінням та інсулінорезистентністю. [107 – 114]

Важливим є те, що рівень греліну в сироватці крові є нижчим у хворих з ЦД 2 типу та з ожирінням в порівнянні зі здоровими індивідуумами, тобто порушення метаболізму глюкози може бути причиною низького рівня греліну. Гіперінсулінемія, пов'язана з резистентністю до інсуліну, знижує рівень греліну в сироватці крові у хворих з ЦД 2 типу та з ожирінням. Гіперглікемія, обумовлена порушенням метаболізму глюкози, може призвести до пригнічення секреції греліну в хворих з ЦД 2 типу та ожирінням. Низький рівень активного греліну в плазмі крові асоціюється з інсулінорезистентністю у пацієнтів з ЦД 2 типу. Крім того, відомо, що рівень греліну у здорових людей зворотно корелює з індексом НОМА. [115 – 119]

Однією з причин виникнення ХГ у хворих з ЦД 2 типу є інфікування НР, що асоціюється зі зниженням синтезу греліну, сприяючи підтримці патогенної відповіді, спричиненої НР. Грелін підвищує утворення простагландинів E2 (PGE2), захисного фактору слизової оболонки шлунку. [120, 121] Також НР асоціюється з помітною негативною регуляцією синтезу греліну, а зменшення продукції греліну впливає на еволюцію патології, асоційованої з НР, оскільки грелін може підвищити утворення PGE2, захисного фактора слизової шлунку. [122]

Ще один ПГ, соматостатин є регуляторним пептидом і діє як ендогенний інгібіторний регулятор секреторних та проліферативних реакцій клітин-мішеней. Дії соматостатину опосередковані сімейством із семи трансмембранних рецепторів, пов'язаних з білком G, що містять п'ять різних підтипів. Панкреатичний гомеодомний фактор транскрипції та гомеобокс-1 (PDX-1)

дванадцятипалої кишки мають важливе значення для розвитку підшлункової залози, диференціювання β -клітин, підтримання їх нормальних функцій. Соматостатин проявляє інгібіторну дію на проліферацію клітин і експресію/екскрецію інсуліну за допомогою регуляції PDX-1. [123] Крім того, ключовими ефектами соматостатину є нейропротекторний та антиангіогенний. [124] Клітини, що секретують соматостатин, складають ~ 5% клітин острівців підшлункової залози. Вони містять чутливі до АТФ калієві канали, які відкриваються при низькому рівні глюкози, але закриваються, коли рівень глюкози підвищений. Це закриття ініціює мембранну деполяризацію та електричну активність, збільшуючи секрецію соматостатину. Фактори, що виділяються сусідніми α - або β -клітинами, посилюють індукований глюкозою вплив на секрецію соматостатину δ -клітинами, які локально діють на острівці як паракринні або аутокринні інгібітори секреції інсуліну, глюкагону та соматостатину. Ефекти соматостатину опосередковуються активацією соматостатинових рецепторів, поєднаних з інгібуючим білком G, що викликає пригнічення електричної активності та екзоцитозу в α - та β -клітинах. І, нарешті, ще однією з функцій соматостатину є пригнічення секреції інсуліну та глюкагону острівцями підшлункової залози. [125]

Фактори, які сприяють секреції соматостатину, включають глюкозу, амінокислоти і глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1). [126] ГПП-1 збільшує секрецію соматостатину і, водночас, зменшує секрецію глюкагону при будь-яких рівнях глікемії. Зниження секреції глюкагону підшлунковою залозою під впливом ГПП-1 повністю опосередковується паракринною дією соматостатину. [127, 128] Пептидний гормон урокортин-3 (ПГУ-3) виділяється зрілими бета-клітинами і теж є фактором регуляції секреції соматостатину. ПГУ-3 зберігається та спільно вивільняється з інсуліном, потенціюючи глюкозостимульовану секрецію соматостатину через вплив на рецептори дельта-клітин. Острівці, яким не вистачає ендогенного ПГУ-3, мають меншу кількість дельта-клітин, знижений вміст соматостатину, через що відбувається порушення його секреції та надмірне вивільнення інсуліну. Паракринні ефекти ПГУ-3 активують цикл негативного зворотного зв'язку, що сприяє вивільненню соматостатину для забезпечення

своєчасного зниження секреції інсуліну при нормалізації глюкози в плазмі. [129 – 131]

Панкреатичний пептид (ПП) пригнічує секрецію соматостатину і, отже, виключає його інгібуючий ефект на інсулін. Це дозволяє β -клітинам реагувати на інкретини, глюкозу та вивільняти інсулін. Збільшення секреції ПП в кровообіг пригнічує секрецію соматостатину в кишківнику, водночас місцево пригнічуючи всі його інгібаторні функції стосовно секреції гормону та динамічну функцію кишківника–підшлункової залози–жовчі. [132]

При ЦД 1 і 2 виявлено порушення глюкозозалежної секреції соматостатину. Основна фізіологічна концентрація соматостатину при діабеті 1 типу підвищена, тоді як при ЦД 2 типу знаходиться на нормальному рівні. [133 –141]

1.4 Кислотоутворююча функція шлунку та її взаємозв'язок з гастроінтестинальними гормонами

Шлункова кислота сприяє засвоєнню білка, заліза, кальцію, вітаміну В12 та деяких ліків. Висока кислотність вбиває мікроорганізми і обмежує бактеріальний ріст. Основними стимуляторами секреції кислоти є гістамін, що виділяється оксинтними ентерохромафіноподібними клітинами; гастрин, що виділяється антральними клітинами; і ацетилхолін, що вивільняється з антральних та оксинтних інтрамуральних нейронів. Грелін стимулює секрецію кислоти, тоді як соматостатин, холецистокінін, глюкагоноподібний пептид-1 та натрійуретичний пептид передсердь інгібують секрецію кислоти. [142]

Грелін збільшує рухливість шлунку людини за допомогою механізмів, які не залежать від стимуляції ентєральної активності моторних нейронів, та посилює евакуацію вмісту шлунку, полегшуючи кишкову холінергічну активність короткочасним або тривалим способом, що свідчить про потенціал упередженого агонізму. Не виключено, що соматостатин діє через блукаючий нерв, покращуючи ритмічність моторики шлунку, непомітно змінюючи швидкість евакуації його вмісту. [143]

Серед ГПГ на КУФ впливає не тільки грелін. Так, інкретин ГПП-1 зменшує утворення шлункової кислоти та призводить до зниження рівня гастрину поряд зі

стимуляцією соматостатину. Інгібіторний вплив інкретинів на шлункову секрецію частково опосередковується дією соматостатину. Низький рівень рН може лежати в основі опосередкованого підвищення вивільнення соматостатину. Крім того, ацетилхолін виявився сильним інгібуючим фактором секреції, що свідчить про те, що вивільнення соматостатину знаходиться під холінергічним контролем. Олігопептиди стимулюють вивільнення гастрину і тим самим сприяють вивільненню шлункової кислоти. Зростаюча концентрація продуктів перетравлення білка в шлунковому антрумі може сигналізувати D-клітинам, що травлення пройшло певну стадію і що утворення кислоти потрібно пригнітити. [144 – 146]

1.5 Роль порушень балансу мікроелементів у патогенезі поєданого перебігу хронічного гастриту та цукрового діабету 2 типу

Мікроелементи відіграють важливу роль в організмі людини. Підтримка гомеостазу мікроелементів важлива для численних клітинних метаболічних реакцій. Гомеостаз мікроелементів може порушуватися при ЦД. Порушення стану певних мікроелементів, що спостерігається при ЦД, може сприяти інсулінорезистентності та порушенню обміну глюкози. [147]

Виявлено зниження рівня сироваткового вмісту хрому, цинку, магнію та підвищення рівня міді, селену у хворих на ЦД 2 типу. Не виключено, що дисбаланс специфічних мікроелементів є наслідком гіперглікемії або сприяє її подальшому прогресуванню. [148, 149]

Магній є життєво важливим елементом. Дефіцит магнію пов'язаний з серцево-судинними захворюваннями, артеріосклерозом, ЦД і метаболічним синдромом. Одним з найдослідженіших хронічних захворювань, пов'язаних з недостатністю магнію, є ЦД 2 типу і метаболічний синдром. Магній відіграє вирішальну роль у метаболізмі глюкози та інсуліну, головним чином через його вплив на активність тирозинкінази рецептора інсуліну шляхом перенесення фосфату від АТФ до білка. Магній також може впливати на активність фосфорилази b-кінази шляхом вивільнення глюкозо-1-фосфату з глікогену. Крім

того, магній може безпосередньо впливати на транспортер глюкози 4 (GLUT4), допомагаючи регулювати транслокацію глюкози в клітину. [150, 151]

Відповідно до наукових джерел у хворих з гіпомагніемією сироватковий рівень глюкози в плазмі натще, постпрандіальна глікемія і сироватковий глікозильований гемоглобін (HbA1c) вищі в порівнянні з рівнем у пацієнтів з нормомагніемією. Відсоток жирового прошарку теж значно вищий у пацієнтів з гіпомагніемією порівняно з відсотком у пацієнтів з нормомагніемією. Тобто, низька концентрація магнію в крові у пацієнтів з ЦД2 типу безпосередньо пов'язана з неналежним метаболічним контролем. [152] Встановлено, що рівень магнію в сироватці знижується при тривалішому перебігу ЦД 2 типу, а виснаження сироваткового магнію зростає експоненціально з тривалістю захворювання. [153, 154]

Отже, відповідно до нещодавніх рекомендацій Асоціації з дослідження магнію, пацієнти з діабетом отримують позитивний ефект від прийому магнію у чотирьох категоріях: інсуліновий сенсibiliзуючий ефект, антагонізм кальцію, регулятор стресу і стабілізуючі ефекти ендотелію. [155]

Цинк є необхідним компонентом сотень ферментів та інших білків в організмі, сприяючи передачі внутрішньоклітинних повідомлень, синтезу білка, підтримці клітинних мембран, клітинного та внутрішньоклітинного трансмембранного транспорту, а також бере участь у регуляції нейронної, ендокринної та імунологічної систем. Цинк відіграє центральну роль як в біології острівців підшлункової залози, так і в чутливості периферичних тканин до інсуліну. Він підвищує ефекти інсуліну, знижує рівень глюкози в крові та покращує функцію β -клітин, має антидіабетогенні та інсуліноміметичні властивості. [156, 157]

Експресія рецептора цинк-транспортер-8 (ZnT8) майже виключно зосереджена в підшлунковій залозі та підшкірній жировій клітковині. Наявність цього транспортера пов'язана зі зберіганням комплексу «цинк-інсулін» та його постпрандіальним вивільненням. Порушення експресії ZnT8 або наявність антитіл до ZnT8 асоціюється з розвитком ЦД 1 та 2 типу. Цинк відіграє важливу роль у

ендокринній та екзокринній функції підшлункової залози, включаючи синтез, зберігання та секрецію інсуліну і глюкагону, а також регулювання діяльності травних ферментів. Зв'язування цинку з інсуліном необхідне для кристалізації та зберігання гормону з утворенням гексамерної структури, що містить два атоми цинку. [158] Більше того, цинк також бере участь у регуляції інсулінової сигналізації. Зокрема, він знижує активність фосфатаз тирозину, що призводить до підвищення фосфорилування рецептора інсуліну β -субодиниці. Механізми транспорту цинку залежать від концентрації глюкози в крові. Зокрема, транспортери ZnT8 активуються при низьких концентраціях глюкози, тоді як у гіперглікемічних умовах цинк транспортується в клітину за допомогою каналів Ca^{2+} . [159]

Механізми дії цинку на вуглеводний обмін опосередковуються не тільки модуляцією продукції та секреції глюкагону, але й через залучення транспортерів глюкози та рецепторів інсуліну. Виявлено також позитивну кореляцію між рівнями гіперцинкурії (підвищена втрата цинку з сечею у хворих на ЦД 2 типу) і рівнем глікозильованого гемоглобіну. Крім того, гіперглікемія є однією з причин оксидативного стресу, пов'язаного з мітохондріальною та цитоплазматичною дисфункцією ретикулуму в β -клітинах. [160 – 163]

Мідь – один з необхідних мікроелементів при ЦД 2 типу та ХГ. Відомо, що гіперглікемія відіграє важливу роль в утворенні реактивних видів кисню при двох типах ЦД та що дисбаланс мікроелементів міді та заліза відіграє ключову роль у стимулюванні оксидативного стресу. [164 – 166]

Підвищені концентрації міді та заліза зі зниженими концентраціями цинку та магнію перешкоджають виробленню та дії інсуліну. [167] Змінені рівні мікроелементів цинку та міді виявляються важливими факторами, що сприяють розвитку ускладнень у хворих на ЦД 2 типу. Спостерігається знижений рівень цинку у крові та підвищення рівня міді при ЦД 2 типу. [168, 169] Різниця між рівнями міді та цинку може відігравати важливу роль у патогенезі ЦД 2 типу завдяки залученню цих елементів до реакції окислювального стресу. Підвищення

рівня міді, заліза та зниження рівня цинку були пов'язані зі збільшенням значення HbA1c у хворих на ЦД2 типу. [170 – 173]

1.6 Вплив порушень рівнів мікроелементів на психологічний стан та якість життя хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу

Депресія – це захворювання, при якому тривалий час (не менше двох тижнів) людина відчувається пригнічено й втрачає інтерес до занять, які приносили їй раніше задоволення, а також не може робити повсякденні справи. Клінічно значуща депресія присутня в однієї з чотирьох осіб з ЦД 2 типу. Депресія підвищує ризик розвитку ЦД 2 типу, посилюючи подальші ризики розвитку гіперглікемії, інсулінорезистентності, мікро- і макросудинних ускладнень. І навпаки, діагноз ЦД 2 типу збільшує ризик інцидентної депресії і може сприяти обтяженому перебігу депресії. Зв'язок між депресією та ЦД 2 типу може включати вегетативну і нейрогормональну дисрегуляцію, збільшення ваги, запалення і структурні зміни гіпокампа. [174]

Рівень макро- та мікроелементів в крові змінюється при депресії, оскільки вони беруть участь у функціонуванні та гомеостазі серотонінергічної, норадренергічної, дофамінергічної, глутаматергічної та габаергічної систем, які тісно пов'язані з розвитком депресії та тривоги. Так, рівень міді, кальцію та марганцю збільшується під час депресивного стану, а рівень селену, цинку, магнію, заліза, йоду та хрому – навпаки, зменшується. Рівень цинку або співвідношення цинк/мідь було запропоновано як маркер депресії. [175 – 177]

У пацієнтів з депресивним розладом у порівнянні зі здоровими знижується концентрація макро- та мікроелементів у сироватці крові за винятком міді. Це свідчить про залучення знижених рівнів сироваткових макро- та мікроелементів у патогенез депресії, що може впливати на розвиток основних депресивних розладів. [178]

Щоденне надходження магнію призводить до значного зниження симптомів депресії та тривоги незалежно від віку, статі, початкової тяжкості депресії або застосування антидепресантів. Тобто магній є швидкою, безпечною і легко

доступною альтернативою або доповненням до початку або збільшення дози антидепресантів. [179, 180]

Зниження рівня цинку посилює окислювальне пошкодження та запальні зміни в клітинах. Ці зміни мають певну схожість з тими, що спостерігаються після впливу стресу та депресії, і це ще більше підкреслює, що дефіцит цинку і депресія можуть мати загальну патофізіологію. Дефіцит цинку може призвести до посиленої передачі глутамату. [181]

Дисрегуляція реакцій на стресові фактори бере участь у патофізіології депресивних розладів. Різні стресори викликають зниження концентрації цинку в крові. [182]

Одним з факторів, який, ймовірно, впливає на перебіг депресії є грелін, оскільки спостерігається підвищення його рівня в сироватці крові у пацієнтів з депресією та нормалізація рівня з поліпшенням перебігу депресії. [183]

Аналізуючи літературу за тематикою дисертаційного дослідження, можна дійти висновку, що тема є актуальною, позаяк кількість хворих з ЦД 2 типу та ХГ зростає з року в рік, і хоча за останнє десятиліття удосконалено протоколи лікування та препарати, все ж поширеність даної патології залишається значною. Однією з причин розвитку ХГ є інфікування та персистування НР в шлунку людини. Поширеність НР у пацієнтів з ЦД 2 типу не тільки призводить до виникнення ХГ, але й до порушення метаболізму глюкози та підвищення інсулінорезистентності. Вказана причина розвитку ХГ є достатньо вивчена, розроблено доволі ефективні методи лікування, хоча рівень інфікованості продовжує зростати. Нині актуальності набуває вивчення розвитку ХГ і хворих з ЦД 2 типу з погляду нейроендокринної регуляції моторної та секреторної функції шлунку. Оскільки ЦД 2 типу як генералізоване метаболічне захворювання задіює в механізм патогенезу не тільки регуляцію моторної функції шлунку автономною нервовою системою, порушеною внаслідок ускладнення ЦД (автономна нейропатія), але й порушення секреції ГІГ, які безпосередньо впливають як на шлунок, так і на підшлункову залозу. Вплив ГІГ не обмежується змінами рівня глікемії, інсуліну, моторної функції шлунку. Він поширюється і на порушення

психоемоційного стану пацієнтів, а також на концентрацію електролітів, які відіграють не останню роль у виникненні автономної нейропатії. Саме тому подальше вивчення особливостей патогенезу коморбідного перебігу ЦД 2 типу та ХГ є надзвичайно актуальною темою з погляду впливу на рівень ГГ, мікроелементів та моторної функції шлунку для розробки комплексної терапії.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

На базі ендокринологічного та гастроентерологічного відділень КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» ЗОР упродовж 2016 – 2020 рр. обстежено 160 пацієнтів, з них 83 (51,9 %) жінок та 77 (48,1 %) чоловіків. Середній вік усіх пацієнтів склав $53,28 \pm 7,03$ років.

Дослідженням охоплено пацієнтів, у яких діагностовано ХГ. Їх поділено на дві групи: I група, до якої увійшли 74 (46,3 %) пацієнти з діагностованим ЦД 2 типу, та II, до якої увійшло 86 (53,7 %) пацієнтів. До дослідження включено 30 практично здорових осіб, які увійшли до контрольної групи. Середній вік пацієнтів склав: у I групі – $57,62 \pm 9,35$ років, у II групі – $55,11 \pm 7,12$ років, у контрольній – $54,31 \pm 5,34$ років. Достовірної різниці між середнім віком пацієнтів різних груп не було, отже вони є репрезентативними за віком.

Особам з контрольної групи проведено загальний та біохімічний аналізи крові, глікемічний профіль, глікозильований гемоглобін, визначення рівня гастроінтестинальних гормонів (гастрин, грелін, соматостатин) та мікроелементів в сироватці крові (магній, цинк), тест для визначення антигенів НР в калі.

Середня тривалість перебігу ХГ у осіб II групи чоловічої статі склала $6,04 \pm 4,26$ років, а у осіб жіночої статі – $5,21 \pm 4,17$ років. Середня тривалість перебігу ХГ у осіб I групи, тобто в поєднанні з ЦД, склала $5,61 \pm 4,42$ років у чоловіків та $6,20 \pm 3,23$ років – у жінок. При порівнянні тривалості перебігу ХГ у чоловіків та жінок I та II груп достовірної різниці між середньою тривалістю ХГ не встановлено.

При об'єктивній оцінці ваги та зросту пацієнтів отримано наступні показники індексу маси тіла (ІМТ): в осіб жіночої статі I групи з ЦД 2 типу та ХГ ІМТ – $32,21 \pm 5,13$ кг/м², а у пацієнток II групи з ХГ – $31,11 \pm 3,40$ кг/м², тобто достовірної різниці між даним показником у осіб жіночої статі I та II групи виявлено не було ($p=0,2566$).

При оцінці ІМТ пацієнтів чоловічої статі з I та II групи виявлено, що пацієнти I групи з ЦД 2 типу та ХГ мали вищий середній показник ІМТ у порівнянні з II групою хворих з ХГ, склавши $31,33 \pm 6,17$ кг/м² та $29,15 \pm 4,68$ кг/м² відповідно, але достовірної різниці виявлено не було ($p=0,0823$).

Таблиця 2.1.

Показники ІМТ у пацієнтів I та II групи з розподілом на статі (%)

Показники ІМТ, кг/м ²		I група пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ n=74		II група пацієнтів з ХГ n=86	
		Жіноча стать n=43	Чоловіча стать n=31	Жіноча стать n=40	Чоловіча стать n=46
Недостатня маса	Менше 18,5	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Норма	18,5 – 24,9	7 (16,3 %)	4 (12,9 %)	6 (15,0 %)	5 (10,9 %)
Надмірна вага	25,0 – 29,9	14 (32,6 %)	11 (35,5 %)	18 (45,0 %)	23 (50,0 %)
Ожиріння I ступеня	30,0 – 34,9	21 (48,8 %)	14 (45,2 %)	15 (37,5 %)	17 (36,9 %)
Ожиріння II ступеня	35,0 – 39,9	1 (2,3 %)	2 (6,5 %)	1 (2,5 %)	1 (2,2 %)
Ожиріння III ступеня	Більше 40,0	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Всього		43 (100%)	31 (100%)	40 (100%)	46 (100%)

Відповідно до даних, представлених в таблиці 2.1, серед пацієнтів I групи найчастіше зустрічалось ожиріння I ступеня як серед жінок, так і серед чоловіків – 21 (48,8 %) та 14 (45,2 %) відповідно. При порів'янні цього показника у пацієнтів II групи виявлено ожиріння I ступеня у 15 (37,5 %) осіб жіночої статі та у 17 (36,9 %) осіб чоловічої статі з ХГ. Серед пацієнтів II групи виявлено надмірну масу тіла

як у жінок, так і чоловіків – 18 (45,0 %) та 23 (50,0 %) відповідно. При цьому у пацієнтів I групи виявлено надмірну вагу у 14 (32,6 %) осіб жіночої статі та в 11 (35,5 %) – чоловічої. Нормальну масу тіла виявлено у 7 (16,3 %) пацієнток та 4 (12,9 %) пацієнтів з I групи, що ж стосується II групи, то ці показники склали 6 (15,0 %) та 5 (10,9 %) відповідно. Ожиріння II ступеня встановлено в пацієнтів I групи, а саме у 1 (2,3 %) пацієнтки жіночої статі та 2 (6,5 %) хворих чоловічої статі, відносно II групи, то ці показники склали 2,5 % (1 хвора) та 2,2 % (1 хворий) відповідно.

В дослідження ми включали лише пацієнтів з інфікуванням НР, яке підтверджували за допомогою визначення наявності антигенів НР в калі експрес-тестом, СЛО-тестом та гістологічним методом. Проаналізовано вікові особливості НР-інфікованих хворих обох груп й отримано наступні результати, які представлені у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Розподіл *Helicobacter Pylori* інфекції серед хворих I та II групи залежно від віку

Вік пацієнтів, роки	Загальна кількість пацієнтів у віковій групі	Хворі з ХГ НР+		p
		I група n=74	II група n=86	
Менше 50	76	29 (39,2 %)	47 (54,7 %)*	0,0433
51 – 60	65	36 (48,6 %)	29 (33,7 %)*	0,0397
Більше 60	19	9 (12,2 %)	10 (11,6 %)	0,8431
Всього	160	74 (100 %)	86 (100 %)	-

Примітка: * – достовірна різниця між показниками I (ЦД 2 типу та ХГ) та II (ХГ) групи ($p < 0,05$)

З даних таблиці 2.2 впливає достовірна різниця між поширеністю НР у пацієнтів двох досліджуваних груп відповідно до вікового діапазону. Серед хворих з ЦД 2 типу та ХГ, інфікованих НР, найчастіше зустрічаються хворі у віці

від 51 до 60 років (48,6 %), натомість у пацієнтів з ХГ II групи, найвищий рівень інфікування спостерігався у віковій групі молодше 50 років, склавши 54,7 % (47 хворих). ($p < 0,05$)

Критеріями включення пацієнтів до даного дослідження були наступні:

1. Наявність у пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 75 років підтвердженого (клінічно, ендоскопічно та гістологічно) діагнозу хронічного гастриту.
2. Наявність у пацієнтів з ЦД 2 типу, діагноз яких верифікований відповідно до вимог клінічного протоколу, середнього ступеня важкості, стадія субкомпенсації з супутнім хронічним гастритом.
3. Відсутність іншої клінічно значимої патології, крім ЦД 2 типу.
4. Підтверджене інфікування пацієнтів бактерією *Helicobacter pylori*

Критеріями виключення пацієнтів з даного дослідження були:

1. Наявність ЦД 1 типу, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, функціональної диспепсії, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.
2. Наявність ЦД 2 типу у стадії декомпенсації та його важка форма.
3. Підтверджений хронічний гастрит без інфікування *Helicobacter pylori*.
4. Проведення у пацієнтів антигелікобактерної терапії протягом останніх 2 місяців.
5. Наявність будь-якої онкопатології.
6. Гострі інфекційні захворювання.
7. Туберкульоз легень.
8. Психіатричні захворювання, які не дозволяють адекватно оцінювати стан здоров'я та підписувати інформовану згоду на лікування.
9. Вагітність та лактація.
10. Неврологічні захворювання, що супроводжуються нейропатією.
11. Системні автоімунні захворювання.

Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за

участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2000 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були поінформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому – вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

2.2. Загально-клінічні методи обстеження

2.2.1. Лабораторні методи обстеження

2.2.1.1 Загальні лабораторні аналізи

Показники загального аналізу крові: гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів та підрахунок лейкоцитарної формули проводили за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора PCE-210 відповідно до загальноприйнятої методики.

Показники біохімічного аналізу крові, такі як загальний білірубін та його фракції, загальний білок, активність цитолітичних ферментів сироватки крові (аланінової амінотрансферази (АЛТ) та аспарагінової (АСТ) амінотрансферази), крім того, активність холестатичних ферментів (лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтрансферази (ГГТ)), вміст сечовини, креатиніну, холестерину, тригліцеридів, глюкози – визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора GBGChemWell 2910 та напівавтоматичного біохімічного аналізатора ВА-88 відповідно до методики виконання.

Глюкозотолерантний тест, тобто визначення сироваткового рівня глюкози крові натще і через 2 години після прийому їжі, проводився за допомогою глюкозооксидантного методу.

Визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %) проводили за допомогою хромогенного аналізу з використанням апарату Sysmex 560 (Японія) – із застосуванням реактивів фірми Siemens. Оцінка ступеня важкості ЦД здійснювалася із врахуванням значення HbA1c. [184 – 187]

2.2.1.2 Визначення концентрації мікроелементів у сироватці крові

Визначення сироваткового рівня магнію крові проводилося методом колориметрії (одиницями виміру є ммоль/л). Нормальним рівнем магнію у сироватці крові вважали 0,66 – 1,07 ммоль/л. [188]

Визначення рівня цинку в сироватці крові проводилось методом колориметрії, одиницями виміру є мкмоль/л. Нормальним значенням рівня цинку вважали 11,1 – 19,5 мкмоль/л у чоловіків та 10,7 – 17,5 мкмоль/л у жінок. [189]

2.2.1.3 *Визначення рівня гастроінтестинальних гормонів*

Рівень сироваткового греліну визначали імуноферментним аналізом, застосовуючи Human Ghrelin ELISA Kit фірми RayBiotech No. 1.03930005306. [190]

Рівень сироваткового соматостатину визначали імуноферментним аналізом, застосовуючи Human Somatostatin EIA-1 Kit фірми RayBiotech No. 1.03930004301. [191]

Рівень сироваткового гастрину визначався за допомогою ELISA Gastrin-EIA test kit Cat. No CS001 30 за принципом імунологічного аналізу. [192]

2.2.2 **Методи виявлення *Helicobacter pylori***

2.2.2.1 *Швидкий уреазний тест (CLO-тест)*

Тест для експрес-діагностики інфекції НР проводився за уреазною активністю біоптата, отриманого в ході ендоскопічного обстеження СОШ. Отриманий біоптат із шлунку розміщували по центру на поверхні тесту. Результат оцінювали через 3 хвилини за зміною кольору індикатора з жовтого на синій. Оцінку ступеня вираженості інфікованості проводили за 4-х бальною шкалою: 1 бал – тест не змінив колір (негативна реакція «-»), 2 бали – зміна кольору навколо біоптата шириною до 1 мм (слабо виражена позитивна реакція «+»), 3 бали – зміна кольору навколо біоптата шириною від 1 до 2 мм (помірна позитивна реакція «++»), 4 бали – зміна кольору навколо біоптата шириною більш 2 мм (різко виражена позитивна реакція «+++»). [193]

2.2.2.2 Тест для визначення антигенів *Helicobacter pylori* у калі

Тест для визначення НР за допомогою імунохроматографічного аналізу з візуальним обліком результату тестування для якісного виявлення антигенів НР у зразках фекалій (фірма Фармаско, Україна).

Оцінка результату:

- негативний результат – наявність у віконці результату лише однієї контрольної лінії зеленого кольору;
- позитивний результат – наявність у віконці результату зеленої контрольної лінії та чіткої червоної (тестової) лінії;
- недійсний результат – відсутність зеленої контрольної лінії незалежно від появи чи відсутності червоної тестової лінії.

Інтенсивність забарвлення тестової лінії у віконці результату залежить від концентрації антигенів у зразку. [194–197]

2.2.2.3 Гістологічне визначення *Helicobacter pylori*

Ступінь мікробного заселення визначався за шкалою Л.І. Аруїна [198] – біоптати, отримані під час ендоскопічного дослідження СОШ, фіксували в формаліні, а далі заливали парафіном. Зрізи забарвлювали по Романовському – Гімзе. Провели визначення ступеня обсіменіння бактеріоскопічним методом, використовуючи шкалу Л.І. Аруїна: 0 — бактерії в препараті відсутні, 1 — до 20 мікробних тіл в полі зору (низький ступінь обсіменіння), 2 — від 20 до 50 мікробних тіл в полі зору (середній ступінь обсіменіння), 3 — більше 50 мікробних тіл в полі зору (високий ступінь обсіменіння).

2.2.2.4 C^{13} дихальний уреазний тест

C^{13} дихальний уреазний тест (C^{13} -ДУТ) (IZINTA, Угорщина) проводили через 4 тижні після курсу ерадикаційної терапії. Оцінку проводили із застосуванням стандартних наборів, що включали герметичні мішечки із клапанами і таблетки C^{13} -міченої сечовини. Пацієнтам давали два мішечки з нанесеною відміткою з прізвищем та ініціалами: на перший мішечок наносилася відмітка 0 хвилин, на другий – 30 хвилин. Через стерильну канюлю пацієнт робив видих у перший мішечок з відміткою 0 хвилин після чого клапан закривався

гумовою пробкою. Далі пацієнти випивали 200 мл апельсинового соку, в якому було розчинено таблетку C^{13} -міченої сечовини (75,0 мг). Протягом наступних 30 хвилин пацієнту заборонялось вживати їжу чи напої. Наступний видих робили у другий мішечок з відміткою 30 хвилин.

Для отримання результатів проводилося вимірювання рівня CO_2 шляхом під'єднання мішечків через спеціальні канали до інфрачервоної спектроскопічної системи IRIS (Німеччина) згідно з договором із фірмою IZINTA. Результат оцінювали за DOB (дельта над базовою лінією) величиною:

- DOB більше 4 ‰ – результат позитивний;
- DOB від 3 ‰ до 4 ‰ – результат сумнівний і тест треба повторити;
- DOB менше 3 ‰ – результат негативний. [199 – 203]

2.2.3 Інструментальні методи обстеження

2.2.3.1 Фіброезофагогастродуоденоскопія.

Всім пацієнтам проведено фіброгастроезофагодуоденоскопію (ФЕГДС, зі застосуванням ендоскопу «Pentax FG-29V», Японія) з прицільною біопсією (взято 5 зразків матеріалу для біопсії з СОШ). Зразки передавалися для подальшого гістологічного дослідження, а також для визначення обсіменіння НР-інфекцією. [204]

При ФЕГДС встановлювали ендоскопічні категорії гастриту згідно Сіднейської класифікації (1990), а саме: еритематозний (ексудативний) гастрит, гастрит з плоскими ерозіями, гастрит з поліпoidними ерозіями, атрофічний гастрит (складки слизової згладжені чи повністю відсутні), геморагічний гастрит, рефлюкс гастрит (рефлюкс жовчі в шлунок), гастрит з гігантськими складками.

2.2.3.2 Гістологічне дослідження

Зі взятого біопсійного матеріалу слизової оболонки шлунку виготовлено гістологічні зрізи, які фарбували гематоксиліном-еозином та проводили діагностику відповідно до Сіднейської системи. Для постановки діагнозу ХГ брали до уваги морфологічні зміни слизової оболонки шлунку, а саме дистрофічні зміни епітелію, запальна інфільтрація слизової оболонки та перебудова залоз.

Сіднейська класифікація [203] пропонує за допомогою візуально-аналогової шкали оцінювати вираженість колонізації НР, активність хронічного запалення, атрофію та метаплазію СОШ:

- колонізація НР – якщо НР знайдено щонайменше в одному з біоптатів, встановлюється діагноз «асоційований з НР ХГ»;
- інфільтрація нейтрофілами – є основним показником активності;
- хронічне запалення – виявлення навіть 1-2 плазматичних клітин у полі зору свідчить про хронічне запалення;
- атрофія – в полі зору великого збільшення щонайбільше 2 поперечно зрізані залози (в нормі їх більше);
- кишкова метаплазія: 1) якісна оцінка: повна (тонкокишкова) та неповна (товстокишкова); 2) кількісна оцінка: ураження до 5% слизової шлунку – метаплазія слабо виражена, до 20% – помірна, понад 20% – виражена. [206]

2.2.3.3 Базальна топографічна рН-метрія шлунку

КУФ шлунку вивчали за допомогою внутрішньошлункової експрес рН метрії, використовуючи комп'ютерну систему за методом професора Чернобрового [207–209]. Базальна топографічна рН-метрія шлунку є оригінальним дослідженням функціонального стану шлунку: реєстрація внутрішньошлункового рН здійснюється по каналу шлунку через кожний 1 см. Проводили рН-метрію пацієнтам натще (через 12 годин після попередньої легкої вечері) в ранкові години.

Вимірювання рН починається на рівні переходу стравоходу у шлунок, що становить 40 см по глибині введення зонду від різців у дорослих пацієнтів. Після реєстрації першого заміру на глибині 40 см (шлунково-стравохідний перехід) рН-мікрозонд вводять на глибину, достатню для знаходження рН-електрода поблизу порожнини пілоруса (кінець шлунку). Від кардії до пілоруса вимірювання рН здійснюється через 1 см, щоразу протягом 15–20 секунд. Між процедурою введення та виведення мікрозонду передбачається інтервал часу в 5–10 хвилин.

Під час комп'ютерного відображення результатів базальної топографічної рН-метрії по протягу шлунку орієнтувалися за запропонованими

функціональними інтервалами рН (ФІ рН) від 0 до 5 (у напрямку зростання ацидності шлунку):

рН 7,0 – 7,5 (ФІ рН₀ – анацидність)

рН 3,6 – 6,9 (ФІ рН₁ – виражена гіпоацидність)

рН 2,3 – 3,5 (ФІ рН₂ – помірна гіпоацидність)

рН 1,6 – 2,2 (ФІ рН₃ – нормаацидність)

рН 1,3 – 1,5 (ФІ рН₄ – помірна гіперацидність)

рН 0,9 – 1,2 (ФІ рН₅ – виражена гіперацидність)

Внутрішньошлунковий рН, зокрема за методикою базальної топографічної рН-метрії здатний коливатися в межах від 0,9 (функціональний максимум ацидності) до 7,5 (функціональний мінімум ацидності). Визначаючи ацидність шлунку у конкретного пацієнта, необхідно враховувати індивідуальний функціональний максимум ацидності та відповідного функціонального інтервалу рН, до якого відноситься цей максимум.

За цією методикою охарактеризовано розподіл функціонального інтервалу рН по протягу шлунку, до якого увійшов індивідуальний функціональний максимум ацидності шлунку. Виділяють такі типи КУФ:

Мінімальна КУФ (до 25 % загальної кількості вимірювань рН);

Селективна КУФ (26 – 50 % загальної кількості вимірювань рН);

Абсолютна КУФ (51 – 75 % загальної кількості вимірювань рН);

Субтотальна КУФ (76 – 99 % загальної кількості вимірювань рН);

Тотальна КУФ (100 % вимірювань рН);

2.2.3.4 Діагностика діабетичної автономної нейропатії

Для діагностики ДАН всім пацієнтам проведено запис кардіальної ритмограми за допомогою апарата Polar pro PL92081565. Проводилося вимірювання серцевого ритму за допомогою сенсора, який накладався на ділянку грудної клітки в місці проекції верхівки серця із записом серцевих скорочень. Оцінку кардіоваскулярної діабетичної нейропатії проводили методом стандартних тестів по Ewing, а саме зміна ЧСС при повільному глибокому диханні (6 в одну хвилину), тест Шелонга (ортостатична проба) та тест 30:15, оскільки дані тести

запропоновані як стандарт для діагностики ДАН на конференції в Сан-Антоніо (1998). [210]

2.2.4 Оцінка якості життя, психоемоційного стану пацієнтів

Перед проведенням анкетування пацієнтів поінформовано щодо техніки заповнення і тільки при впевненості у правильному її розумінні хворим розпочато опитування.

2.2.4.1 Опитувальник оцінки стану здоров'я – коротка форма –36 (SF-36 Health Assessment)

Це неспецифічний опитувальник для оцінки якості життя пацієнта з різними хронічними захворюваннями, що широко використовується в країнах Європи і США. Опитувальник оцінює загальне благополуччя та ступінь задоволеності сторонами життєдіяльності людини, на які впливає стан здоров'я.

SF-36 складається з 36 питань, згрупованих у вісім шкал: фізичне функціонування (Physical Functioning – PF), рольова діяльність (Role-Physical Functioning – RP), інтенсивність болю (Body pain – BP), загальне здоров'я (General Health – GH), життєва активність (Vitality – VT), соціальне функціонування (Social Functioning – SF), емоційний стан (Role-Emotional – RE) і психічне здоров'я (Mental Health – MH). Показники кожної шкали складені так, що чим вище значення показника (від 0 до 100), тим краща оцінка за обраною шкалою. З них формують два параметри: психологічний (ПКЗ) і фізичний компоненти здоров'я (ФКЗ).

Обробка даних проводилася із застосуванням спеціальних формул для розрахунку значення кожної окремої шкали, а далі підсумовуються два основні параметри – психологічного та фізичного компоненту здоров'я. [211]

2.2.4.2 Тест оцінки рівня стресу (Холмс і Раге)

Складається зі шкали, що включає 43 запитання щодо важливих життєвих подій, кожній з яких відповідає число балів залежно від ступеня його стресогенності. Велика кількість набраних балів, тобто 300 і більше – це сигнал тривоги, що попереджає про небезпеку виникнення психосоматичних

захворювань. Так, якщо загальна сума балів складає 150–199, ступінь супротиву стресу високий, 200–229 балів – пороговий, 300 та більше балів – низький. [212]

2.2.4.3 «Шкала психологічного стресу PSM-25»

Має на меті оцінити рівень стресових відчуттів у соматичних, поведінкових і емоційних показниках. Пропонується ряд тверджень, що характеризують психічний стан, а пацієнт повинен оцінити саме свій стан протягом останнього тижня, використовуючи 8-бальну шкалу. Для цього у бланку опитувальника поруч з кожним твердженням необхідно обвести число від 1 до 8, яке найточніше визначає переживання. Отже, цифри від 1 до 8 вказують частоту переживань: 1 – «ніколи», 2 – «вкрай рідко», 3 – «дуже рідко», 4 – «рідко», 5 – «іноді», 6 – «часто», 7 – «дуже часто», 8 – «постійно (щодня)». Інтегральний показник психічної напруженості (ППН) дорівнює сумі всіх балів. Чим більшим є показник ППН, тим вищим є рівень психологічного стресу. Так, ППН більше 155 балів (високий рівень стресу) вказує на стан психічного дискомфорту й дезадаптації. Високий рівень стресу потребує використання широкого спектра засобів і методів для зниження нервово-психічної напруженості, сприяння психологічному розвантаженню, зміні стилю мислення і життя. ППН в інтервалі від 154 до 100 балів – середній рівень стресу. ППН менше 100 балів (низький рівень стресу) свідчить про стан психологічної адаптації до робочих навантажень. [213]

2.3 Методи лікування обстежених хворих

Лікування складалося з двох етапів. І етап – проведення антигелікобактерної терапії для ерадикації НР у всіх пацієнтів (n=160), який включав наступні препарати: інгібітор протонної помпи (ІПП) – пантопразол по 40 мг 2 рази/добу за 30 хв. до їди + амоксицилін по 1000 мг 2 раз/добу за 30 хв. до їди + кларитроміцин по 500 мг 2 раз/добу за 30 хв. до їди + вісмуту субцитрат по 240 мг 2 раз/добу, відповідно до існуючих протоколів протягом 14 днів, у поєднанні з препаратом *Saccharomyces boulardii* в режимі дозування 500 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця. Пацієнти І групи з ЦД 2 типу та ХГ паралельно з базовим лікуванням НР приймали гіпоглікемічні препарати – метформін 1000 мг 2

рази/добу, іДПП-4 (саксагліптин) в дозі 5 мг 1 раз/добу та альфа-ліпоєву кислоту в рекомендованій дозі 600 мг/добу протягом 2 місяців.

Після ерадикаційної терапії пацієнти продовжили терапію II етапу. Базисне лікування II етапу включало пантопразол по 40 мг 1 раз/добу та ітоприду гідрохлорид в дозі 1 таблетка (50 мг) 3 рази на добу. Тривалість етапу – 1 місяць. На II етапі всім хворим у складі базисної терапії призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) із розрахунку 10 мкг/кг маси тіла на добу упродовж 1 місяця, враховуючи антиоксидантні, мембраностабілізуючі ефекти УДХК, а також здатність впливати на рівень глікозильованого гемоглобіну, показники вуглеводного обміну, та ефективність при рефлюкс-індукованих ураженнях слизової оболонки верхніх відділів ШКТ, що особливо важливо у хворих з ХГ та ЦД 2 типу.

Хворих обох груп на другому етапі лікування розділено на дві підгрупи: ІБ та ІПБ, які додатково до базисного лікування отримували препарати магнію–антистрес в дозуванні 2 таблетки 2 рази на добу під час прийому їжі та цинктерал 2 таблетки на добу. Пацієнти ІА та ІПА підгруп отримували тільки базисне лікування. Отже:

ІА (пацієнти з ЦД 2 типу та ХГ) – базисна терапія (n=37)

ІБ (пацієнти з ЦД 2 типу та ХГ) – базисна терапія + магнію–антистрес + цинктерал (n=37)

ІПА (пацієнти з ХГ без ЦД 2 типу) – базисна терапія (n=43)

ІПБ (пацієнти з ХГ без ЦД 2 типу) – базисна терапія + магнію–антистрес + цинктерал (n=43)

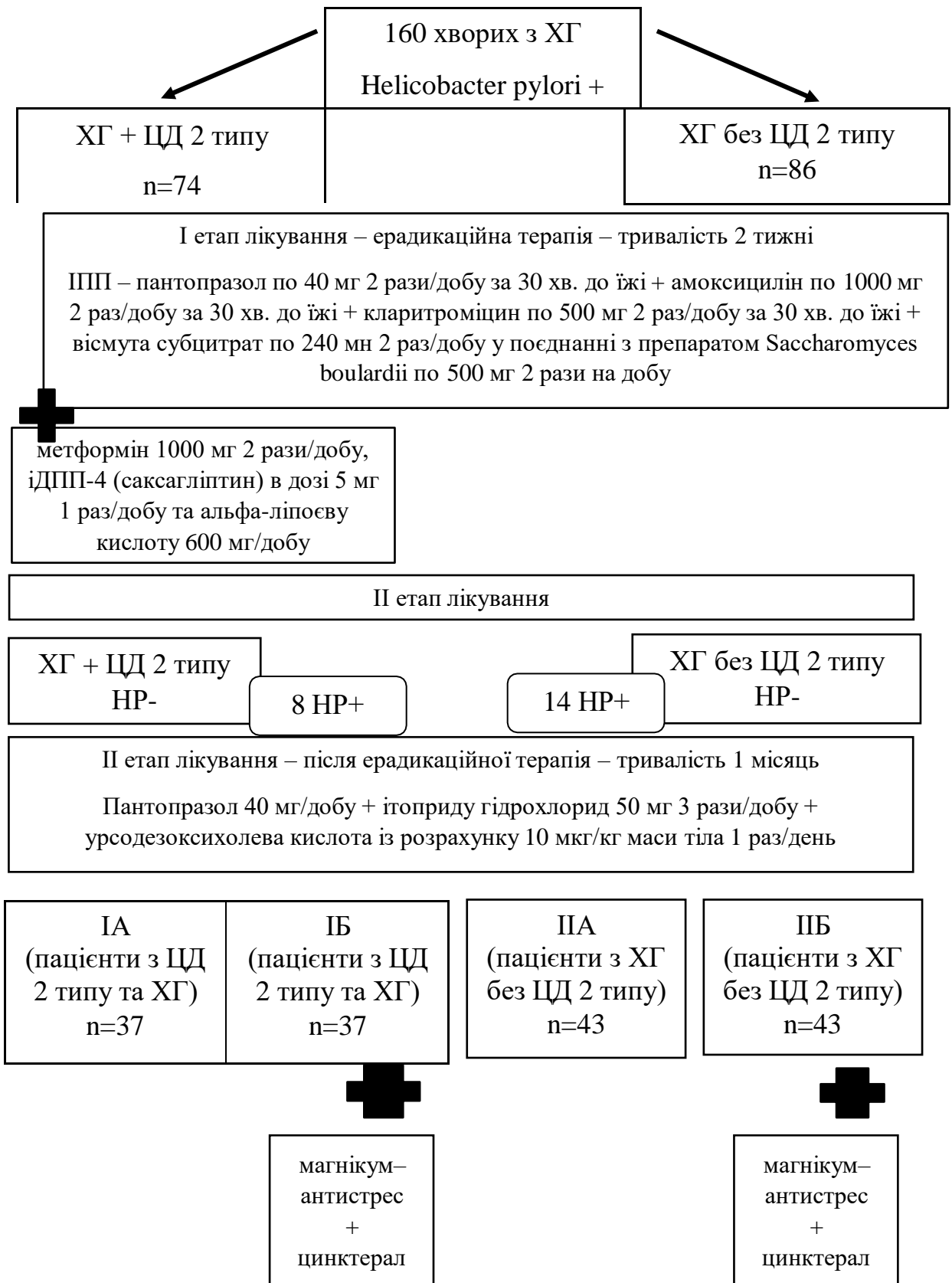
2.4 Статистична обробка результатів

Аналіз і обробка результатів обстеження пацієнтів виконувалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) та з застосуванням програми Excel Windows 2016. Для оцінки достовірної різниці між середніми використовували коефіцієнт Стюдента для параметричних даних, а для непараметричних – критерій Колмогорова-Смирнова. Для розрахунку достовірності параметричних даних використовували кореляційний аналіз

Пірсона, а для непараметричних – Спірмана. Проведено мультифакторний регресійний аналіз з розрахунком рівняння регресії.

Всі апарати, що використовувалися під час дисертаційного дослідження є сертифікованими і пройшли метрологічний контроль.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ



РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ У
ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

3.1 Скарги з боку органів шлунково-кишкового тракту

Основними скаргами пацієнтів I та II групи з боку органів травлення були: відрижка кислим, печія, нудота, важкість та біль в епігастрії. При порівнянні частоти виникнення даних симптомів виявлено наступні результати, які представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Клінічні прояви ураження органів шлунково-кишкового тракту у пацієнтів I та II групи (%)

Клінічні прояви	I група n=74	II група n=86
Відрижка кислим	57 (77,0 %)	73 (84,9 %)
Печія	45 (60,8 %)	79 (91,9 %)*
Нудота	64 (86,5 %)	36 (41,9 %)*
Важкість в епігастрії	67 (90,5 %)	57 (66,3 %)*
Біль в епігастрії	28 (37,8 %)	38 (44,2 %)

Примітка: * – достовірна різниця між показниками I (ЦД 2 типу та ХГ) та II (ХГ) групи ($p < 0,01$)

Так, у пацієнтів I групи найчастішою скаргою з боку органів травлення була важкість в епігастрії, яку виявлено у 67 пацієнтів (90,5 %). Наступна скарга за частотою виникнення – нудота, що спостерігалася у 64 хворих (86,5 %); відрижку кислим виявлено у 57 (77,0 %) пацієнтів, печію – у 45 (60,8 %); біль в епігастрії – у 28 (37,8 %) хворих. У пацієнтів II групи найчастішими були (в порядку спадання) скарги на печію – у 79 хворих (91,9 %), відрижку кислим – у 73 (84,9 %) хворих, важкість в епігастрії – у 57 (66,3 %), нудоту – у 36 (41,9 %), біль в

епігастрії – у 38 (44,2 %). Різниця, виявлена за симптомами з боку ШКТ, окрім відрижки кислим та болі в епігастрії, була достовірною ($p < 0,05$).

3.2. Оцінка результатів лабораторних обстежень

Проведено оцінку основних показників біохімічного аналізу крові, які представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Показники біохімічного аналізу крові у пацієнтів з I та II групи ($M \pm m$)

Показники	I група (ЦД 2 типу та ХГ) n=74	II група (ХГ) n=86	Контрольна група n=30
ГГТ, Од/л	66,88±15,51 [^]	27,29±9,64 [*]	24,73±10,20
Сечовина, ммоль/л	7,21±1,01 [^]	4,8±0,52 [*]	4,7±1,13
Креатинін, мкмоль/л	95,74±9,8 [^]	73,94±6,4 [*]	71,46±5,01
Сечова кислота, мкмоль/л	350,95±24,31 [^]	297,85±12,35 [*]	281,34±13,71
Азот сечовини, ммоль/л	5,15±0,78 [^]	3,41±0,25 [*]	3,37±0,64
Холестерин, ммоль/л	5,27±0,28 [^]	4,36±0,19 [*]	4,14±0,94

Примітки:

* – достовірно статистична різниця між показниками груп I та II ($p < 0,05$)

[^] – достовірно статистична різниця між I та контрольною групою ($p < 0,05$)

Виявлено достовірну різницю між середніми показниками біохімічного аналізу крові в I та II групі пацієнтів. Так, середній рівень гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) у пацієнтів I групи в порівнянні з II був достовірно вищим і склав $66,88 \pm 15,51$ Од/л та $27,29 \pm 9,64$ Од/л відповідно ($p < 0,05$).

Отримано достовірну різницю між середніми рівнем холестерину в I та II групі пацієнтів. Так, даний показник в пацієнтів з I групи в порівнянні з II групою був достовірно вищим і склав $5,27 \pm 0,28$ та $4,36 \pm 0,19$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$).

Встановлено достовірну різницю між середніми значеннями показників азотистого обміну, а саме: в I групі ЦД 2 типу та ХГ виявлено достовірно вищий рівень сечовини в порівнянні з II групою пацієнтів з ХГ, тобто $7,21 \pm 1,01$ ммоль/л та $4,8 \pm 0,52$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$).

Середній рівень азоту сечовини в I групі був $5,15 \pm 0,78$ ммоль/л, тобто достовірно вищим, ніж рівень даного параметру у II групі – $3,41 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Отримано достовірну різницю між середніми рівнем креатиніну в I та II групі пацієнтів. Так, даний показник в пацієнтів з I групи в порівнянні з II групою був достовірно вищим, склавши $95,74 \pm 9,8$ мкмоль/л та $73,94 \pm 6,4$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$).

Встановлено достовірну різницю середнього рівня сечової кислоти між пацієнтами I групи з ЦД 2 типу з ХГ та хворими з ХГ II групи, що склала $350,95 \pm 24,31$ мкмоль/л та $297,85 \pm 12,35$ мкмоль/л відповідно. ($p < 0,05$)

Отже, при оцінці показників біохімічного аналізу крові встановлено достовірну різницю між усіма параметрами у пацієнтів I та II груп. Виявлено достовірну різницю між показниками пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ при порівнянні з контрольною групою, а при порівнянні показників II групи з контрольною групою виявлено незначну різницю показників, але вона є статистично недостовірною.

Таблиця 3.3

Показники вуглеводного обміну у пацієнтів з I, II та контрольною групи ($M \pm m$)

Показники	I група (ЦД 2 типу та ХГ) n=74	II група (ХГ) n=86	Контрольна група n=30
Середній рівень глікемії натще, ммоль/л	$7,96 \pm 1,24^{\wedge}$	$4,37 \pm 0,75^*$	$4,01 \pm 1,10$
Середній рівень глікемії через 2 год після прийому їжі, ммоль/л	$11,90 \pm 2,27^{\wedge}$	$6,35 \pm 1,91^*$	$6,31 \pm 0,91$

Глікозильований гемоглобін (HbA1c), %	7,52±1,02 [^]	5,12±0,67 [*]	5,03±0,12
Індекс НОМА, од	5,01±1,09 [^]	1,03±0,68 [*]	1,02±0,24

Примітки:

* – достовірна статистична різниця між показниками груп I та II ($p < 0,05$)

[^] – достовірна статистична різниця між I та контрольною групою ($p < 0,05$)

Усім пацієнтам проведено визначення рівня глікемії. Так, середній рівень глікемії в пацієнтів з ХГ без ЦД склав $4,37 \pm 0,75$ ммоль/л натще та $6,35 \pm 1,91$ ммоль/л після навантаження глюкозою. У I групі пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ даний показник склав відповідно $7,96 \pm 1,24$ ммоль/л та $11,90 \pm 2,27$ ммоль/л. Середній рівень глікемії до та після навантаження глюкозою у контрольній групі дорівнював $4,01 \pm 1,10$ ммоль/л та $6,31 \pm 0,91$ ммоль/л відповідно.

Отже, виявлено достовірну різницю між рівнем глікемії натще та після навантаження глюкозою між I та контрольною групами ($p < 0,05$).

Встановлено достовірну різницю між середнім рівнем глікозильованого гемоглобіну. Так, достовірно вищий рівень даного показника виявлено у I групі пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ у порівнянні з хворими II групи з ХГ, тобто $7,52 \pm 1,02$ % та $5,12 \pm 0,67$ % відповідно. Цілком очікувано перевищення нормального рівня глікозильованого гемоглобіну виявлено у хворих з ЦД 2 типу, а у пацієнтів з ХГ без ЦД цей рівень був у межах норми, тобто не виявлено достовірної різниці між показниками вуглеводного обміну пацієнтів з ХГ у порівнянні з контрольною групою.

Виявлено достовірно вищий рівень індексу НОМА у пацієнтів з I групи у порівнянні з хворими з II групи ($5,01 \pm 1,09$ та $1,03 \pm 0,68$ відповідно). У пацієнтів з ХГ без ЦД глікозильований гемоглобін знаходився в межах норми, тобто не виявлено достовірної різниці між показниками інсулінорезистентності у пацієнтів з ХГ у порівнянні з контрольною групою.

3.3 Ендоскопічне дослідження відділів шлунково-кишкового тракту у обстежених хворих

Для постановки діагнозу ХГ всім пацієнтам було проведено ФЕГДС із біопсією. Отримано наступні результати з розподілом на групи, представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Розподіл хворих I та II групи залежно від вираженості ураження слизової оболонки шлунку при ФЕГДС (%)

Тип гастропатії виявлений при ФЕГДС	I група ЦД 2 тип +ХГ n=74	II група з ХГ n=86
Еритематозна гастропатія	13 (18,2 %)	35 (37,5 %)*
Ерозивна гастропатія	42 (55,5 %)	30 (35,8 %)*
Ерозивно-папульозна гастропатія	9 (11,8 %)	13 (15,8 %)
Ерозивно-геморагічна гастропатія	10 (14,5 %)	9 (10,8 %)
Рефлюкс-гастрит	30 (40,5 %)	18 (21,7 %)*

Примітка: * – достовірна різниця між показниками I та II групи ($p < 0,05$)

Аналізуючи дані, представлені в таблиці 3.4, можемо констатувати: при порівнянні ознак гастриту під час ФЕГДС у I групі пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ і хворих II групи з ХГ еритематозну гастропатію виявлено в 13 (18,2 %) пацієнтів I групи і в 35 (37,5 %) – II групи. Ерозивну гастропатію за даними ФЕГДС виявлено у 42 (55,5 %) пацієнтів I групи та 30 (35,8 %) – II групи. Ерозивно-папульозну гастропатію частіше діагностовано у пацієнтів II групи порівняно з I групою 13 (15,8 %) та 9 (11,8 %) відповідно. Ерозивно-геморагічну гастропатію частіше виявлено у пацієнтів I групи у порівнянні з II групою – 10 (14,5 %) та 9 (10,8 %) відповідно. Згідно з проведеним статистичним обрахунком у хворих I групи порівняно з II достовірно частіше встановлено ерозивні ураження СОШ, а у хворих з ХГ без ЦД 2 типу – ознаки еритематозної гастропатії. Рефлюкс-гастрит достовірно частіше виявлено у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ ($p < 0,05$).

3.4 Зміни слизової оболонки шлунку виявлені при гістологічному обстеженні біоптату за Сіднейською системою

При співставленні результатів ФЕГДС у пацієнтів I та II групи з результатами гістологічного дослідження СОШ нами отримано наступні результати, які представлено в таблиці 3.5.

Для виключення патологічного впливу рівня глікемії на СОШ у пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ проведено кореляційний аналіз між рівнем глікемії та ступенем запального процесу СОШ. Між даними показниками достовірного кореляційного зв'язку не виявлено ($r=-0,016218$; $p=0,891673$).

Таблиця 3.5

Порівняння ендоскопічного діагнозу з результатами гістологічного дослідження слизової оболонки шлунку (%)

Ендоскопічний діагноз		Запалення				Активність процесу	Атрофія	Кишкова метаплазія
		Ст. 0	Ст. 1	Ст. 2	Ст. 3			
Еритематозна гастропатія	I гр. n=13	1 (7,7%)	3 (23,1%)	6 (46,1%)	3 (23,1%)	9 (69,2%)	0 (0%)	0 (0%)
	II гр. n=35	12* (34,3%)	17 (48,6%)	6* (17,1%)	0* (0%)	8 (22,9%)*	0 (0%)	0 (0%)
Ерозивна гастропатія	I гр. n=42	4 (9,5%)	8 (19,0%)	21 (50,0%)	9 (21,4%)	29 (69,0%)	0 (0%)	0 (0%)
	II гр. n=30	18* (60,0%)	7 (23,3%)	5* (16,7%)	0* (0%)	5 (16,7%)*	0 (0%)	0 (0%)
Ерозивно-папульозна гастропатія	I гр. n=9	0(0%)	0 (0%)	3 (33,3%)	6 (66,7%)	7 (77,8%)	0 (0%)	0 (0%)
	II гр. n=13	5* (38,5%)	6* (46,2%)	2 (15,4%)	0* (0%)	2 (15,4%)*	0 (0%)	0 (0%)
Ерозивно-геморагічна гастропатія	I гр. n=10	3 (30,0%)	6 (60,0%)	1 (10,0%)	0 (0%)	5 (50,0%)	0 (0%)	0 (0%)
	II гр. n=9	2 (22,2%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)*	0 (0%)	0 (0%)

Рефлюкс-гастрит	I гр. n=30	4 (13,3%)	5 (16,7%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)	20 (66,7%)	0 (0%)	0 (0%)
	II гр. n=18	12* (66,7%)	4 (22,2%)	2 (11,1%)	0* (0%)	2 (11,1%)*	0 (0%)	0 (0%)

Примітка: * – дані достовірні між показниками I та II групи ($p < 0,05$)

При аналізі даних, представлених в таблиці 3.6, виявлено достовірну різницю між показниками ступеня та активності запального процесу СОШ при різних ендоскопічних діагнозах та в залежності від наявності ЦД 2 типу. Так, найвищий ступінь активності виявлено у 77,8 % хворих з ерозивно-папульозною гастропатією I групи, у 69,2 % пацієнтів з еритематозною гастропатією I групи, у 69,0 % пацієнтів з ерозивною гастропатією I групи, у 66,7 % пацієнтів з рефлюкс-гастритом I групи. Тобто, загалом спостерігається тенденція до більш вираженої активності процесу у пацієнтів з I групи у порівнянні з II групою, а вказані дані є достовірними ($p < 0,05$)

На основі даних, які характеризують активність процесу СОШ, констатовано достовірно вищу активність запального процесу у пацієнтів I групи у порівнянні з II групою, незалежно від типу гастропатії. Порівняння ступеня запального процесу у пацієнтів з I та II групи показало, що запальний процес 2 та 3 ступеня достовірно частіше виявлено у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, натомість у пацієнтів з ХГ частіше виявлено 0 та 1 ступінь запального процесу СОШ. ($p < 0,05$)

В процесі обстеження пацієнтів щодо інфікування НР усім їм проведено визначення ступеня обсіменіння СОШ НР за методикою Л.І. Аруїна та співавторів. Отримані результати подаємо в таблиці 3.6.

Ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori* за Аруїном (%)

Ступінь обсіменіння СОШ НР	I група пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ n=74	II група пацієнтів з ХГ n=86
Високий	58 (78,4 %)	31 (36,0 %)**
Середній	13 (17,6 %)	42 (48,8 %)**
Низький	3 (4,0 %)	13 (15,2 %)^
Бактерії в препараті відсутні	0 %	0 %

Примітки: ** – достовірна різниця між показниками I та II групи ($p < 0,01$)

^ – достовірна різниця між показниками I та II групи ($p < 0,05$)

При цьому встановлено, що у пацієнтів I групи достовірно частіше зустрічався високий ступінь обсіменіння у порівнянні з II групою – 78,4 % та 36,0 % відповідно. У пацієнтів II групи достовірно частіше встановлено середній та низький ступінь обсіменіння у порівнянні з I групою – 48,8 % та 15,2% проти 17,6 % та 4,0 % відповідно ($p < 0,05$).

При аналізі залежності типу гастропатії від ступеня обсіменіння СОШ НР встановлено прямий тісний кореляційний зв'язок між ступенем обсіменіння та типом ураження СОШ ($r=0,908617$; $p=0,001$). Тобто, при зростанні ступеня обсіменіння від слабкого до високого зміни СОШ від еритематозної гастропатії переходять в ерозивну гастропатію.

Оскільки нами було виявлено, що ступінь обсіменіння НР та запального процесу СОШ у хворих ЦД 2 типу та ХГ був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ХГ, проведено кореляційний аналіз залежності між цими двома показниками й отримано наступні результати: існує прямий тісний кореляційний зв'язок між ступенем запального процесу та рівнем обсіменіння СОШ НР ($r=0,954155$; $p=0,001$;). Тобто, при зростанні ступеня обсіменіння НР від слабкого до високого зростає ступінь запального процесу СОШ.

Для оцінки особливостей перебігу ХГ у пацієнтів з ЦД 2 типу проведено кореляційний аналіз залежності між середнім рівнем глікемії та ступенем обсіменіння НР СОШ й отримано наступні результати: існує достовірний прямий тісний кореляційний зв'язок між рівнем глікемії та ступенем обсіменіння НР СОШ. Отже, при зростанні рівня глікемії спостерігається вищий рівень обсіменіння НР СОШ ($r=0,94551$; $p=0,001$) (див.рис.3.1).

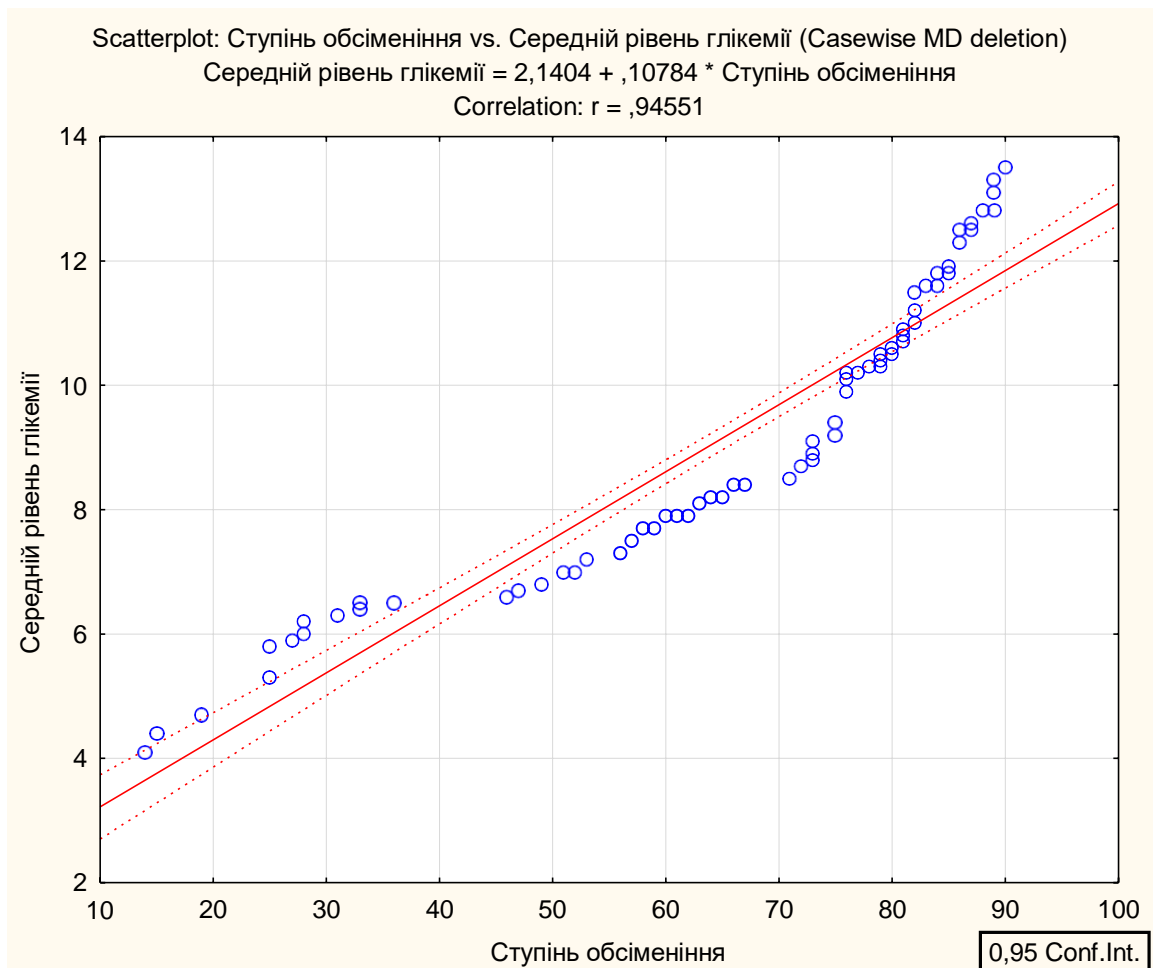


Рис. 3.1. Кореляційний зв'язок між рівнем глікемії та ступенем обсіменіння *Helicobacter pylori* слизової оболонки шлунку

3.5 Оцінка кислотоутворюючої функції шлунку

Усім пацієнтам проведено внутрішньошлункову рН-метрію для визначення кислотності. Аналіз рН-метрії показав, що у 28 (37,8 %) пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ виявлено помірну гіперацидність, в 39 (52,7 %) хворих – виражену гіперацидність шлункового соку, а в 7 (9,5 %) пацієнтів – нормаацидність. У

пацієнтів II групи при рН-метрії отримано наступні результати: у 46 (53,5 %) хворих виявлено помірну гіперацидність, у 27 (31,4 %) хворих – виражену гіперацидність, а в 13 (15,1 %) пацієнтів – нормаацидність. Отримані результати подаємо в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Результати рН-метрії у пацієнтів I та II групи (%)

КУФ шлунку	I група хворі з ЦД 2 типу та ХГ n=74	II група хворі з ХГ n=86
рН 1,6-2,2 (ФІ рН3 – нормаацидність)	7 (9,5 %)	13 (15,1 %)*
рН 1,3-1,5 (ФІ рН4 – помірна гіперацидність)	28 (37,8 %)	46 (53,5 %)*
рН 0,9-1,2 (ФІ рН5 – виражена гіперацидність)	39 (52,7 %)	27 (31,4 %)*

Примітка:* – достовірна різниця між показниками I та II групи ($p < 0,05$)

Зазначимо, що помірна гіперацидність зустрічалася достовірно частіше у хворих з ХГ у порівнянні з пацієнтами з ЦД 2 типу та ХГ (53,5 % та 37,8 % відповідно). У пацієнтів з I групи достовірно частіше виявлено виражену гіперацидність, порівняно з II групою (52,7 % та 31,4 % відповідно). Нормаацидність зустрічалася достовірно частіше у хворих з ХГ у порівнянні з пацієнтами з ЦД 2 типу та ХГ (15,1 % та 9,5 % відповідно) ($p < 0,05$).

Результати рН-метрії в більшості пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ достовірно частіше показували виражену гіперацидність, а у пацієнтів II групи з ХГ – помірну, що, насамперед, пов'язано зі ступенем обсіменіння НР СОШ.

Так, при оцінці наявності залежності між ступенем обсіменіння НР СОШ та КУФ шлунку виявлено достовірний зворотній тісний кореляційний зв'язок між даними показниками ($r = -0,9902$; $p = 0,001$). Тобто, при підвищенні ступеня обсіменіння СОШ НР відбувається зниження рН шлунку (див. рис.3.2).

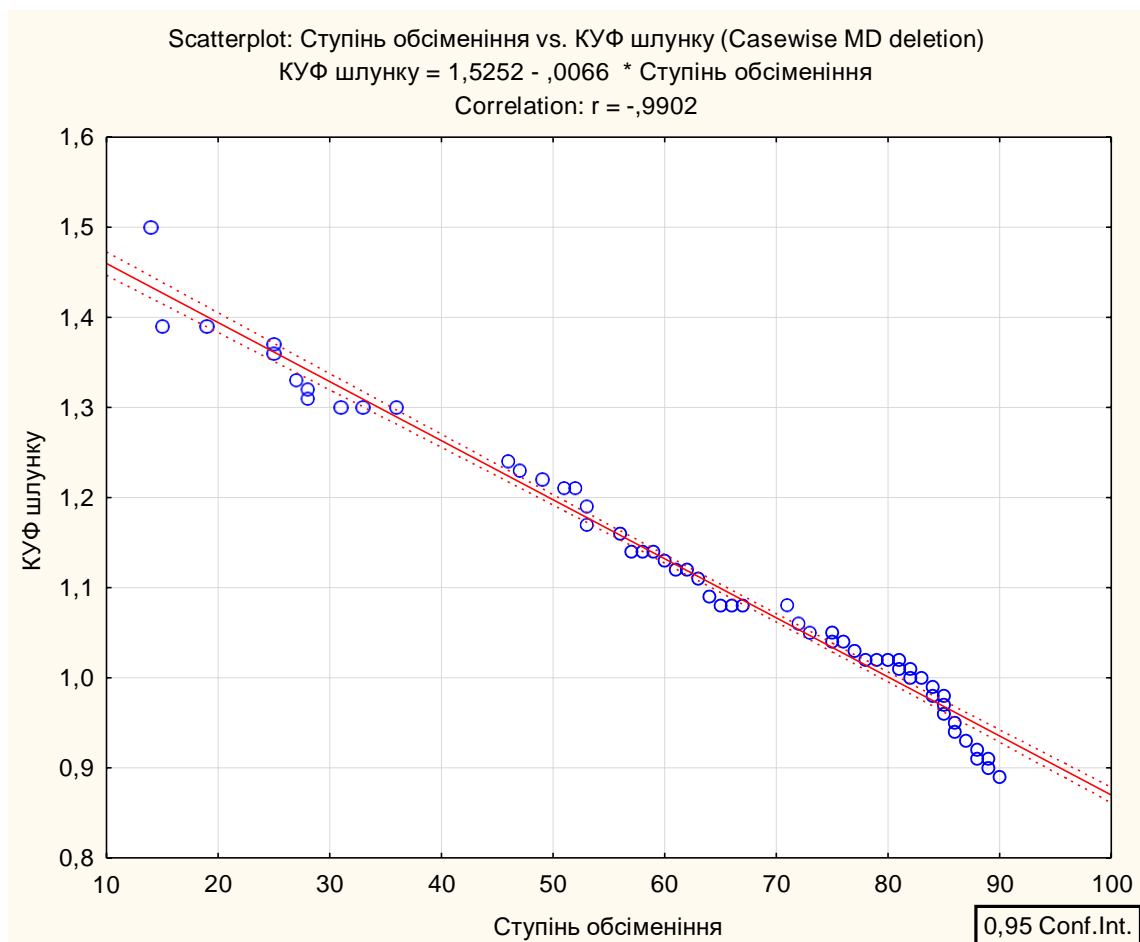


Рис. 3.2. Кореляційний зв'язок між кислотоутворюючою функцією шлунку та ступенем обсіменіння *Helicobacter pylori* слизової оболонки шлунку

Підсумовуючи дані третього розділу, зазначимо, що ХГ клінічно проявлявся частіше важкістю в епігастрії та нудотою у пацієнтів з ЦД 2 типу. Натомість у пацієнтів з ХГ без ЦД 2 типу найчастішими скаргами з боку ШКТ були печія та відрижка кислим. Біохімічні показники крові були достовірно підвищеними у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, а у хворих з ХГ дані параметри достовірно не відрізнялися від контрольної групи. Достовірно частіше виявлялася ерозивна гастропатія у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ у порівнянні з хворими ХГ. ДГР частіше виявлявся у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ. При гістологічній оцінці СОШ спостерігалася достовірно вища активність процесу у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ. Відповідно до результатів КУФ достовірно частіше виявлено виражену гіперацидність у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, а помірну – у хворих з ХГ.

Принагідно зазначимо, що достовірно вищий ступінь обсіменіння НР СОШ у пацієнтів з ХГ та ЦД 2 типу був пов'язаний з середнім рівнем глікемії. Так, відповідно з даними кореляційного аналізу існує тісний прямий зв'язок між даними показниками. Отже, при погіршенні глікемічного контролю у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ збільшується ступінь обсіменіння НР СОШ. Безпосереднього впливу патологічної дії глікемії на СОШ нами не виявлено. Можемо припустити, що вищий ступінь запального процесу стінки шлунку в основному спричинений ступенем обсіменіння НР СОШ, оскільки між цими показниками виявлено кореляційний зв'язок, а, отже, глікемія опосередковано впливає через зростання рівня обсіменіння НР СОШ.

Матеріали цього розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Sirchak, E. S., & Patskun, S. V. (2017). Поширеність *Helicobacter Pylori* серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 70-75.
2. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2018). Ерадикація *Helicobacter pylori* у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет II типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 132-136.
3. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2018). Вплив комплаєнсу пацієнтів з комбінацією цукрового діабету 2 типу та хронічного гастриту на особливості перебігу та лікування захворювань. *Медичні перспективи*, 23 (3-1), 193-196.
4. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2019). Особливості кислотоутворювальної функції шлунка у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 125-128.
5. Сірчак, Є. С. (2018). Поширеність факторів ризику виникнення хелікобактер пілорі у хворих із цукровим діабетом II типу. *Науковий вісник Ужгородського університету*, № 1(57), 98–104.
6. Збірник праць XI міжнародної дисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини»

«Гелікобактерна інфікованість у хворих на цукровий діабет II типу та ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту». Сірчак Є.С., Пацкун С.В., Стан М.П., Олексик О.Т., Вайс В.В. м.Ужгород, 2018 (13-14 квітня 2018). Ст. 334-337

РОЗДІЛ 4. РІВЕНЬ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ ГОРМОНІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНОМУ ГАСТРИТІ

4.1 Взаємозв'язок між кислотоутворюючою функцією шлунку та гастроінтестинальними гормонами

Нами виявлено достовірну різницю між рівнями всіх ГГ. Так, відповідно до даних, представлених у таблиці 4.1, середній рівень гастрину був найвищим у пацієнтів I групи, склавши $116,5 \pm 3,4$ пг/мл, а у пацієнтів II групи – дещо нижчим ($105,6 \pm 2,1$ пг/мл); в контрольній – він склав $72,4 \pm 3,4$ пг/мл. Різниця, яка була виявлена між середнім рівнем гастрину у пацієнтів I та II групи, у порівнянні обох груп з контрольною, була достовірною ($p < 0,01$). Натомість рівень сироваткового греліну був достовірно нижчим у пацієнтів I групи – $159,373 \pm 4,93$ нг/мл, а в II групі – склав $290,477 \pm 4,79$ нг/мл. В контрольній групі даний показник був найвищим – $365,657 \pm 6,51$ нг/мл. Різниця, яку виявлено між середнім рівнем греліну у пацієнтів I та II груп, і у порівнянні обох груп з контрольною, була достовірною ($p < 0,01$). Рівень сироваткового соматостатину був достовірно нижчим у пацієнтів I групи – $0,229 \pm 0,013$ пг/мл, натомість у II групі цей показник був найвищим ($0,661 \pm 0,044$ пг/мл), а в контрольній групі – $0,452 \pm 0,015$ пг/мл. Різниця, що була виявлена між середнім рівнем соматостатину у пацієнтів I та II групи, і у порівнянні обох груп з контрольною, була достовірною ($p < 0,01$). Отримані результати подаємо в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1.

Середні рівні гастроінтестинальних гормонів у пацієнтів I, II та контрольної групи

($M \pm m$)

Показники	I група пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ n=74	II група пацієнтів з ХГ n=86	Контрольна група n=30
Гастрин, пг/мл	$116,5 \pm 3,4^*$	$105,6 \pm 2,1^{**}$	$72,4 \pm 3,4$

Грелін, нг/мл	159,373 ± 4,93*	290,477±4,79 [^] **	365,657 ± 6,51
Соматостатин, пг/мл	0,229 ± 0,013*	0,661 ± 0,044 [^] **	0,452 ± 0,015

Примітки: [^] – достовірна різниця між показниками I та II групи (p<0,05)

* – достовірна різниця між показниками I та контрольної групи (p<0,05)

** – достовірна різниця між показниками II та контрольної групи (p<0,05)

Для оцінки роботи верхніх відділів ШКТ ми визначали рівень ГІГ та їх взаємозв'язок з КУФ шлунку у пацієнтів I та II групи. Таким чином, отримано наступні дані щодо сироваткового рівня гастрину, соматостатину та греліну, які представлено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Зміна рівня гастрину в залежності від кислотоутворюючої функції шлунку в обстежених (M±m)

КУФ шлунку	Сироватковий рівень гастрину, пг/мл		
	Виражена гіперацидність	Помірна гіперацидність	Нормоацидність
I група пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ n=74	138,6 ± 3,7 [^]	112,5 ± 2,1 [^]	99,3 ± 1,4 [^]
II група пацієнтів з ХГ n=86	128,9 ± 3,2* [^]	100,3 ± 2,4* [^]	85,1 ± 2,0* [^]
Контрольна група n=30	72,4 ± 3,4		

Примітки: [^] – достовірна різниця між показниками I, II групами та контрольною (p<0,05)

* – достовірна різниця між показниками I та II групи (p<0,05)

Враховуючи дані, представлені в таблиці 4.2, при оцінці взаємозв'язку між КУФ шлунку та середнім рівнем сироваткового гастрину, можемо констатувати: у пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ при вираженій гіперацидності шлунку середній рівень сироваткового гастрину склав 138,6 ± 3,7 пг/мл, у пацієнтів цієї ж

групи при помірній гіперацидності даний параметр був дещо нижчим – $112,5 \pm 2,1$ пг/мл, а при нормаацидності – $99,3 \pm 1,4$ пг/мл. Різниця, виявлена щодо КУФ шлунку у I групі, є достовірною ($p < 0,05$). При аналізі даних, отриманих у пацієнтів II групи з ХГ при вираженій гіперацидності шлунку середній рівень сироваткового гастрину склав $128,9 \pm 3,2$ пг/мл, у пацієнтів II групи при помірній гіперацидності даний параметр був дещо нижчим – $100,3 \pm 2,4$ пг/мл, а при нормаацидності – $85,1 \pm 2,0$ пг/мл. Різниця, виявлена щодо КУФ шлунку у II групі, є достовірною ($p < 0,05$). Тобто, середній рівень сироваткового гастрину був вищим у пацієнтів обох груп при вираженій гіперацидності у порівнянні з помірною гіперацидністю та нормаацидністю. При цьому даний показник був достовірно вищим у пацієнтів I групи з ЦД та ХГ у порівнянні з хворими з ХГ II групи ($p < 0,05$). Середній рівень сироваткового гастрину був достовірно нижчим у контрольній групі в порівнянні з I та II групою і склав $72,4 \pm 3,4$ пг/мл.

Таблиця 4.3

Зміна рівня греліну в залежності від кислотоутворюючої функції шлунку в обстежених ($M \pm m$)

КУФ шлунку	Сироватковий рівень греліну нг/мл		
	Виражена гіперацидність	Помірна гіперацидність	Нормаацидність
I група пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ n=74	$79,679 \pm 3,3^{\wedge}$	$189,066 \pm 5,3^{\wedge}$	$216,034 \pm 1,3^{\wedge}$
II група пацієнтів з ХГ n=86	$268,788 \pm 2,6^{\wedge*}$	$301,201 \pm 5,3^{\wedge*}$	$306,103 \pm 1,7^{\wedge*}$
Контрольна група n=30	$365,657 \pm 6,5$		

Примітки: \wedge – достовірна різниця між показниками I, II групами та контрольною ($p < 0,01$)

* – достовірна різниця між показниками I та II групи ($p < 0,01$)

Беручи до уваги дані, представлені в таблиці 4.3, констатуємо наявність взаємозв'язку між КУФ шлунку та середнім рівнем сироваткового греліну. У

пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ при вираженій гіперацидності шлунку середній рівень сироваткового греліну склав $79,679 \pm 3,3$ нг/мл, у пацієнтів при помірній гіперацидності даний параметр був вищим, рівним $189,066 \pm 5,3$ нг/мл, а при нормаацидності – $216,034 \pm 1,3$ нг/мл. Різниця, виявлена між показниками греліну при різній КУФ шлунку у I групі, є достовірною ($p < 0,05$).

При аналізі даних, отриманих у пацієнтів II групи з ХГ при вираженій гіперацидності шлунку, середній рівень сироваткового греліну склав $268,788 \pm 2,6$ нг/мл, у пацієнтів при помірній гіперацидності даний параметр був дещо вищим, рівним $301,201 \pm 5,3$ нг/мл, а при нормаацидності – $306,103 \pm 1,7$ нг/мл. Різниця, виявлена між показниками греліну при різній КУФ шлунку у II групі, є достовірною ($p < 0,05$). Тобто, середній рівень сироваткового греліну був нижчим у пацієнтів обох груп при вираженій гіперацидності у порівнянні з помірною гіперацидністю. При цьому даний показник був достовірно нижчим у пацієнтів I групи з ЦД та ХГ у порівнянні з хворими II групи з ХГ ($p < 0,05$). Середній рівень сироваткового греліну у контрольній групі склав $365,657 \pm 6,5$ нг/мл.

Таблиця 4.4

Зміна рівня соматостатину в залежності від кислотоутворюючої функції шлунку в обстежених ($M \pm m$)

КУФ шлунку	Сироватковий рівень соматостатину, пг/мл		
	Виражена гіперацидність	Помірна гіперацидність	Нормаацидність
I група пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ n=74	$0,276 \pm 0,039^{\wedge}$	$0,233 \pm 0,025^{\wedge}$	$0,183 \pm 0,019^{\wedge}$
II група пацієнтів з ХГ n=86	$0,726 \pm 0,017^{*\wedge}$	$0,671 \pm 0,026^{\wedge*}$	$0,589 \pm 0,007^{*\wedge}$
Контрольна група n=30	$0,452 \pm 0,015$		

Примітки: \wedge – достовірна різниця між показниками I, II групами та контрольною ($p < 0,01$)

* – достовірна різниця між показниками I та II групи ($p < 0,01$)

Виходячи з даних, представлених у таблиці 4.4, існує зв'язок між КУФ шлунку та середнім рівнем сироваткового соматостатину. У пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ при вираженій гіперацидності шлунку середній рівень сироваткового соматостатину склав $0,276 \pm 0,039$ пг/мл, при помірній гіперацидності даний параметр був дещо нижчим, рівним $0,233 \pm 0,025$ пг/мл, а при нормаацидності – $0,183 \pm 0,019$ пг/мл. Різниця, виявлена між показниками соматостатину при різній КУФ шлунку у I групі, є достовірною ($p < 0,05$). При аналізі даних отриманих у пацієнтів II групи з ХГ при вираженій гіперацидності шлунку середній рівень сироваткового соматостатину склав $0,726 \pm 0,017$ пг/мл, при помірній гіперацидності даний параметр був нижчим, рівним $0,671 \pm 0,026$ пг/мл, а при нормаацидності – $0,589 \pm 0,007$ пг/мл. Різниця, виявлена між показниками соматостатину при різній КУФ шлунку у II групі, є достовірною ($p < 0,05$). Тобто, середній рівень сироваткового соматостатину був вищим у пацієнтів обох груп при вираженій гіперацидності у порівнянні з помірною гіперацидністю. При цьому даний показник був достовірно нижчим у пацієнтів I групи з ЦД та ХГ у порівнянні з хворими з ХГ II групи ($p < 0,05$). Середній рівень сироваткового соматостатину у контрольній групі склав $0,452 \pm 0,015$ пг/мл.

Відносно соматостатину виявлено відмінні показники у I та II групі пацієнтів. Варто зазначити, що соматостатин виділяється у відповідь на підвищення кислотності шлунку, точніше – на підвищення рівня гастрину, тому закономірно, що у відповідь на підвищення рівня даного гормону рівень соматостатину теж зростає, але така закономірність прослідковувалася лише у пацієнтів з ХГ, натомість у пацієнтів з ЦД 2 типу підшлункова залоза через свою скомпрометованість не виділяла необхідної кількості соматостатину, у чому можна пересвідчитись за показниками даного гормону у групі I.

Проведено кореляційний аналіз для виявлення залежності між середнім рівнем гастрину та соматостатину у сироватці крові. Відповідно до отриманих даних (див. рис. 4.1) виявлено, що достовірний зв'язок між даними показниками ГГ відсутній у хворих ЦД 2 типу та ХГ ($r = 0,03658$; $p = 0,756980$).

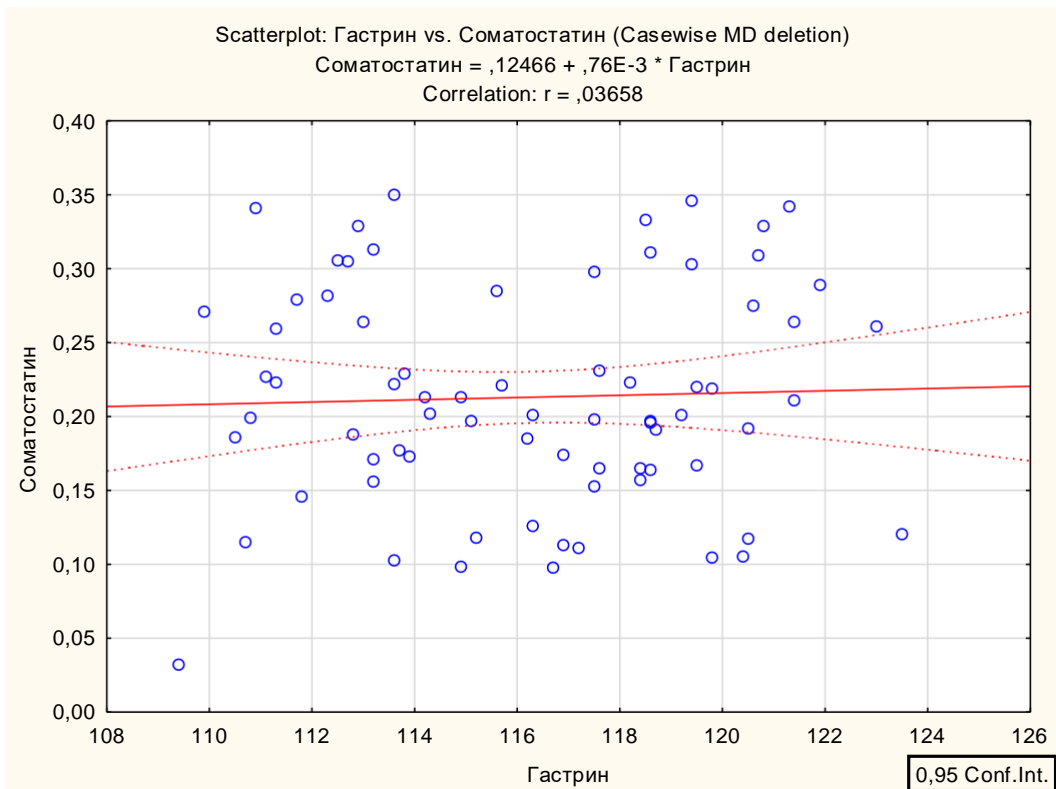


Рис. 4.1. Кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем гастрину та соматостатину у пацієнтів I групи

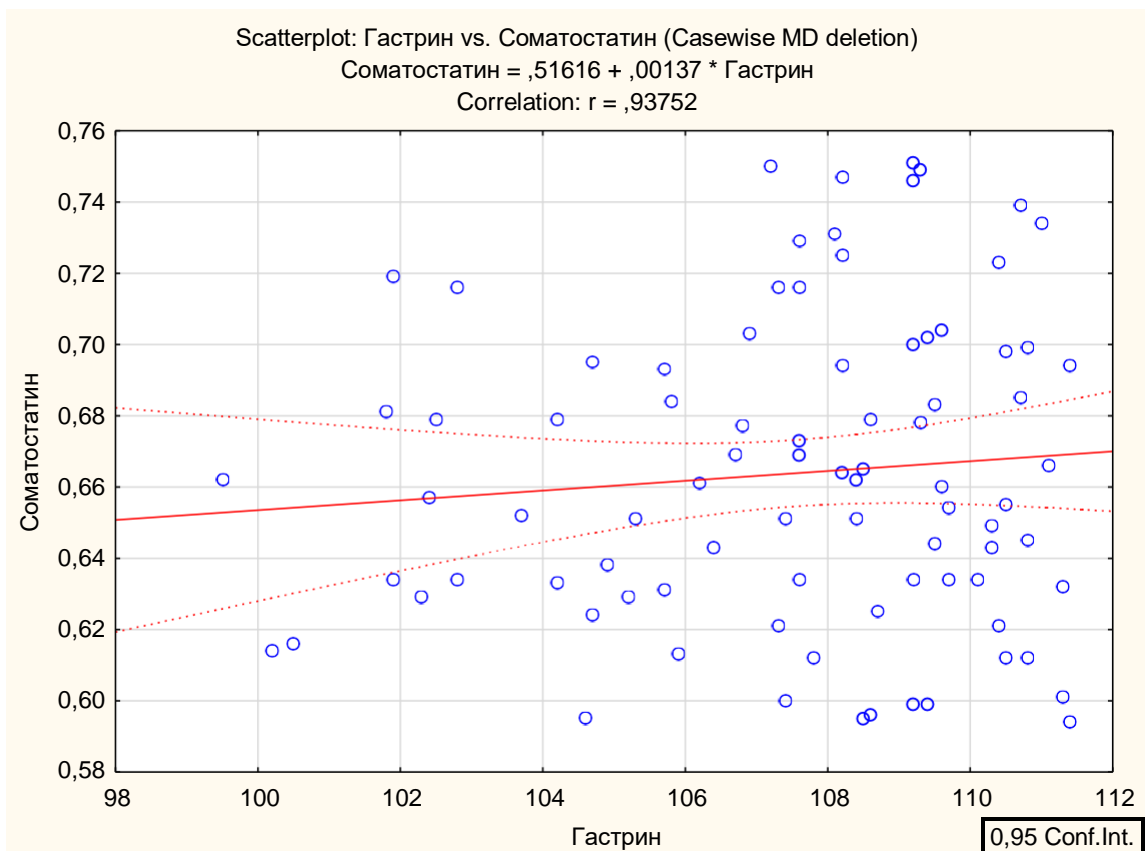


Рис. 4.2. Кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем гастрину та соматостатину у пацієнтів II групи

Нами проведено кореляційний аналіз для виявлення залежності між рівнем гастрину та соматостатину у пацієнтів з ХГ II групи. Отримано прямий тісний зв'язок між даними показниками, тобто при підвищенні рівня гастрину в сироватці крові відбувається зростання рівня соматостатину ($r=0,93752$; $p=0,0013$) (див. рис. 4.2)

Для виявлення лінійної залежності КУФ шлунку у пацієнтів з ХГ з та без ЦД 2 типу від ГГ та ступеня обсіменіння НР проведено мультифакторний регресійний аналіз. Отримано наступні результати, які представлені в таблицях 4.5 та 4.6.

Таблиця 4.5

Фактори, що впливають на кислотоутворюючу функцію шлунку у пацієнтів з ХГ II групи

Regression Summary for Dependent Variable: КУФ						
R = 0,93629231 R ² = 0,87664329 Adjusted R ² = 0,87055160						
F (4,81) = 143,91 p<0,00001 Std.Error of estimate: 0,03267						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(81)	p-value
Intercpt			3,985057	0,300728	13,2514	0,0000001
ГТР	-1,09449	0,060069	-0,033547	0,001841	-18,2206	0,0000001
ССТ	0,05180	0,039988	0,108360	0,083645	1,2955	0,198836
ГРЛ	0,10293	0,040567	0,001793	0,000707	2,5374	0,113087
НР	-0,24144	0,061488	-0,001432	0,000365	-3,9266	0,000180

*Примітки: до всі таблиць мультифакторіального регресійного аналізу:

F – критерій Фішера; R – коефіцієнт множинної кореляції; R² – коефіцієнт детермінації R²; Adjusted R² – скорегований коефіцієнт детермінації R²; p-value – рівень достовірності; Std.Error of estimate – стандартна помилка оцінки; BETA (b*) – стандартизований регресійний коефіцієнт; St. Err. of BETA – стандартна помилка стандартизованого регресійного коефіцієнта; B – регресійний B-коефіцієнт; St. Err. of B – стандартна помилка B-коефіцієнта; t – критерій Стьюдента; Intercpt – вільний член;

Аналізуючи таблицю 4.5, можна дійти висновку, що дана модель є достовірною, позаяк $F = 143,91$, тобто показник Фішера, є більшим від розрахункового значення $F = 4,81$ ($p < 0,00001$). Беручи до уваги даний параметр, можна стверджувати, що регресійний лінійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 87,7 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до таблиці 4.5 рівень сироваткового гастрину та ступінь обсіменіння НР мали достовірні значення. Тобто, зі зменшенням рівня гастрину (-1,09449) на 1 од. КУФ зростатиме на 0,001841 ($p = 0,0000001$). Зі зменшенням ступеня обсіменіння НР (-0,24144) на 1 од. КУФ зростатиме на 0,000365 ($p = 0,000180$)

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{КУФ} = 13,2514 - 18,2206 * \text{ГТР} + 1,29955 * \text{ССТ} + 2,5374 * \text{ГРЛ} - 3,9266 * \text{НР}$$

Таблиця 4.6

Фактори, що впливають на кислотоутворюючу функцію шлунку в пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ I групи

Regression Summary for Dependent Variable: КУФ						
R = 0,98864793 R ² = 0,97742472 Adjusted R ² = 0,97611601						
F (4,69) = 746,86 p < 0,00001 Std.Error of estimate: 0,01087						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(69)	p-value
Intercept			3,548040	0,289708	12,24695	0,0000001
ГТР	-0,00424	0,018653	-0,000083	0,000366	-0,22752	0,002089
ССТ	-0,02472	0,143015	-0,023389	0,135296	-0,17287	0,003258
ГРЛ	1,02487	0,142237	0,014171	0,001967	7,20533	0,0000001
НР	-0,11082	0,022723	-0,000510	0,000104	-4,87689	0,0000007

Аналізуючи таблицю 4.6, можна висувати, що дана модель є достовірною, позаяк $F = 746,86$, тобто показник Фішера, є більшим, ніж розрахункове значення $F = 4,69$ ($p < 0,00001$). Беручи до уваги даний параметр, можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 97,7 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до таблиці 4.6 рівень сироваткового гастрину, греліну, соматостатину та ступінь обсіменіння НР мали

достовірні значення. Тобто, зі зменшенням рівня гастрину (-0,00424) на 1 од. КУФ зростає на 0,000366 ($p=0,002089$). Так, зі зменшенням ступеня обсіменіння НР (-0,11082) на 1 од. КУФ зростає на 0,000104 ($p=0,000007$). Що ж стосується впливу греліну та соматостатину, то зі зменшенням рівня соматостатину (-0,02472) на 1 од. КУФ зростає на 0,135296 ($p=0,003258$), а зі зростанням рівня греліну (1,02487) на 1 од. КУФ зростає на 0,001967 ($p=0,0000001$).

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{КУФ} = 12,24695 - 0,22752 * \text{ГТР} - 0,17287 * \text{ССТ} + 7,20533 * \text{ГРЛ} - 4,87689 * \text{НР}$$

Нами проведено кореляційний аналіз для виявлення залежності між рівнем гастрину та ступенем обсіменіння СОШ НР у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ (І група). Отримано прямий тісний зв'язок між даними показниками, тобто при підвищенні ступеня обсіменіння СОШ НР відбувається зростання рівня гастрину в сироватці крові ($r=0,93360$; $p=0,0000001$) (див. рис.4.3).

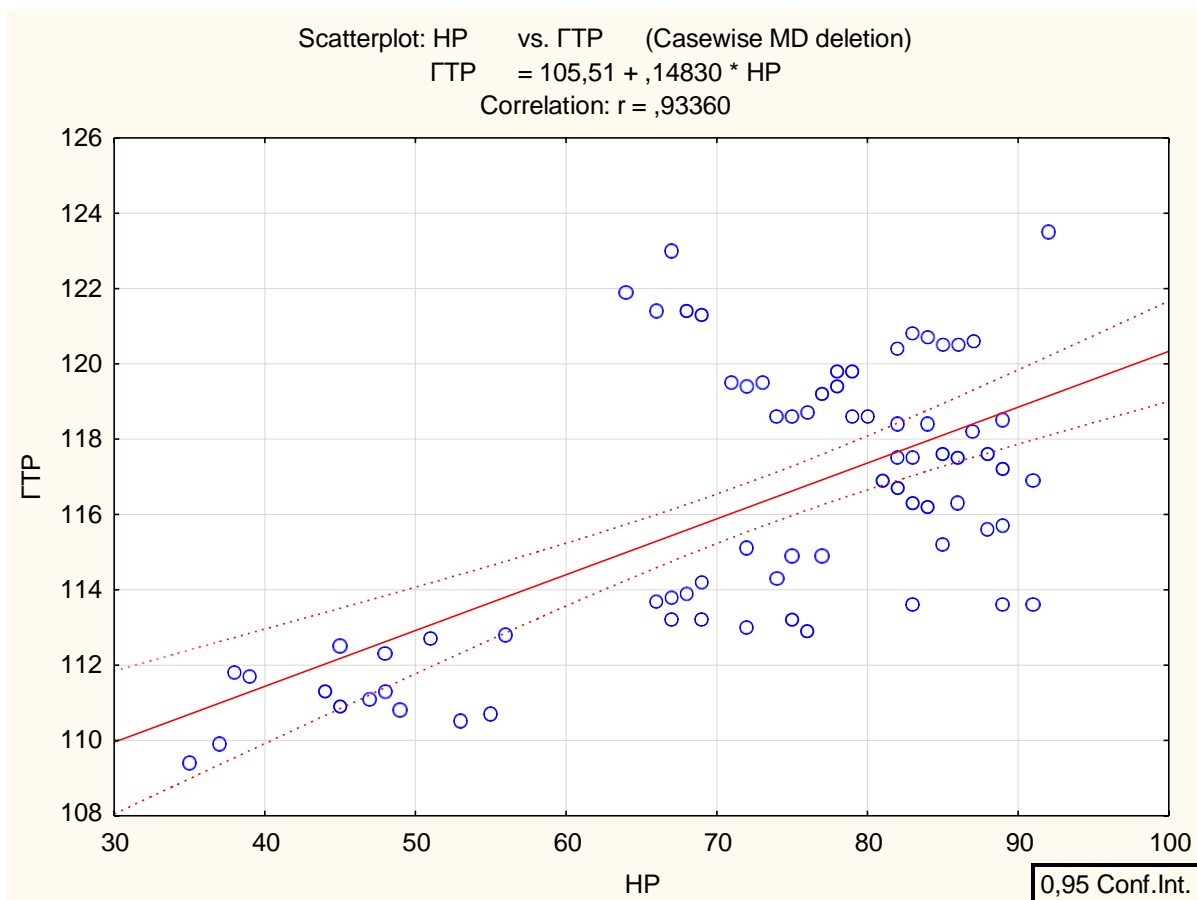


Рис. 4.3. Кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем гастрину та ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter Pylori* у пацієнтів І групи

Також нами проведено кореляційний аналіз для виявлення залежності між рівнем гастрину та ступенем обсіменіння СОШ НР у пацієнтів з ХГ II групи. Отримано прямий тісний зв'язок між даними показниками, тобто при підвищенні ступеня обсіменіння СОШ НР відбувається зростання рівня гастрину в сироватці крові ($r=0,84362$; $p=0,0000001$) (див. рис.4.4)

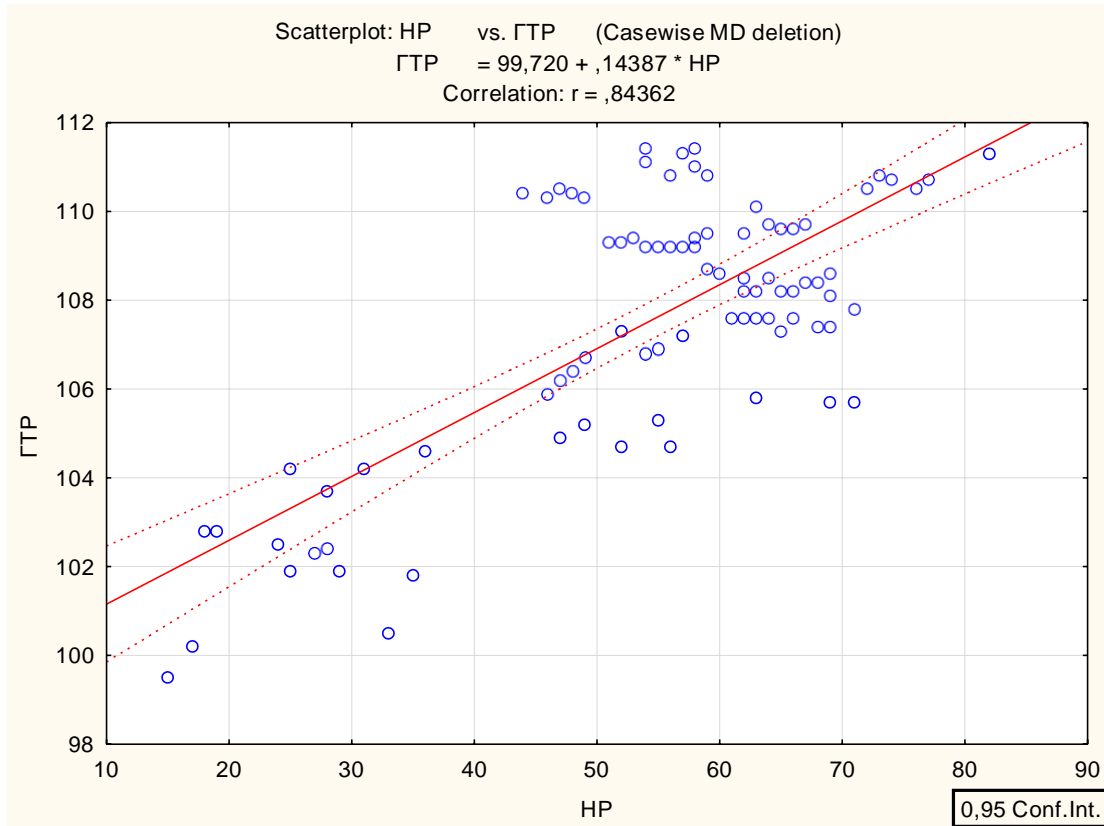


Рис. 4.4. Кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем гастрину та ступенем обсіменіння слизової оболонки *Helicobacter Pylori* у пацієнтів II групи

4.2. Визначення рівня мікроелементів у сироватці крові

Також пацієнтам проводилося визначення мікроелементів, дефіцит, яких може мати певний вплив на перебіг ЦД 2 типу, ХГ та їх ускладнень, а також вирішальне значення для синтезу та фізіологічної функції інсуліну і глюкози, що є важливим фактором для корекції рівня глікемії. До таких мікроелементів відносяться магній та цинк.

При визначенні рівня магнію в крові отримано наступні результати, що представлені в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Рівень магнію в сироватці крові обстежених, ммоль/л ($M \pm m$)

Показник	Середній рівень магнію (ммоль/л)	Стандартне відхилення
Група I Пацієнти з ЦД 2 типу та ХГ n=74	0,31	$\pm 0,08^{**}$
Група II Пацієнти з ХГ n=86	0,60	$\pm 0,03^{\wedge **}$
Контрольна група n=30	0,71	$\pm 0,05$

Примітки: нормальний рівень магнію в крові становить – 0,66 – 1,07 ммоль/л

\wedge – достовірна різниця між показником в I та II групі ($p < 0,05$);

** – достовірна різниця між показником в I та II групі з контрольною групою ($p < 0,05$)

Відповідно до даних таблиці 4.7 рівень магнію достовірно нижчий у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ і становить $0,31 \pm 0,08$ ммоль/л у порівнянні з пацієнтами з ХГ – $0,60 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$). До того ж, в обох групах зафіксовано рівень магнію, який є нижчим за нормальний рівень даного іону.

При визначенні рівня цинку в крові отримано наступні результати, представлені в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Рівень цинку в сироватці крові обстежених з розподілом на статі ($M \pm m$)

Показник	Середній рівень цинку (мкмоль/л)	
	Жіноча стать	Чоловіча стать
Група I Пацієнти з ЦД 2 типу та ХГ n=74	$8,71 \pm 0,09^{**}$	$9,11 \pm 0,17^{**}$
Група II Пацієнти з ХГ n=86	$11,5 \pm 0,13^{\wedge **}$	$12,5 \pm 0,06^{\wedge **}$
Контрольна група n=30	$15,9 \pm 0,92$	$17,2 \pm 1,02$

Примітки: нормальний рівень цинку в крові становить – 11,1 – 19,5 мкмоль/л у чоловіків та 10,7 – 17,5 мкмоль/л у жінок.

\wedge – достовірна різниця між показником в I та II групі ($p < 0,05$); ** – достовірна різниця між показником в I та II групі з контрольною групою ($p < 0,05$)

Відповідно до даних таблиці 4.8 рівень цинку достовірно нижчий у пацієнтів жіночої статі з ЦД 2 типу та ХГ і становить $8,71 \pm 0,09$ мкмоль/л у порівнянні з пацієнтами з ХГ – $11,5 \pm 0,13$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Рівень цинку достовірно нижчий у пацієнтів чоловічої статі з ЦД 2 типу та ХГ і становить $9,11 \pm 0,17$ мкмоль/л у порівнянні з пацієнтами з ХГ – $12,5 \pm 0,06$ мкмоль/л. ($p < 0,05$) До того ж, в обох групах зафіксовано рівень цинку, який є нижчим за нормальний рівень даного іону.

Аналізуючи фактори, що впливають на рівень сироваткового греліну у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, отримано наступні результати, які подано у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Вплив рівня мікроелементів, глікемії та інсуліну на рівень греліну у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ I групи

Regression Summary for Dependent Variable: ГРЛ						
R = 0,98630458 R ² = 0,97279672 Adjusted R ² = 0,97203043						
F (2,71) = 1269,5 p<0,00001 Std.Error of estimate: 0,85070						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(71)	p-value
Intercept			37,4504	23,18763	1,6151024	0,110724
Магній	0,487569	0,115754	33,6948	7,999537	4,2120984	0,000073
Цинк	0,502305	0,115754	12,4849	2,877123	4,3394039	0,000046
Глікемія	-0,96599	0,030473	-1,0682	0,033697	-31,7004	0,000001
Інсулін	-0,87597	0,045473	-1,8982	0,042597	-21,7004	0,000001

Аналізуючи таблицю 4.9, можна виснувати, що дана модель є достовірною, позаяк $F = 1269,5$, тобто показник Фішера є більшим, ніж його розрахункове значення $F = 2,71$ ($p < 0,00001$). Беручи до уваги даний параметр, можна стверджувати, що регресійний лінійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 97,3 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до таблиці 4.9 рівні сироваткового магнію, цинку, глікемії та інсуліну мали достовірні значення. Тобто, зі збільшенням рівня магнію (0,487569) на 1 од. рівень

греліну зросте на 7,999537 ($p=0,000073$). Так, зі збільшенням рівня цинку (0,502305) на 1 од. рівень греліну зросте на 2,877123 ($p=0,000046$). Що ж стосується впливу глікемії та інсуліну, то зі зменшенням рівня глікемії (-0,96599) на 1 од. грелін зростатиме на 0,033697 ($p=0,000001$), а зі зменшенням рівня інсуліну (-0,87597) на 1 од. – на 0,042597 ($p=0,000001$)

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Рівень греліну} = 1,6151024 + 4,2120984 * \text{Магній} + 4,3394039 * \text{Цинк} - 31,7004 * \text{Глікемія} - 21,7004 * \text{Інсулін}$$

Для оцінки факторів, що впливають на рівень греліну у пацієнтів без ЦД 2 типу, проведено мультифакторний регресійний аналіз серед пацієнтів II групи з ХГ та отримано наступні результати, які подано в таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Вплив рівнів мікроелементів, гастрину, глікемії та ступеня обсіменіння слизової оболонки *Helicobacter Pylori* на рівень греліну у пацієнтів з ХГ II групи

Regression Summary for Dependent Variable: ГРЛ						
R = 0,98721450 R ² = 0,97459247 Adjusted R ² = 0,97296378						
F (5,78) = 598,39 p<0,00001 Std.Error of estimate: 0,85736						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(78)	p-value
Intercept			384,337	7,51193	51,1635	0,0000001
ГТР	-0,31365	0,092631	-0,550	0,16237	-3,3860	0,001113
Магній	-0,01402	0,031273	-0,005	0,01068	-0,4482	0,655236
НР	-1,26422	0,081789	-264,295	17,09870	-15,4570	0,0000001
Цинк	0,06734	0,022067	1,003	0,32860	3,0513	0,163113
Глікемія	-0,01572	0,018395	-0,107	0,12576	-0,8546	0,395392

Аналізуючи таблицю 4.10, можна дійти висновку, що дана модель є достовірною, позаяк $F = 598,39$, тобто показник Фішера, більший від розрахункового значення $F = 5,78$ ($p<0,00001$). Беручи до уваги даний параметр, можна стверджувати, що лінійний регресійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 97,6 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до

таблиці 4.10 рівень сироваткового гастрину та ступінь обсіменіння СОШ НР мали достовірні значення. Тобто, зі зменшення рівня гастрину (-0,31365) на 1 од. рівень греліну зросте на 0,16237 ($p=0,001113$). Так, зі зменшення ступеня обсіменіння СОШ НР (-1,26422) на 1 од. рівень греліну зросте на 17,09870 ($p=0,0000001$).

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Рівень греліну} = 51,1635 - 3,3860 * \text{ГТР} - 0,4482 * \text{Магній} - 15,4570 * \text{НР} + 3,0513 * \text{Цинк} - 0,8546 * \text{Глікемія}$$

Так, аналізуючи фактори, що впливають на рівень сироваткового соматостатину у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, отримано наступні результати, подані в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

Вплив рівня гастрину, мікроелементів, глікемії та інсуліну на рівень соматостатину у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ I групи

Regression Summary for Dependent Variable: CCT						
R = 0,99369909 R ² = 0,98743789 Adjusted R ² = 0,98669894						
F (4,68) = 1336,3 p<0,00001 Std.Error of estimate: 0,00843						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(68)	p-value
Intercept			-2,32782	0,244340	-9,5270	0,000001
ГТР	-0,024288	0,014186	-0,00050	0,000291	-1,7121	0,291433
Глікемі	-0,679043	0,056377	-0,01093	0,000908	-12,0446	0,0000001
Магній	0,560298	0,120020	0,56231	0,120451	4,6684	0,000015
Цинк	0,899300	0,088742	0,32611	0,032180	10,1339	0,000001
Інсулін	-0,974834	0,026273	-0,015756	0,000425	-37,1042	0,000001

Аналізуючи таблицю 4.11, можна дійти висновку, що дана модель є достовірною, оскільки $F = 1336,3$, тобто показник Фішера, більший, ніж його розрахункове значення $F = 4,68$ ($p<0,00001$). Беручи до уваги даний параметр, можна стверджувати, що регресійний лінійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 98,7 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до таблиці 4.11 рівень сироваткового магнію, цинку, глікемії та інсуліну мали

достовірні значення. Тобто, зі збільшенням рівня магнію (0,560298) на 1 од. рівень соматостатину зростає на 0,120451 ($p=0,000015$). Так, зі збільшенням рівня цинку (0,899300) на 1 од. рівень соматостатину зростає на 0,032180 ($p=0,000001$). Натомість зі зменшенням рівня глікемії (-0,679043) на 1 од. соматостатин зростатиме на 0,000908 ($p=0,0000001$), а зі зменшенням рівня інсуліну (-0,974834) на 1 од. соматостатин зростає на 0,000425 ($p=0,0000001$)

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Рівень соматостатину} = -9,5270 - 1,7121 * \text{ГТР} - 12,0446 * \text{Глікемія} + 4,6684 * \text{Магній} + 10,1339 * \text{Цинк} - 37,1042 * \text{Інсулін}$$

Для оцінки факторів, що впливають на рівень соматостатину у пацієнтів без ЦД 2 типу, проведено мультифакторний регресійний аналіз серед пацієнтів II групи з ХГ й отримано наступні результати, які подаємо в таблиці 4.12.

Таблиця 4.12

Вплив рівня мікроелементів та гастрину на рівень соматостатину у пацієнтів з ХГ II групи

Regression Summary for Dependent Variable: CCT						
R = 0,99200097 R ² = 0,98406593 Adjusted R ² = 0,98325915						
F (4,79) = 1219,7 p<0,00001 Std.Error of estimate: 0,00561						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(79)	p-value
Intercept			-0,301594	0,031600	-9,54412	0,0000001
ГТР	-0,152665	0,059276	-0,002223	0,000863	-2,57550	0,001875
Глікемія	0,034318	0,014396	0,001949	0,000818	2,38382	0,219534
Магній	1,131296	0,058996	1,964957	0,102471	19,17582	0,122763
Цинк	-0,011863	0,017303	-0,001468	0,002141	-0,68561	0,494964

Аналізуючи таблицю 4.1, можна виснувати, що дана модель є достовірною, позаяк $F = 1219,7$, тобто показник Фішера, є більшим від розрахункового значення $F = 4,79$ ($p<0,00001$). Враховуючи даний параметр, можна стверджувати, що регресійний лінійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 98,4 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до таблиці 4.1 рівень

сироваткового гастрину мав достовірне значення. Тобто, зі зменшення рівня гастрину (-0,152665) на 1 од. рівень соматостатину зростає на 0,000863 ($p=0,001875$).

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Рівень соматостатину} = -9,54412 - 2,57550 * \text{ГТР} + 19,17582 * \text{Магній} - 0,68561 * \text{Цинк} + 2,38382 * \text{Глікемія}$$

Відповідно до отриманих даних виявлено відсутність зв'язку між рівнем гастрину та соматостатину у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, натомість встановлено прямий тісний зв'язок між рівнем даних ГГ у пацієнтів з ХГ II групи.

Відповідно до даних регресійного аналізу серед факторів, які достовірно впливають на КУФ шлунку в пацієнтів з ХГ, є гастрин та НР, натомість у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ на КУФ впливали достовірно наступні фактори: гастрин, соматостатин, грелін та ступінь обсіменіння НР ($p<0,05$).

Згідно з даними кореляційного аналізу виявлено прямий тісний зв'язок між гастрином та ступенем обсіменіння СОШ НР, тобто при підвищенні ступеня обсіменіння СОШ НР відбувається зростання рівня гастрину в сироватці крові у пацієнтів як I, так і II груп.

За даними регресійного аналізу, факторами, які достовірно впливають на рівень греліну у пацієнтів з ХГ, є ступінь обсіменіння НР та гастрин, натомість у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ до таких факторів відносяться магній, цинк, рівень глікемії та інсуліну.

Згідно з даними регресійного аналізу, до факторів, що достовірно впливають на рівень соматостатину у пацієнтів з ХГ, можна віднести гастрин, натомість у пацієнтів з ХГ та ЦД 2 типу до таких факторів належать магній, цинк, рівень глікемії та інсуліну.

Отже, дослідження рівня ГГ та мікроелементів у сироватці крові хворих на ХГ та ХГ у поєднанні з ЦД 2 типу уможливило визначення поданих особливостей у даних хворих.

Матеріали розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Sirchak, E. S., & Patskun, S. V. (2018). Interrelation between ghrelin and gastrin in patients with combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 1), 311-314. (Scopus)
2. Sirchak, Y., & Patskun, S. (2020). Dynamics of Psychological Status and Quality of Life Indicators in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Chronic Gastritis Before and After the Treatment. *Galician Medical Journal*, 27(1), 13-17.
3. Sirchak, Y. S., Patskun, S. V., & Bedey, N. V. (2020). Dynamics of gastrin level in patients with diabetes mellitus 2 type and chronic gastritis after helicobacter pylori eradication therapy. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 73(11), 2512-2514.
4. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2020) Особливості перебігу діабетичної нейропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом. *Український журнал медицини, біології та спорту*. - Том 5, № 6 (28), 170-175.
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». «Рівень гастрину в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом». Сірчак Є.С., Пацкун С.В., Пічкарь Й.І. м. Івано-Франківськ, 2018 (26-27 квітня). Ст.57

РОЗДІЛ 5. ДІАБЕТИЧНА АВТОНОМНА НЕЙРОПАТІЯ ТА ПОРУШЕННЯ ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ СФЕРИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ

5.1 Визначення діабетичної автономної нейропатії у обстежених пацієнтів

У всіх обстежених хворих проведено визначення наявності діабетичної нейропатії з використанням тестів, таких як ЧСС при повільному глибокому диханні (6 в одну хвилину), тест Шелонга (ортостатична проба) та тест 30:15. Отримані результати подаємо в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Оцінка параметрів тестів для визначення наявності діабетичної нейропатії у обстежених хворих та контрольної групи ($M \pm m$)

Показники	I група ЦД 2 тип +ХГ n=74	II група ХГ n=86	Контрольна група n=30
ЧСС при повільному глибокому диханні (6 в одну хвилину), уд/хв	$5 \pm 1,5^{\wedge*}$	$18 \pm 3,5$	$21 \pm 6,5$
Тест Шелонга, мм.рт.ст.	$49 \pm 11^{\wedge*}$	9 ± 3	6 ± 2
Тест 30:15	$0,63 \pm 0,12^{\wedge}$	$1,02 \pm 0,03$	$2,13 \pm 0,34$

Примітки: * – достовірна різниця між показниками I та II групи ($p < 0,05$)

\wedge – достовірна різниця між показниками I та контрольної групи ($p < 0,05$)

Оцінюючи дані, представлені в таблиці 5.1, можна дійти висновку, що відповідно до даних тестів у пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ підтверджено наявність ДАН. Так, зниження рівня ЧСС при повільному глибокому диханні свідчить про порушення парасимпатичної іннервації серця. Цей показник був достовірно нижчим у хворих I групи – $5 \pm 1,5$ уд/хв. Результат цього тесту знаходився в межах норми у пацієнтів з ХГ і достовірно не відрізнявся від

контрольної групи – $18 \pm 3,5$ уд/хв. Результати ортостатичної проби показали її підвищення у пацієнтів I групи – 49 ± 11 мм рт.ст. Це може свідчити про порушення симпатичної іннервації та, відповідно, ДАН. Ще одним діагностичним критерієм ДАН є тест 30:15; він був достовірно вищим у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, склавши $0,63 \pm 0,12$. У пацієнтів з ХГ показники ДАН достовірно не відрізнялися від показників контрольної групи.

Для оцінки факторів, що впливають на показники ДАН, проведено регресійний аналіз ДАН та ГГ, мікроелементів, глікемії та інсуліну в пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ. Дані представлені в таблицях 5.2, 5.3 та 5.4.

Таблиця 5.2

Фактори, що впливають на показник ЧСС 6 при повільному глибокому диханні у хворих I групи

Regression Summary for Dependent Variable: ЧСС 6						
R = 0,98963271 R ² = 0,97937290 Adjusted R ² = 0,97848888						
F (3,70) = 1107,9 p<0,00001 Std.Error of estimate: 0,54328						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(70)	p-value
Intercept			-86,2461	14,47401	-5,95868	0,0000001
ГТР	-0,008892	0,017550	-0,0092	0,01816	-0,50663	0,614007
ГРЛ	0,791451	0,134983	0,5763	0,09830	5,86335	0,0000001
ССТ	0,197656	0,135169	9,8476	6,73435	1,46229	0,008137
Глікемія	-0,956813	0,034260	-0,77050	0,027589	-27,9281	0,0000001
Магній	0,310547	0,098780	15,6284	4,97112	3,14383	0,002446
Цинк	0,570101	0,072285	10,3189	1,30837	7,88681	0,0000001
Інсулін	-0,123198	0,047421	-0,0992	0,03819	-2,59798	0,011424

Аналізуючи таблицю 5.2, можна виснувати, що дана модель є достовірною, позаяк $F = 1107,9$, тобто показник Фішера, більший, ніж його розрахункове значення $F = 3,70$ ($p < 0,00001$). Зважаючи на даний параметр, можна стверджувати, що регресійний лінійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 97,9 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до

таблиці 5.2 рівень сироваткового греліну, соматостатину, магнію, цинку, інсуліну та глікемії мали достовірні значення. Тобто, зі збільшенням рівня греліну (0,791451) на 1 од. рівень показника ЧСС 6 зростає на 0,09830 ($p=0,0000001$). При збільшенні рівня соматостатину (0,197656) на 1 од. рівень показника ЧСС 6 зростає на 6,73435 ($p=0,0000001$). При зменшенні рівня глікемії (-0,956813) на 1 од. рівень показника ЧСС 6 зростає на 0,027589 ($p=0,0000001$). При збільшенні рівня магнію (0,310547) на 1 од. рівень показника ЧСС 6 зростає на 4,97112 ($p=0,002446$). При збільшенні рівня цинку (0,570101) на 1 од. рівень показника ЧСС 6 зростатиме на 1,30837 ($p=0,0000001$). При зменшенні рівня інсуліну (-0,123198) на 1 од. рівень показника ЧСС 6 зростатиме на 0,03819 ($p=0,011424$).

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Показник ЧСС 6} = -5,95868 + 5,86335 * \text{ГРЛ} - 0,50663 * \text{ГТР} + 1,46229 * \text{ССТ} - 27,9281 * \text{Глікемія} + 3,14383 * \text{магній} + 7,88681 * \text{Цинк} - 2,59798 * \text{Інсулін}$$

Таблиця 5.3

Фактори, що впливають на показник тесту Шелонг у хворих І групи

Regression Summary for Dependent Variable: Шелонг						
R= 0,99786014 R ² = 0,99572486 Adjusted R ² = 0,99534202						
F (6,67) = 2600,8 p<0,00001 Std.Error of estimate: 0,38514						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(72)	p-value
Intercept			102,8945	18,33651	5,61146	0,000001
ГТР	0,000960	0,008511	0,0015	0,01341	0,11277	0,910553
ГРЛ	-0,158442	0,075541	-0,1758	0,08380	-2,09745	0,003730
ССТ	-0,048681	0,086345	-3,6950	6,55369	-0,56380	0,000772
Глікемія	0,973445	0,026979	1,19422	0,033098	36,08188	0,000012
Магній	-0,562543	0,081570	-43,1290	6,25381	-6,89644	0,000003
Цинк	-0,102213	0,084737	-2,8185	2,33657	-1,20624	0,001966
Інсулін	0,133924	0,059557	0,1643	0,07307	2,24866	0,017828

Піддавши аналізу таблицю 5.3, дійдемо висновку, що дана модель є достовірною, позаяк $F = 2600,8$, тобто показник Фішера є більшим, ніж його

розрахункове значення $F = 6,67$ ($p < 0,00001$). Виходячи з даного параметру, можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 99,6 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до таблиці 5.3 рівень сироваткового греліну, соматостатину, магнію, цинку, інсуліну та глікемії мали достовірні значення. Тобто, зі зменшенням рівня греліну (-0,158442) на 1 од. рівень показника тесту Шелонг зростає на 0,08380 ($p = 0,003730$). При зменшенні рівня соматостатину (-0,048681) на 1 од. рівень показника тесту Шелонг зростає на 6,55369 ($p = 0,000772$). При збільшенні рівня глікемії (0,973445) на 1 од. рівень показника тесту Шелонг зростає на 0,033098 ($p = 0,000012$). При зменшенні рівня магнію (-0,562543) на 1 од. рівень показника тесту Шелонг зростає на 6,25381 ($p = 0,000003$). При зменшенні рівня цинку (-0,102213) на 1 од. рівень показника тесту Шелонг зростає на 2,33657 ($p = 0,001966$). При збільшенні рівня інсуліну (0,133924) на 1 од. рівень показника тесту Шелонг зростає на 0,07307 ($p = 0,017828$).

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Показник тест Шелонг} = 5,61146 - 2,09745 * \text{ГРЛ} + 0,11277 * \text{ГТР} - 0,56380 * \text{ССТ} + 36,08188 * \text{Глікемія} - 6,89644 * \text{Магній} - 1,20624 * \text{Цинк} + 2,24866 * \text{Інсулін}$$

Таблиця 5.4

Фактори, що впливають на показник тесту 30:15 у хворих І групи

Regression Summary for Dependent Variable: 30:15						
R = 0,99714444 R ² = 0,99429703 Adjusted R ² = 0,99378631						
F (6,67) = 1946,9 p < 0,00001 Std.Error of estimate: 0,01204						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(67)	p-value
Intercept			-0,64382	0,573090	-1,1234	0,00072
ГТР	-0,01498	0,00983	-0,00064	0,000419	-1,5236	0,132318
ГРЛ	0,20891	0,08725	0,00627	0,002619	2,3945	0,019449
ССТ	0,20413	0,09973	0,41926	0,204829	2,0469	0,034597
Магній	1,14251	0,09421	2,37030	0,195457	12,1270	0,000001

Цинк	0,43582	0,09787	0,32519	0,073027	4,4530	0,000033
Інсулін	-0,27808	0,06879	-0,00923	0,002284	-4,0427	0,000139
Глікемія	-0,97979	0,02357	-0,03253	0,000782	-41,5685	0,000002

З аналізу таблиці 5.4 можна виснувати, що дана модель є достовірною, позаяк $F = 1946,9$, тобто показник Фішера є більшим, ніж його розрахункове значення $F = 6,67$ ($p < 0,00001$). Оцінюючи даний параметр, можна стверджувати, що регресійний лінійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 99,4 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до таблиці 5.4 рівень сироваткового греліну, соматостатину, магнію, цинку, інсуліну та глікемії мали достовірні значення. Тобто, зі збільшенням рівня греліну (0,20891) на 1 од. рівень показника тесту 30:15 зростає на 0,002619 ($p = 0,019449$). При збільшенні рівня соматостатину (0,20413) на 1 од. рівень показника тесту 30:15 зростає на 0,204829 ($p = 0,034593$). При зменшенні рівня глікемії (-0,979795) на 1 од. рівень показника тесту 30:15 зростає на 0,000782 ($p = 0,000002$). При збільшенні рівня магнію (1,14251) на 1 од. рівень показника тесту 30:15 зростатиме на 0,195457 ($p = 0,000001$). При збільшенні рівня цинку (0,43582) на 1 од. рівень показника тесту 30:15 зростає на 0,073027 ($p = 0,000033$). При зменшенні рівня інсуліну (-0,27808) на 1 од. рівень показника тесту 30:15 зростає на 0,000782 ($p = 0,0000002$).

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Показник тест 30:15} = -1,1234 + 2,3945 * \text{ГРЛ} - 1,5236 * \text{ГТР} + 2,0469 * \text{ССТ} - 41,56849 * \text{Глікемія} + 12,1270 * \text{магній} + 4,4530 * \text{Цинк} - 4,0427 * \text{Інсулін}$$

5.2. Визначення психоемоційного стану пацієнтів

Нами також оцінено якість життя та психологічний стан обстежених пацієнтів. Аналізуючи опитувальники, на які відповідали пацієнти I групи ЦД 2 типу з ХГ ($n=74$) та хворі II групи з ХГ ($n=86$) щодо рівня психологічного стресу PSM-25, отримано наступні результати з розподілом на статі: так у 24 (77,4 %) пацієнтів чоловічої статі I групи виявлено високий рівень стресу, а у 7 (22,6 %) –

середній рівень стресу; у пацієнтів чоловічої статі II групи у 28 (60,9 %) виявлено високий рівень стресу, у 14 (30,4 %) – середній рівень стресу і лише у 4 (8,7 %) – його низький рівень.

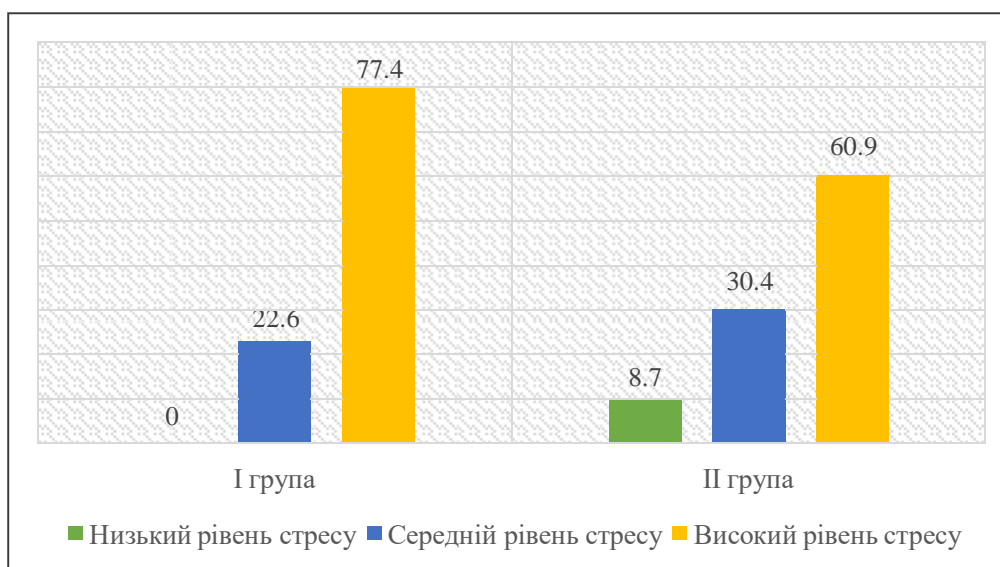


Рис. 5.1. Рівень стресу у пацієнтів I та II групи чоловічої статі (%)

У обстежених пацієнток отримано такі результати: у 19 жінок I групи (44,2 %) встановлено високий рівень стресу, у 21 – середній (48,8 %), а низький рівень стресу отримано у 3 жінок (7,0 %). У пацієнток II групи у 12 (30,0 %) встановлено високий рівень стресу, у 22 – середній (55,0 %), і лише у 6 – низький рівень (15,0 %).

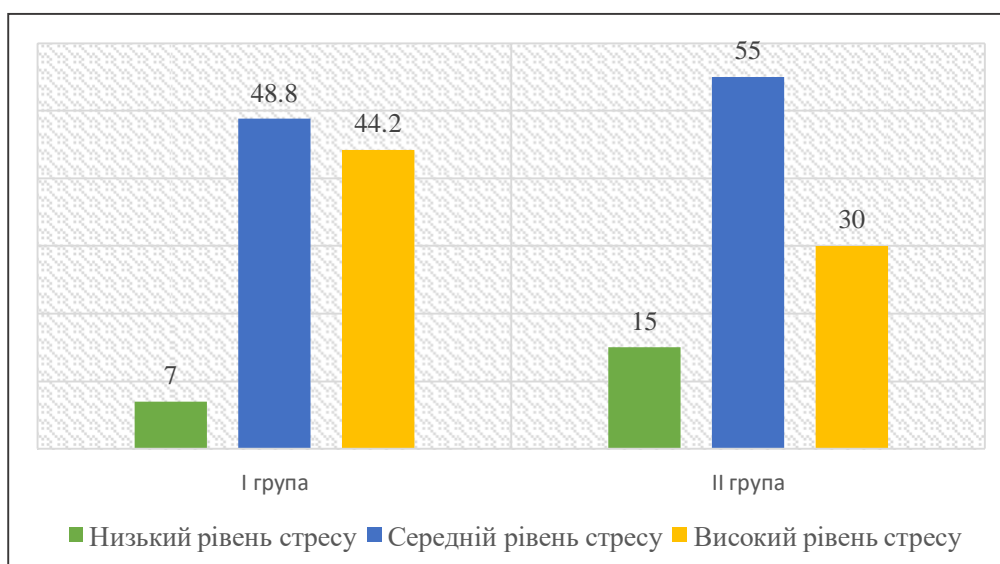


Рис. 5.2. Рівень стресу у пацієнтів I та II групи жіночої статі (%)

Варто зазначити, що серед пацієнтів чоловічої статі I групи з ЦД 2 типу та ХГ, у порівнянні з хворими жіночої статі цієї ж групи, достовірно частіше

виявлено високий рівень стресу. Серед пацієнтів чоловічої статі II групи з ХГ, у порівнянні з хворими жіночої статі цієї ж групи, достовірно частіше виявлено високий рівень стресу.

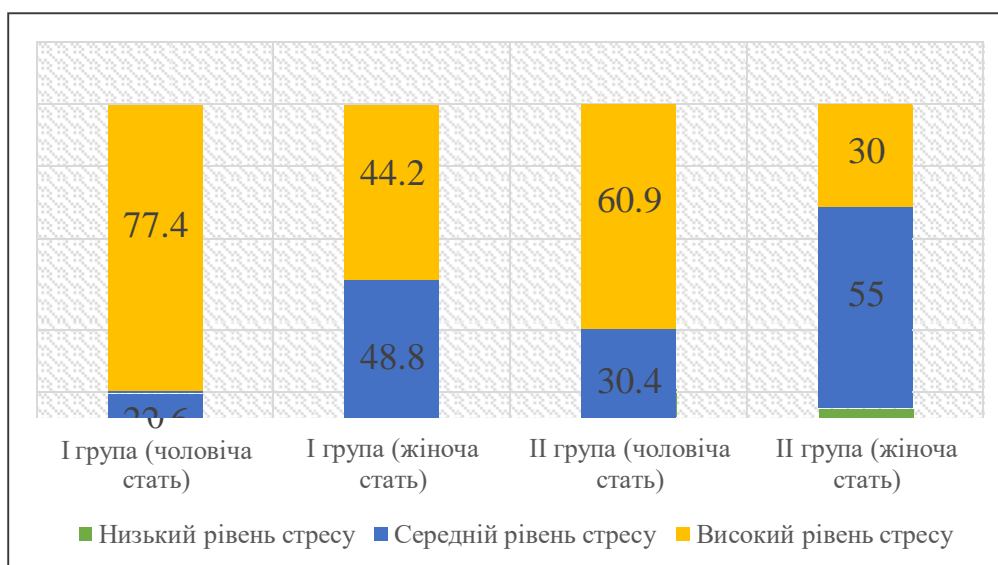


Рис. 5.3. Рівень стресу у пацієнтів I та II групи з розподілом на статі (%)

Аби виявити, які саме фактори впливають на підвищення рівня стресу у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, проведено регресійний аналіз можливого впливу досліджуваних показників на рівень стресу згідно з опитувальником. Отримані дані представлені в таблиці 5.5 та 5.6.

Таблиця 5.5

Вплив гастроінтестинальних гормонів та мікроелементів на показники стресу, які оцінені згідно опитувальника PSM-25 у обстежених I групи

Regression Summary for Dependent Variable: PSM-25						
R = 0,74464489 R ² = 0,65449601 Adjusted R ² = 0,52173836						
F (5,68) = 16,927 p<0,000001 Std.Error of estimate: 12,799						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(70)	p-value
Intercept			715,758	476,7065	1,50146	0,137865
ГТР	-0,02106	0,084862	-0,109	0,4386	-0,24814	0,804771
ССТ	-1,45736	0,641251	-362,776	159,6246	-2,27268	0,026210
ГРЛ	-0,61207	0,765175	-2,227	2,7840	-0,79991	0,004265

Магній	-1,61784	0,538973	-406,794	135,5207	-3,00171	0,003752
Цинк	-1,06485	0,551841	-96,299	49,9052	-1,92964	0,005782

Аналіз таблиці 5.5 свідчить, що дана модель є достовірною, позаяк $F = 16,927$, тобто показник Фішера є більшим, ніж його розрахункове значення $F = 5,68$ ($p < 0,00001$). Виходячи з даного параметру, можна стверджувати, що регресійний лінійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 65,4 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до таблиці 5.5 показники сироваткового рівня греліну, соматостатину, магнію та цинку мали достовірні значення. Тобто, зі зменшенням рівня греліну (-0,61207) на 1 од. рівень показника стресу (згідно з опитувальником PSM-25) зростає на 2,7840 ($p = 0,004265$); зі зменшенням рівня соматостатину (-1,45736) на 1 од. рівень показника стресу зростає на 159,6246 ($p = 0,026210$). Так, зі зменшенням рівня магнію (-1,61784) на 1 од. рівень показника стресу зростає на 135,5207 ($p = 0,003752$). Що ж стосується рівню цинку, то при зменшенні його рівня (-1,06485) на 1 од. рівень показника стресу зростає на 49,9052 ($p = 0,005782$).

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Рівень стресу} = 1,50146 - 0,24814 * \text{ГТР} - 2,27268 * \text{ССТ} - 0,79991 * \text{ГРЛ} - 3,00171 * \text{Магній} - 1,92964 * \text{Цинк}$$

Таблиця 5.6

Вплив рівня глікемії та діабетичної автономної нейропатії на показники стресу, які оцінені згідно опитувальника PSM-25 у хворих I групи

Regression Summary for Dependent Variable: PSM-25						
R = 0,75439945 R ² = 0,66911853 Adjusted R ² = 0,54413989						
F (4,69) = 22,784 p < 0,000001 Std.Error of estimate: 12,496						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(69)	p-value
Intercept			58,4792	153,427	0,38115	0,704262

Глікемія	1,87567	0,411634	7,5467	1,6562	4,55664	0,000022
ЧСС 6	-0,06741	0,794740	-0,3368	3,9708	-0,08482	0,009326
Тест Шелонг	0,57608	1,206082	1,8893	3,9555	0,47765	0,006344
Тест 30:15	-2,98742	0,671975	-362,0683	81,4418	-4,44573	0,000033

З аналізу таблиці 5.6 можна висувати, що дана модель є достовірною, позаяк $F = 22,784$, тобто показник Фішера більший, ніж його розрахункове значення $F = 4,69$ ($p < 0,00001$). Взявши до уваги даний параметр, можна стверджувати, що регресійний лінійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 66,9 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до таблиці 5.6 рівень глікемії та показники ДАН мали достовірні значення. Тобто, зі збільшенням рівня глікемії (1,87567) на 1 од. рівень показника стресу (згідно з опитувальником PSM-25) зростає на 1,6562 ($p = 0,000022$). Так, зі зменшенням показника ЧСС 6 (-0,06741) на 1 од. рівень показника стресу зростає на 3,9708 ($p = 0,009326$). Що ж стосується показника ортостатичної проби, то при його збільшенні (0,57608) на 1 од. рівень показника стресу зростає на 3,9555 ($p = 0,006344$). Зі зменшенням показника тесту 30:15 (-2,98742) на 1 од. рівень показника стресу зростає на 81,4418 ($p = 0,000033$).

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Рівень стресу} = 0,38115 + 4,55664 * \text{Глікемія} - 0,08482 * \text{ЧСС6} + 0,47765 * \text{Тест Шелонг} - 4,44573 * \text{Тест 30:15}$$

Після аналізу рівня стресу нами проведено оцінку стресостійкості із застосуванням опитувальника Холмс-Раге.

При аналізі відповідей на питання опитувальника I групи пацієнтів з ЦД 2 типу і ХГ та хворих з II групи з ХГ нами отримано наступні результати з розподілом на статі. У пацієнтів I групи чоловічої статі з ЦД 2 типом та ХГ частіше спостерігався низький рівень стресостійкості, зокрема у 25 (80,6 %) хворих, а у 6 (19,4 %) пацієнтів – пороговий рівень стресостійкості. При проведенні даного опитування у II групі хворих з ХГ отримано дещо інші

показники. Так, у 36 хворих II групи чоловічої статі виявлено низький рівень стресостійкості (78,3 %), тоді як порогову стресостійкість виявлено у 10 хворих чоловічої статі цієї ж групи, що у відсотках складає – 21,7 %.

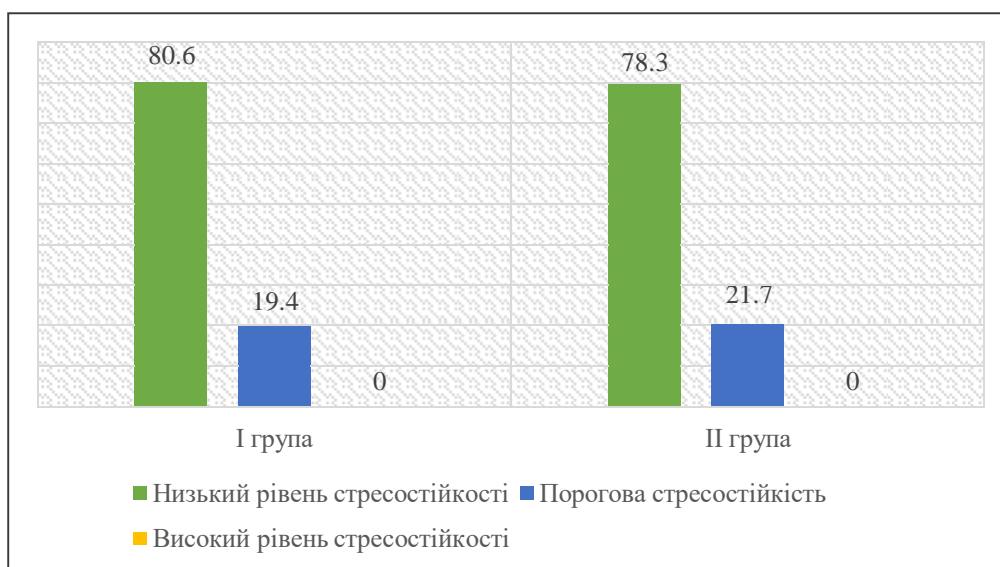


Рис. 5.4. Рівень стресостійкості у пацієнтів I та II групи чоловічої статі (%)

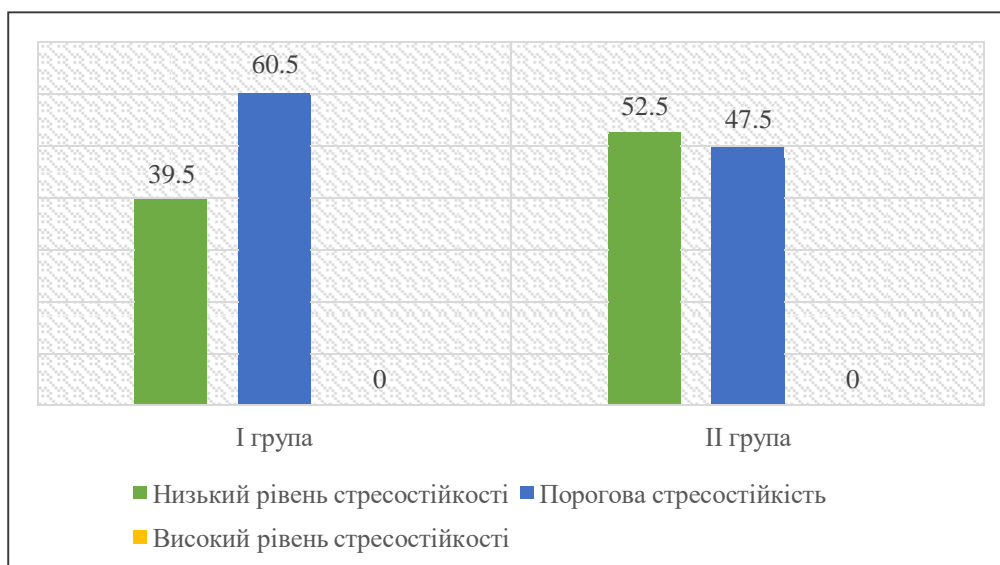


Рис. 5.5. Рівень стресостійкості у пацієнтів I та II групи жіночої статі (%)

Аналіз даних опитувальника у пацієнтів з ЦД 2 типу і ХГ I групи та хворих ХГ II групи продемонстрував наступні результати серед хворих жіночої статі: у пацієнок I групи з ЦД 2 типом та ХГ частіше спостерігалася порогова стресостійкість, зокрема у 26 (60,5 %) хворих та 17 (39,5 %) пацієнок мали низький рівень стресостійкості. При даному опитуванні в II групі хворих з ХГ

отримано дещо інші показники: так, у 21 хворій II групи виявлено низький рівень стресостійкості (52,5 %), тоді як порогову стресостійкість виявлено у 19 хворих жіночої статі цієї ж групи, що у відсотках складає 47,5 %.

Серед пацієнтів обох статей, як I, так і II групи не виявлено високого порогу стресостійкості.

Для з'ясування факторів, що впливали на стресостійкість пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, проведено регресійний аналіз можливого впливу досліджуваних показників на її рівень, а отримані дані представлено в таблицях 5.7 та 5.8.

Таблиця 5.7

Вплив гастроінтестинальних гормонів та мікроелементів на показник стресостійкості, які оцінені згідно опитувальника Холмс-Рей у обстежених I групи

Regression Summary for Dependent Variable: Холмс-Рей						
R = 0,99958230 R ² = 0,99916478 Adjusted R ² = 0,99910336						
F (5,68) = 16269, p<0,00001 Std.Error of estimate: 0,64397						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(42)	p-value
Intercept			-94,0835	23,98501	-3,92260	0,000207
ГТР	0,000772	0,003674	0,0046	0,02207	0,21005	0,834256
ССТ	0,097582	0,027765	28,2263	8,03135	3,51452	0,000789
ГРЛ	0,164930	0,033131	0,6973	0,14008	4,97810	0,000005
Магній	0,511960	0,023337	149,5849	6,81859	21,93780	0,000001
Цинк	0,230537	0,023894	24,2262	2,51093	9,64832	0,000002

Аналізуючи таблицю 5.7, можна дійти висновку, що дана модель є достовірною, позаяк $F = 16269$ тобто показник Фішера більший, ніж його розрахункове значення $F = 5,68$ ($p < 0,00001$). Зважаючи на даний параметр, можна стверджувати, що лінійний регресійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 99,9 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до таблиці 5.7 показники сироваткового рівня греліну, соматостатину, магнію та цинку мали достовірні значення. Тобто, зі збільшенням рівня греліну (0,164930)

на 1 од. рівень стресостійкості (згідно з опитувальником Холмс-Рей) зростає на 0,14008 ($p=0,000005$); зі збільшенням рівня соматостатину (0,097582) на 1 од. – на 8,03135 ($p=0,000789$); зі збільшенням рівня магнію (0,511960) на 1 од. рівень стресостійкості зростає на 6,81859 ($p=0,000001$); зі збільшенням рівня цинку (0,230537) на 1 од. рівень стресостійкості зростає на 2,51093 ($p=0,000002$).

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Рівень стресостійкості} = - 3,92260 + 4,97810 * \text{ГРЛ} + 0,21005 * \text{ГТР} + 3,51452 * \text{ССТ} + 21,93780 * \text{Магній} + 9,64832 * \text{Цинк}$$

Таблиця 5.8

Вплив рівня глікемії та діабетичної автономної нейропатії на показник стресостійкості, які оцінені згідно опитувальника Холмс-Рей у обстежених I групи

Regression Summary for Dependent Variable: Холмс-Рей						
R = 0,99867512 R ² = 0,99735200 Adjusted R ² = 0,99719849						
F (4,69) = 6497,1 p<0,00001 Std.Error of estimate: 1,1383						
	b*	Std.Err.	B	Std.Err.	t(68)	p-value
Intercept			354,5435	13,97644	25,36723	0,000001
Глікемія	-0,027488	0,032269	-0,1285	0,15087	-0,85183	0,003972
ЧСС 6	0,409519	0,062303	2,3776	0,36172	6,57308	0,000001
Тест Шелонг	-0,592208	0,094549	-2,2569	0,36033	-6,26350	0,000002
Тест 30:15	0,025431	0,052679	3,5816	7,41892	0,48276	0,006307

Аналізуючи таблицю 5.8, можна виснувати, що дана модель є достовірною, позаяк $F = 6497,1$, тобто показник Фішера більший від його розрахункового значення $F = 4,69$ ($p<0,00001$). Взявши до уваги даний параметр, можна стверджувати, що регресійний лінійний поліном є значимим. Коефіцієнт детермінації на 99,7 % зумовлює допустимо залежну змінну. Відповідно до таблиці 5.8 рівень глікемії та показники ДАН мали достовірні значення. Тобто, зі зменшенням рівню глікемії (-0,027488) на 1 од. рівень показника стресостійкості (згідно з опитувальником PSM-25) зростає на 0,15087 ($p=0,003972$). Зі збільшенням

показника ЧСС 6 (0,409519) на 1 од. рівень показника стресостійкості зростає на 0,36172 ($p=0,000001$). Що ж стосується показника ортостатичної проби, то при зменшенні даного показника (-0,592208) на 1 од. рівень показника стресостійкості зростає на 0,36033 ($p=0,000002$). Зі збільшенням показника тесту 30:15 (0,025431) на 1 од. рівень показника стресостійкості зростає на 7,41892 ($p=0,006307$).

Дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Рівень стресостійкості} = 25,36723 - 0,85183 * \text{Глікемія} + 6,57308 * \text{ЧСС6} - 6,26350 * \text{Тест Шелонг} + 0,48276 * \text{Тест 30:15}$$

Для оцінки якості життя пацієнтів I та II груп усі вони заповнювали опитувальник SF-36, після аналізу якого виведено основні параметри фізичного та психічного здоров'я пацієнтів.

Отримано наступні показники психологічного компоненту здоров'я: у пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ виявлено показник психологічного здоров'я $32 \pm 2,6$; рольове емоційне функціонування $-10 \pm 3,4$; соціальне функціонування $-43 \pm 3,1$; життєздатність $-23 \pm 1,5$, що свідчить про достатньо низький рівень психологічного компоненту здоров'я і, в свою чергу, вказує на доволі знижену якість життя пацієнтів.

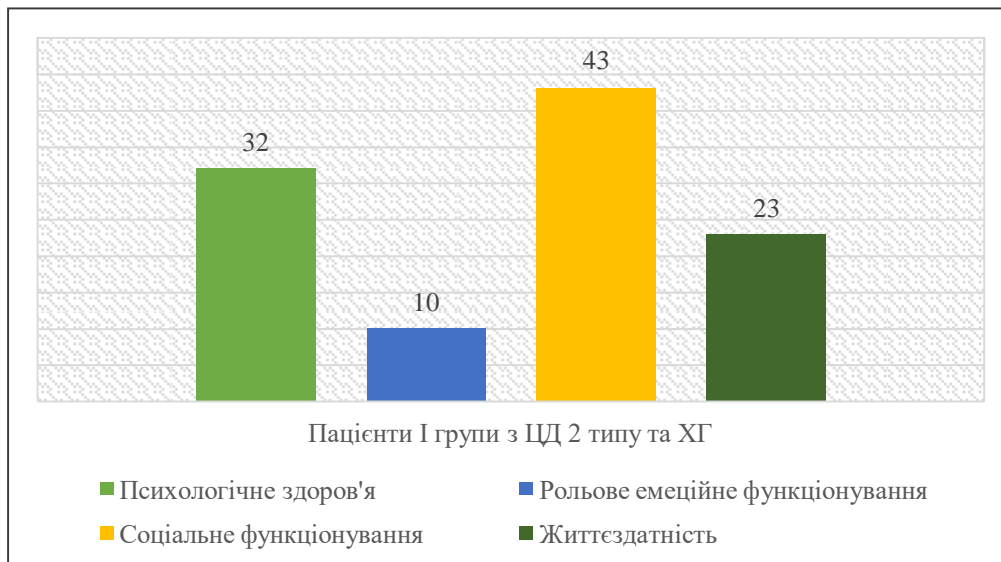


Рис. 5.6. Психологічний компонент здоров'я у пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ згідно опитувальника SF-36

У пацієнтів II групи з ХГ отримано наступні показники психологічного компоненту здоров'я: показник психологічного здоров'я – $45 \pm 1,9$; рольове емоційне функціонування – $29 \pm 2,5$; соціальне функціонування – $46 \pm 2,8$; життєздатність – $32 \pm 2,7$, що свідчить про відносно низький рівень психологічного компоненту здоров'я і вказує на досить знижену якість життя пацієнтів.

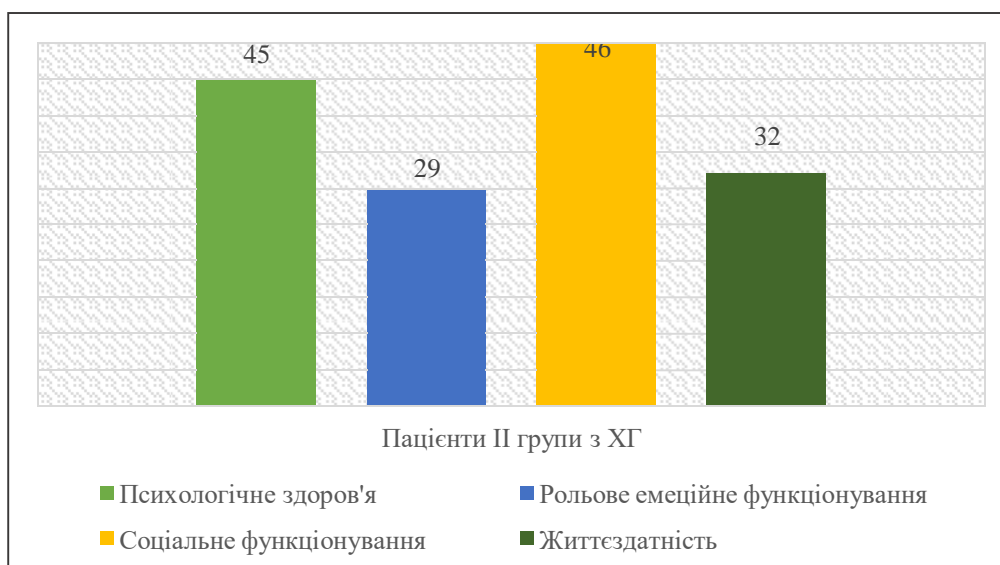


Рис. 5.7. Психологічний компонент здоров'я у пацієнтів II групи з ХГ згідно опитувальника SF-36

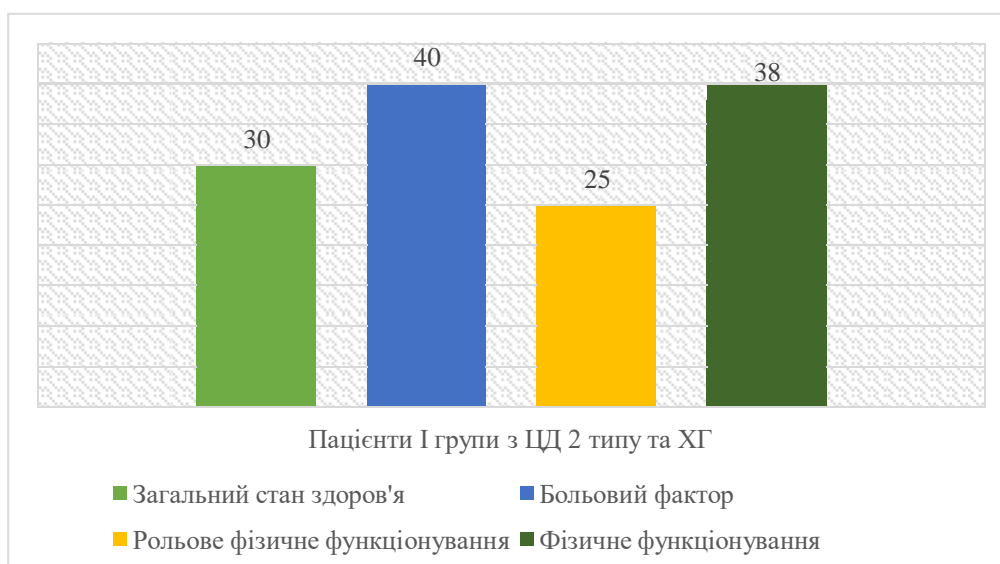


Рис. 5.8. Фізичний компонент здоров'я у пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ згідно опитувальника SF-36

У пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ отримано наступні показники фізичного компоненту здоров'я: показник загального стану здоров'я – $30 \pm 3,8$; больовий фактор – $40 \pm 2,1$; рольове фізичне функціонування – $25 \pm 2,4$; фізичне функціонування – $38 \pm 1,9$, що свідчить про достатньо низький рівень фізичного компоненту здоров'я і вказує на досить знижену якість життя пацієнтів (див. рис. 5.8).

У пацієнтів II групи з ХГ отримано наступні показники фізичного компоненту здоров'я: показник загального стану здоров'я – $34 \pm 1,6$; больовий фактор – $45 \pm 1,1$; рольове фізичне функціонування – $29 \pm 3,4$; фізичне функціонування – $43 \pm 3,9$, що свідчить про достатньо низький рівень фізичного компоненту здоров'я і, відповідно, вказує на досить знижену якість життя пацієнтів.

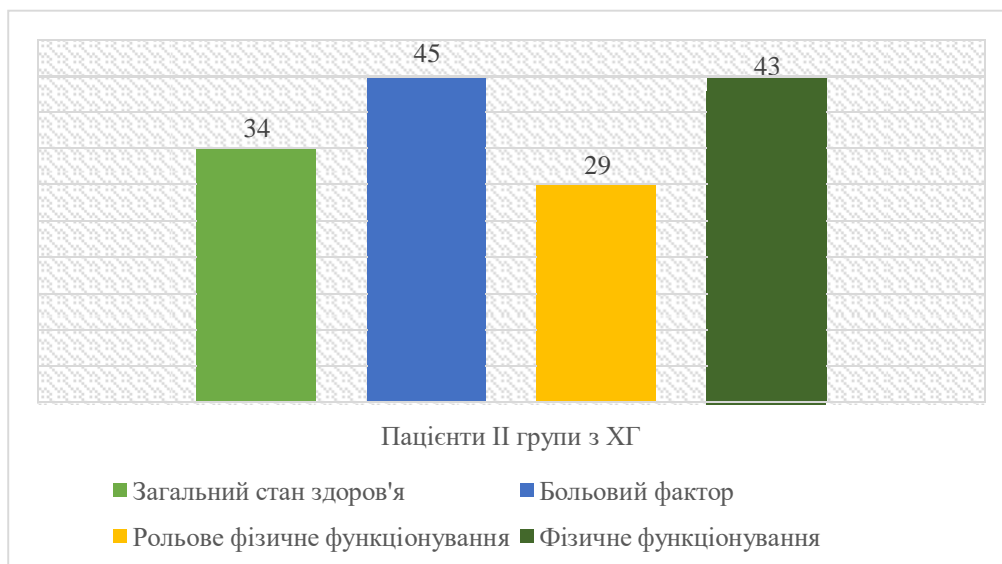


Рис. 5.9. Фізичний компонент здоров'я у пацієнтів II групи з ХГ згідно опитувальника SF-36

Встановлено залежність показників ДАН від сироваткових рівнів магнію, цинку, греліну та соматостатину, а також негативний вплив на ДАН гіперглікемії та гіперінсулінемії згідно з даними мультифакторного регресійного аналізу ($F(3,70) = 1107,9$; $p < 0,00001$).

Що ж стосується рівня стресу, то він був достовірно вищим у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ в порівнянні з II групою, при цьому серед показників, які достовірно

впливають на рівень стресу, є сироваткові рівні магнію, цинку, греліну та соматостатину. При цьому гіперглікемія та показники ДАН, згідно з даними мультифакторного регресійного аналізу, негативно впливали на дані показники стресу ($F(5,68) = 16,927$; $p < 0,000001$ та $F(4,69) = 22,784$; $p < 0,000001$ відповідно).

Відповідно рівень стресостійкості був достовірно нижчим у пацієнтів з ХГ та ЦД 2 типу в порівнянні з II групою, при цьому серед показників, які достовірно впливають на рівень стресостійкості, були сироваткові рівні магнію, цинку, греліну та соматостатину ($F(5,68) = 16269$; $p < 0,00001$). Крім того гіперглікемія та показники ДАН негативно впливали на дані показники згідно даних мультифакторного регресійного аналізу ($F(4,69) = 6497,1$; $p < 0,00001$).

Згідно з даними анкети щодо психологічного та фізичного компоненту здоров'я, дані показники були знижені в обох групах, а у хворих з ЦД 2 типу та ХГ були більш вираженими.

Матеріали розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Sirchak, E. S., & Patskun, S. V. (2018). Interrelation between ghrelin and gastrin in patients with combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 1), 311-314.
2. Sirchak, Y., & Patskun, S. (2020). Dynamics of Psychological Status and Quality of Life Indicators in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Chronic Gastritis Before and After the Treatment. *Galician Medical Journal*, 27(1), 13-17.
3. Sirchak, Y. S., Patskun, S. V., & Bedey, N. V. (2020). Dynamics of gastrin level in patients with diabetes mellitus 2 type and chronic gastritis after helicobacter pylori eradication therapy. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 73(11), 2512-2514.
4. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2020) Особливості перебігу діабетичної нейропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним

гастритом. Український журнал медицини, біології та спорту. - Том 5, № 6 (28), 170-175.

5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». «Рівень ГТР в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом». Сірчак Є.С., Пацкун С.В., Пічкарь Й.І. м. Івано-Франківськ, 2018 (26-27 квітня). Ст.57

РОЗДІЛ 6. ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОЇ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

Після проведеної комплексної терапії пацієнтам повторно оцінено клінічні прояви захворювань, лабораторні та інструментальні показники, анкетування. Лікування включало два етапи. Протягом першого проведено антигелікобактерну терапію всім пацієнтам. Ерадикація була успішною у 138 (86,3 %) пацієнтів обох груп, зокрема у I групі з ЦД II типу та ХГ лише у 8 (10,8 %) хворих після проведення АГТ виявлено НР повторно, а у пацієнтів з ХГ II групи – у 14 (16,3 %). На другому етапі хворих обох груп розділено на підгрупи: IA та IIA підгрупи отримували лише базисну терапію, а підгрупи IB та IIB – додатково до базисної терапії отримували магніюм–антистрес та цинктерал. Оскільки пацієнтів було поділено на підгрупи в залежності від додавання до лікування мікроелементів, оцінка результатів лікування розпочато з показників магнію та цинку у сироватці крові.

6.1 Динаміка рівня мікроелементів на фоні лікування

Після лікування виявлено позитивну динаміку рівня мікроелементів, а отримані дані представлені в таблицях 6.1 та 6.2.

Таблиця 6.1

Динаміка рівня магнію в крові пацієнтів I та II групи до та після лікування,
ммоль/л ($M \pm m$)

Пацієнти I та II групи		Середній рівень магнію (ммоль/л)	
		до лікування	після лікування
Група 1 ЦД 2 типу та ХГ n=74	IA n=37	0,31 ± 0,02	0,32 ± 0,04
	IB n=37	0,29 ± 0,09	0,59 ± 0,11*
Група 2 ХГ n=86	IIA n=43	0,61 ± 0,05	0,63 ± 0,02
	IIB n=43	0,59 ± 0,02	0,69 ± 0,03*
Контрольна група n=30		0,71 ± 0,34	

Примітка: * – дані достовірні між підгрупами до та після лікування ($p < 0,05$)

Згідно з даними, представленими в таблиці 6.1, середній рівень магнію після лікування дещо підвищився, але достовірно змінився в підгрупах ІБ та ІІБ. Так, середній рівень даного мікроелементу у ІБ підгрупі пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ був достовірно нижчим до лікування, ніж після терапії і зріс на $0,30 \pm 0,02$ ммоль/л, а в підгрупі ІІБ – на $0,10 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$). Середній рівень магнію у пацієнтів ІА та ІІА підгрупи теж дещо підвищився, хоча й недостовірно – на $0,01 \pm 0,02$ ммоль/л та $0,02 \pm 0,03$ ммоль/л ($p > 0,05$). Отримані результати подано в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Динаміка рівня цинку в крові пацієнтів з розподілом на статі до та після лікування, мкмоль/л ($M \pm m$)

Середній рівень цинку (мкмоль/л)	Рівень цинку до та після лікування (мкмоль/л)								
	Група I ЦД 2 тип + ХГ n=74				Група II ХГ n=86				Контрольна група n=30
	ІА n=37		ІБ n=37		ІІА n=43		ІІБ n=43		
	до	після	до	після	До	Після	До	Після	
	8,51	8,54	8,11	10,54	11,5	11,6	11,4	13,4	16,6
\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
0,04	0,03	0,06	0,08*	0,03	0,04	0,06	0,09*	0,97	

Примітка: * – дані достовірні між підгрупами до та після лікування ($p < 0,05$)

Дані таблиці 6.2 свідчать про позитивну динаміку рівня цинку на фоні терапії у підгрупах ІБ та ІІБ. Так, середній рівень цинку у пацієнтів ІБ та ІІБ підгруп після лікування був достовірно вищим – на $2,43 \pm 0,02$ мкмоль/л та $0,20 \pm 0,03$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$). Що ж стосується показника цинку у пацієнтів ІА та ІІА підгруп, його середній рівень після лікування змінився, але недостовірно, і підвищився на $0,03 \pm 0,01$ мкмоль/л та $0,1 \pm 0,01$ мкмоль/л відповідно ($p > 0,05$).

При оцінці рівнів мікроелементів виявлено достовірну різницю між рівнями до та після лікування у підгрупах ІБ та ІІБ, де додатково до базисної терапії пацієнти приймали препарат магнію–антистрес та цинктерал. Так, рівень магнію та цинку достовірно підвищився у пацієнтів після лікування, але варто зауважити, що рівні мікроелементів були досить знижені у хворих з ЦД 2 типу та ХГ у порівнянні з ІІ групою пацієнтів з ХГ, у яких рівень мікроелементів до лікування був незначно знижений, і практично близький до нижньої межі норми, хоча після лікування виявлено достовірну різницю між показниками магнію та цинку.

6.2 Динаміка показників вуглеводного обміну

Після проведеного комплексного лікування відбулися позитивні зміни і показників вуглеводного обміну у пацієнтів І групи з ЦД 2 типу та ХГ. Дані показники представлені у таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Показники вуглеводного обміну у пацієнтів з І групи з розподілом на підгрупи до та після лікування ($M \pm m$)

Показники вуглеводного обміну до та після лікування	І група (ЦД 2 типу та ХГ) n=74			
	ІА n=37		ІБ n=37	
	До	Після	До	Після
Середній рівень глікемії натще, ммоль/л	8,05±1,19	6,11±0,42*	7,86±1,29	5,12±0,55*
Середній рівень глікемії через 2 год після прийому їжі, ммоль/л	12,07±2,10	8,68±1,12*	11,74±2,43	8,12±1,01*
Глікозильований гемоглобін (HbA1c), %	7,69±0,85	6,51±0,41*	7,35±1,19	5,53±0,78*
Індекс НОМА, од	5,32±1,01	3,12±0,43*	4,96±1,27	3,99±1,12*

Примітка: * – дані достовірні між підгрупами до та після лікування ($p < 0,05$)

Відповідно до даних таблиці 6.3 всі показники вуглеводного обміну після лікування достовірно змінилися. Так, середній рівень глікемії натще достовірно зменшився у наступних підгрупах: ІА та ІБ – на $1,94 \pm 0,77$ ммоль/л та $2,74 \pm 0,74$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$). Середній рівень глікемії через 2 год після навантаження достовірно знизився у пацієнтів підгруп: у підгрупі ІА на $3,39 \pm 0,98$ ммоль/л, а в підгрупі ІБ – на $3,62 \pm 1,42$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Глікозильований гемоглобін – єдиний показник, рівень якого ми визначали через 3 місяці після лікування. Даний параметр достовірно знизився відносно рівня до лікування. Цей показник у ІА підгрупі зменшився після лікування на $1,18 \pm 0,44$ % та в ІБ підгрупі – на $1,82 \pm 0,41$ % ($p < 0,05$).

Показник інсулінорезистентності достовірно знизився після лікування у пацієнтів І групи: в ІА підгрупі на $2,2 \pm 0,58$ Од., а у підгрупі ІБ – на $0,97 \pm 0,15$ Од. ($p < 0,05$).

Параметри вуглеводного обміну у пацієнтів І групи з ЦД 2 типу та ХГ показали статистично достовірне зниження рівня глікемії натще та через 2 год після навантаження, а також глікозильованого гемоглобіну, індексу НОМА. Практично у всіх пацієнтів, крім фактичного зниження, дані показники досягли цільового рівня. Оскільки середні показники вуглеводного обміну у пацієнтів ІІ групи з ХГ були в межах норми, знайти достовірну різницю між ними до і після лікування не вдалося.

6.3 Динаміка показників гастроінтестинальних гормонів на фоні комплексного лікування

Наступними показниками, які вивчалися в динаміці на фоні лікування, були рівні ГПГ, оскільки відповідно до даних мультифакторного регресійного аналізу вони достовірно залежали від рівня мікроелементів, наявності НР та гіперглікемії. Дані щодо динаміки показників гастрину на фоні терапії представлені в таблиці 6.4 з розподілом на підгрупи залежно від лікування.

Динаміка рівня гастрину в пацієнтів з розподілом на підгрупи до та після лікування, пг/мл ($M \pm m$)

Пацієнти з розподілом на підгрупи до та після лікування			Сироватковий рівень гастрину, пг/мл
І група пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ n=74	ІА n=37	До	118,19 ± 3,6
		Після	110,2 ± 1,9 [^]
	ІБ n=37	До	117,9 ± 3,1
		Після	104,2 ± 1,9 [^]
ІІ група пацієнтів з ХГ n=86	ІІА n=43	До	107,9 ± 2,9
		Після	95,1 ± 2,6 [^]
	ІІБ n=43	До	108,1 ± 3,1
		Після	97,8 ± 2,7 [^]
Контрольна група n=30			72,4 ± 3,4

Примітки: * – дані достовірні між підгрупами до та після лікування ($p < 0,05$)

[^] – дані достовірні між підгрупами до та після лікування ($p < 0,01$)

Аналіз даних таблиці 6.4 показує позитивну динаміку сироваткового рівня гастрину після базисного лікування із застосуванням пантопрозолу в усіх підгрупах, та з додаванням магніюм–антистрес і препарату цинктерал у підгрупах ІБ та ІІБ. Так, порівнюючи ІА та ІБ підгрупи до та після лікування отримано наступні дані: середній рівень гастрину зменшився на $7,99 \pm 1,7$ пг/мл у ІА підгрупі та на $13,7 \pm 1,2$ пг/мл у ІБ підгрупі. Тобто, у пацієнтів ІБ підгрупи на фоні комплексної терапії рівень гастрину достовірно знизився ($p < 0,05$), те саме стосується пацієнтів з ІА підгрупи, де спостерігалось достовірне зниження рівня гастрину.

Продовжуючи аналіз даних у ІІА та ІІБ підгрупах до та після лікування, отримано наступні дані: середній рівень гастрину знизився на $12,8 \pm 0,3$ пг/мл в ІІА підгрупі та на $10,3 \pm 0,4$ пг/мл у ІІБ підгрупі. Тобто, в обох підгрупах

спостерігалася достовірна різниця між рівнем гастрину до та після лікування, при цьому у підгрупі ІБ результати було дещо кращі. ($p < 0,05$)

Достовірну різницю було виявлено у пацієнтів відносно рівня гастрину у сироватці крові до та після лікування. На фоні комплексної терапії з застосуванням ІПП та додаванням магнію–антистресу та цинктералу у них достовірно знижувався рівень гастрину уже протягом першого місяця лікування. Ці зміни відбувалися як у хворих ЦД 2 типу та ХГ, так і у пацієнтів з ХГ. Щодо лікування базисною терапією з ІПП, виявлено достовірну позитивну динаміку середнього рівня гастрину в даних підгрупах.

При порівнянні показників підгруп ІА та ІБ до та після лікування отримано наступні результати: середній рівень греліну підвищився на $6,226 \pm 1,01$ нг/мл у ІА підгрупі, а у пацієнтів ІБ підгрупи – на $73,554 \pm 0,61$ нг/мл. Тобто, у пацієнтів ІБ підгрупи на фоні комплексної терапії з додаванням мікроелементів, рівень греліну достовірно підвищився ($p < 0,05$), а у пацієнтів ІА підгрупи достовірних змін рівня греліну після лікування не виявлено. Оскільки згідно з даними регресійного аналізу у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ на рівень греліну достовірно впливали такі фактори, як глікемія, магній, цинк та інсулін, після комплексного лікування вони позитивно змінилися ($p < 0,05$). Отримані результати подаємо в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Динаміка рівню греліну в пацієнтів з розподілом на підгрупи до та після лікування, нг/мл ($M \pm m$)

Пацієнти з розподілом на підгрупи до та після лікування			Сироватковий рівень греліну, нг/мл
І група пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ n=74	ІА n=37	До	$164,094 \pm 5,23$
		Після	$170,320 \pm 6,24$
	ІБ n=37	До	$109,770 \pm 5,64$
		Після	$183,324 \pm 6,25^{\wedge}$

II група пацієнтів з ХГ n=86	IIА n=43	до	296,324 ± 3,69
		після	317,214 ± 3,24 [^]
	IIБ n=43	до	288,689 ± 4,02
		після	325,246 ± 3,59 [^]
Контрольна група n=30			365,657 ± 6,51

Примітка: [^] – дані достовірні між підгрупами до та після лікування (p<0,01)

Продовжуючи аналіз даних у IIА та IIБ підгрупах до та після лікування, ми отримали наступні дані: середній рівень греліну підвищився на $20,89 \pm 0,45$ нг/мл у IIА підгрупі, а у пацієнтів IIБ підгрупи – на $36,557 \pm 0,43$ нг/мл. Тобто, у пацієнтів обох підгруп виявлено достовірне підвищення рівня греліну на фоні комплексної терапії, що можна пояснити ерадикацією НР та зниженням рівня гастрину, які є прогностичними факторами щодо рівня греліну у пацієнтів з ХГ. (p<0,05) Відносно рівня греліну достовірну різницю теж виявлено у пацієнтів до та після лікування. На фоні комплексної терапії у них достовірно підвищувався рівень греліну вже протягом першого місяця лікування; дані зміни відбувалися як у обстежених хворих з ЦД 2 типу та ХГ, так і у пацієнтів з ХГ. Проводилася оцінка рівня соматостатину в сироватці крові до та після лікування у обстежених пацієнтів обох груп з урахуванням додаткових препаратів – магнікум–антистрес та цинктерал до базисного лікування. Дані представлені в таблиці 6.6.

Таблиця 6.6

Динаміка рівня соматостатину в пацієнтів з розподілом на підгрупи до та після лікування, пг/мл (M±m)

Пацієнти з розподілом на підгрупи до та після лікування		Сироватковий рівень соматостатину, пг/мл	
I група пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ n=74	IA n=37	До	0,222 ± 0,011
		Після	0,276 ± 0,018
	IB n=37	До	0,239 ± 0,014

		Після	$0,328 \pm 0,021^{\wedge}$
II група пацієнтів з ХГ n=86	IIА n=43	до	$0,666 \pm 0,021$
		після	$0,534 \pm 0,012^{\wedge}$
	IIБ n=43	до	$0,658 \pm 0,031$
		після	$0,501 \pm 0,013^{\wedge}$
Контрольна група n=30			$0,452 \pm 0,015$

Примітки: * – дані достовірні між підгрупами до та після лікування ($p < 0,05$)

\wedge – дані достовірні між підгрупами до та після лікування ($p < 0,01$)

Аналізуючи дані таблиці 6.6, ми встановили позитивну динаміку сироваткового рівня соматостатину після лікування. Так, порівнюючи IA та IB підгрупи до та після лікування, нами отримано наступні дані: середній рівень соматостатину підвищився на $0,054 \pm 0,007$ пг/мл у IA підгрупі, а у пацієнтів IB підгрупи – на $0,089 \pm 0,007$ пг/мл. Тобто, у пацієнтів IB підгрупи на фоні комплексної терапії рівень соматостатину достовірно підвищився ($p < 0,05$), а у пацієнтів IA підгрупи достовірних змін рівня соматостатину після лікування не виявлено. Такі зміни рівня соматостатину у хворих з ЦД 2 типу та ХГ пояснюються тим, що даний показник достовірно залежить від рівня магнію, цинку, глікемії та інсуліну. Саме тому виявлено позитивну динаміку в обох групах, але достовірні зміни – лише у підгрупі IB ($p < 0,05$).

Порівнюючи наступні підгрупи IIА та IIБ до та після лікування, ми отримали такі результати: середній рівень соматостатину знизився на $0,132 \pm 0,009$ пг/мл у IIА підгрупі, а у пацієнтів IIБ підгрупи – на $0,157 \pm 0,018$ пг/мл. Тобто, у пацієнтів II групи на фоні комплексної терапії рівень соматостатину достовірно знизився в обох підгрупах, оскільки єдиним фактором, що впливає на рівень соматостатину у пацієнтів з ХГ є рівень гастрину, який знизився після лікування комплексною терапією із застосуванням ІПП та в результаті ерадикації НР ($p < 0,05$).

Середній рівень соматостатину, на відміну від греліну та гастрину, змінювався у протилежні сторони, залежно від наявності ЦД: так, він був нижчим у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ і вищим від нормального рівня у пацієнтів з ХГ.

6.4 Динаміка показників кислотоутворюючої функції шлунку на фоні диференційованої терапії

Беручи до уваги той факт, що рівні ГІГ є прогностичними факторами, які достовірно впливають на КУФ шлунку, наступним параметром, який оцінювався в динаміці, була рН-метрія до та після лікування. Отримані результати представлені в таблиці 6.7.

Таблиця 6.7

Результати рН-метрії у пацієнтів з розподілом на підгрупи до та після лікування

Показники КУФ до та після лікування		ІА n=37	ІБ n=37	ІА n=43	ІБ n=43
ФІ рН2 (рН=2,3-3,5)	До	0	0	0	0
	Після	1 (2,7 %)	2 (5,4 %)	0	0
ФІ рН3 (рН=1,6-2,2)	До	3 (8,1 %)	4 (10,8 %)	7 (16,3 %)	6 (13,9 %)
	Після	17 (45,9 %)*	14 (37,8 %)*	13 (30,2 %)	14 (32,6%)*
ФІ рН4 (рН=1,3-1,5)	До	14 (37,8 %)	14 (37,8 %)	23 (53,5 %)	23 (53,5 %)
	Після	16 (43,2 %)	18 (48,6 %)	26 (60,5 %)	23 (53,5%)
ФІ рН5 (рН=0,9-1,2)	До	20 (54,1 %)	19 (51,4%)	13 (30,2 %)	14 (32,6 %)
	Після	4 (10,8 %)*	2 (5,4 %)*	5 (11,6 %)*	5 (11,6%)*

Примітка: * – дані достовірні між підгрупами до та після лікування (p<0,05)

На фоні комплексної терапії із застосування ІПП виявлено достовірну різницю у показниках КУФ шлунку в усіх підгрупах. Так, у пацієнтів підгруп ІБ та ІПБ, яким до основної схеми лікування, що включала і ІПП, додано магніюм–антистрес та цинктерал, виявлено достовірну різницю між показниками КУФ до та після лікування і, відповідно, у хворих з підгруп ІА та ІАА, які отримували базисну терапію з ІПП, теж отримано достовірну позитивну динаміку.

Так, у I групі хворих з ЦД 2 типу та ХГ кількість пацієнтів з вираженою гіперацидністю зменшилася в обох підгрупах: так, в ІА підгрупі – на 43,3 %, а в ІБ – на 46,0 % ($p < 0,05$). У II групі позитивну динаміку на фоні лікування отримано в обох підгрупах пацієнтів з ХГ. Тобто, кількість пацієнтів з вираженою гіперацидністю зменшилася в обох підгрупах, а саме в ІАА – на 18,6 %, а в ІПБ – на 21,0 % ($p < 0,05$).

Відносно пацієнтів з помірною гіперацидністю спостерігалось збільшення її частоти в обох підгрупах за рахунок переходу пацієнтів від вираженої гіперацидності до помірної, тобто динаміка даного показника на фоні лікування ІПП позитивна. Так, в ІА підгрупі кількість пацієнтів з помірною гіперацидністю збільшилась на 5,4 %, а у ІБ підгрупі – на 10,8 %. Що ж стосується II групи, кількість пацієнтів з помірною гіперацидністю зменшилась в підгрупі ІАА на 7,0 %, а в ІПБ залишилась незмінною.

Беручи до уваги застосування комплексної терапії з включенням ІПП, можна стверджувати, що позитивна динаміка від лікування спостерігалась в усіх підгрупах пацієнтів щодо показника КУФ шлунку. При цьому варто відмітити, що у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ спостерігалися дещо кращі результати ніж у пацієнтів, що додатково до базисної терапії приймали і препарати магніюм–антистрес та цинктерал, оскільки у даних хворих показник КУФ шлунку залежав не тільки від сироваткового рівня гастрину та НР, а й від рівня греліну та соматостатину, які покращилися у зв'язку з позитивною динамікою рівня мікроелементів, глікемії та інсуліну.

В результаті лікування у частини хворих спостерігалась нормаацидність шлунку, тобто даний параметр збільшився в ІА підгрупі на 37,8 %, в ІБ підгрупі –

на 27,0 %, у ПА – 13,9 % та в ІБ підгрупі – 18,7 %. Таку ж закономірність виявлено у зв'язку з переходом частини пацієнтів з помірної гіперацидності до нормоацидності.

6.5 Динаміка змін слизової оболонки шлунку на фоні комплексної терапії

Динаміка показників СОШ після проведеного лікування в обох групах пацієнтів була позитивною, оскільки до складу комплексної терапії входили препарати ІПП та вісмуту субцитрат. Так, кількість пацієнтів з ерозивною гастропатією зменшилася з 55,5 % у І групі до 18,6 % у ІА підгрупі, до 21,6 % – у ІБ підгрупі, до 13,9 % – у ПА підгрупі і до 9,3 % – у ІБ підгрупі. У зв'язку з цими позитивними змінами відбулося зростання кількості пацієнтів з еритематозною гастропатією. Тобто, беручи до уваги перш за все комплексне лікування із застосуванням ІПП та вісмуту субцитрату, черговість динаміки різних показників, можна стверджувати, що покращення рівня мікроелементів призвело до позитивних змін рівня ГГ, які, в свою чергу, вплинули на КУФ, особливо у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХГ, у яких ці фактори мали значний вплив. Отримані результати подаємо в таблиці 6.8.

Таблиця 6.8

Динаміка ураження слизової оболонки шлунку при ФЕГДС після лікування (%)

Тип гастропатії виявлений при ФЕГДС	ІА n=37	ІБ n=37	ПА n=43	ІБ n=43
Еритематозна гастропатія	25 (67,6%)	29 (78,4%)	35 (81,4%)	38 (88,4%)
Ерозивна гастропатія	7 (18,9%)	8 (21,6%)	6 (13,9%)	4 (9,3%)
Ерозивно-папульозна гастропатія	2 (6,0%)	0	1 (2,3%)	1 (2,3%)
Ерозивно-геморагічна гастропатія	1 (%)	0	1 (2,3%)	0

При проведенні ФЕГДС зменшилася частота виявлення ДГР у обстежених хворих з ЦД 2 типу та ХГ і у пацієнтів з ХГ: так, частота рефлюкс-гастриту зменшилася на 15,1% у I групі з ЦД 2 типу та ХГ, та на 10,4 % – у хворих II групи з ХГ після курсу комбінованої терапії, тобто покращення стану достовірно виявлено в обох групах. Отримані результати подаємо в таблиці 6.9.

Таблиця 6.9

Частота дуодено-гастрального рефлюксу до та після лікування по даним ФЕГДС (%)

	Рефлюкс-гастрит	
	До лікування	Після лікування
I група ЦД 2 тип та ХГ n= 74	23 (31,1 %)	11 (14,9 %)*
II група ХГ n= 86	19 (22,1 %)	10 (11,6 %)*

Примітка: * – дані достовірні до та після лікування ($p < 0,05$)

Варто відмітити, що на фоні диференційованої терапії виявлено зменшення частоти ДГР у пацієнтів обох груп і, відповідно, видимі прояви запального процесу при ФЕГДС значно зменшилися.

6.6 Динаміка клінічних проявів захворювань на фоні комплексної терапії

Відповідно до змін інструментальних та лабораторних показників виявлено позитивну динаміку і в показниках клінічних проявів з боку органів ШКТ. Так, відповідно до даних, представлених у таблиці 6.10, після лікування отримано наступні зміни показників клінічних проявів з боку органів ШКТ з розподілом на підгрупи.

Клінічні прояви з боку органів шлунково-кишкового тракту у пацієнтів до та після лікування з розподілом на підгрупи (%)

Групи/підгрупи		Клінічні прояви									
		Відрижка кислим		Печія		Нудота		Важкість в Епігастрії		Біль в Епігастрії	
		До	після	До	Після	до	після	до	Після	До	Після
I група ЦД+ХГ n=66	IA n=37	81,1	16,2*	91,9	10,8*	94,6	13,5*	70,3	18,9*	29,7	2,7*
	IB n=37	81,1	13,5*	91,9	8,1*	81,1	13,5*	81,1	16,2*	56,8	0*
II група ХГ n=74	IIA n=43	79,1	2,7*	88,4	9,3*	95,3	5,4*	79,1	9,3*	44,2	0*
	IIБ n=43	83,7	2,7*	100,0	8,1*	100,0	5,4*	83,7	11,6*	51,2	0,0*

Примітка: * – дані достовірні між підгрупами до та після лікування ($p < 0,05$)

Аналізуючи, дані, представлені в таблиці 6.10 щодо динаміки клінічних проявів з боку органів ШКТ у пацієнтів до та після комплексного лікування з використанням пантопразолу, вісмуту субцитрату, ітоприду гідрохлориду, можемо констатувати: у пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ спостерігалася достовірно позитивна динаміка. При цьому у підгрупі IA частота наступних симптомів зменшилася: відрижка кислим – на 64,9 %, печія – на 81,1 %, нудота – на 81,1 %, важкість в епігастрії – на 51,4 % та біль в епігастрії – на 27 %. Що ж стосується підгрупи IB, то тут теж спостерігалася позитивна динаміка частоти виявлення клінічних проявів ураження ШКТ, а саме: відрижка кислим зменшилася на 67,6 %, печія – на 83,8 %, нудота – на 67,6 %, важкість в епігастрії – на 64,9 % та біль в епігастрії – на 56,8 %. Зазначимо, що всі зміни частоти клінічних проявів з боку ШКТ є достовірними ($p < 0,05$). Крім того, виявлено дещо кращі зміни частоти клінічних проявів у пацієнтів з підгрупи IB, які додатково до комплексної терапії приймали препарати мікроелементів.

У хворих II групи з ХГ спостерігалася достовірно позитивна динаміка. Так, у підгрупі ІА частота наступних симптомів зменшилася: відрижка кислим – на 79,6 %, печія – на 79,1 %, нудота – на 89,9 %, важкість в епігастрії – на 69,8 % та біль в епігастрії – на 44,2 %. У підгрупі ІБ теж спостерігалася позитивна динаміка частоти виявлення клінічних проявів ураження ШКТ, а саме: відрижка кислим зменшилася на 81,0 %, печія – на 91,9 %, нудота – на 94,6 %, важкість в епігастрії – на 72,1 % та біль в епігастрії – на 51,2 %. Отже, всі зміни частоти клінічних проявів з боку ШКТ є достовірними ($p < 0,05$).

Аналізуючи клінічні прояви з боку ШКТ, на які скаржилися пацієнти з I та II групи до та після лікування, можна дійти висновку, що всі підгрупи пацієнтів, які проходили основний курс лікування, що включав ІПП, вісмуту субцитрат, ітоприду гідрохлорид, мали достовірно позитивні зміни показників. Крім цього, пацієнти з I групи з ЦД 2 типу та ХГ, що додатково до базисної терапії приймали магніюм–антистрес та цинкретал (підгрупа ІБ) мали дещо вираженіші зміни у порівнянні з ІА підгрупою, хоча достовірну позитивну динаміку клінічних проявів з боку ШКТ виявлено в усіх пацієнтів, незалежно від підгрупи.

6.7 Динаміка показників психоемоційного стану пацієнтів та параметрів якості життя на фоні проведеної терапії

Аналіз опитувальників, на які відповідали пацієнти I групи ЦД 2 типу з ХГ ($n=74$) та II групи з ХГ ($n=86$) щодо рівню психологічного стресу PSM-25 до та після лікування, показав наступні результати з розподілом на статі: після лікування із застосуванням препаратів магніюм–антистрес та цинкретал достовірно знизився рівень стресу в пацієнтів чоловічої статі з підгруп ІБ, ІБ та дещо зменшився у пацієнтів з підгруп ІА та ІА. Так, частота виявлення низького рівня стресу збільшилася з 0 до 8,1 % в ІА підгрупі, до 45,5 % – в ІБ підгрупі, частота середнього рівня стресу на фоні лікування з 22,6 % зменшилась до 21,6 % у ІА підгрупі, та збільшилася в ІБ підгрупі за рахунок переходу пацієнтів з високого рівня стресу до середнього; високий рівень стресу зменшився з 77,4 до 70,3 % у ІА підгрупі та до 22,5 % – у ІБ підгрупі. Схожа динаміка спостерігалася і

В II групі, де кращі результати щодо показників стресу виявлено у пацієнтів ІБ підгрупи, які додатково до базового лікування приймали магікум антистрес та цинктерал. Так, частота виявлення низького рівня стресу збільшилася з 8,7 % до 11,6 % в ПА підгрупі, до 46,5 % – в ПБ підгрупі; частота середнього рівня стресу на фоні лікування з 30,4 % збільшилась до 34,9 % у ПА підгрупі і зменшилась в ПБ підгрупі за рахунок переходу пацієнтів з високого рівня стресу до середнього; високий рівень стресу зменшився з 60,9 % до 53,5 % у ПА підгрупі та до 23,3 % – у ПБ підгрупі.

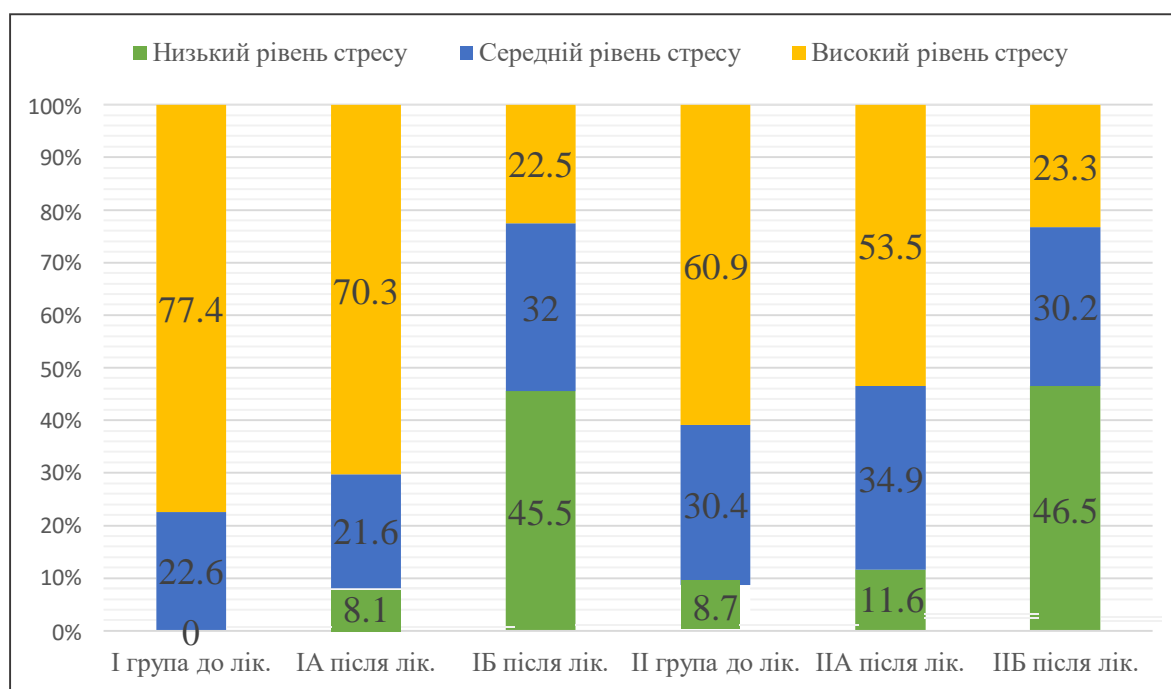


Рис. 6.1 Рівень стресу у пацієнтів I та II групи чоловічої статі після лікування (%)

У хворих жіночої статі отримано наступні результати: після лікування з застосуванням препаратів магнікум–антистрес та цинктерал достовірно знизився рівень стресу у пацієток підгруп ІБ та ПБ, при цьому рівень стресу дещо зменшився і у пацієток підгруп ІА та ІІА. Так, частота виявлення низького рівня стресу збільшилася з 7 % до 16,3 % в ІА підгрупі, до 64,9 % – в ІБ підгрупі; частота середнього рівня стресу на фоні лікування з 48,8 % зменшилась до 45,9 % у ІА підгрупі, до 24,3 % – в ІБ підгрупі; високий рівень стресу зменшився з 44,2 % до 37,8 % у ІА підгрупі та до 10,8 % – у ІБ підгрупі. Схожа динаміка

спостерігалася і в II групі, де кращі результати щодо показників стресу виявлено у пацієток ІБ підгрупи, які додатково до базового лікування приймали магніюм–антистрес та цинктерал. Так, частота виявлення низького рівня стресу збільшилася з 15 % до 27,9 % в ІА підгрупі, до 68,1 % – в ІБ підгрупі; частота середнього рівня стресу на фоні лікування з 55 % зменшилась до 46,5 % у ІА підгрупі, і до 22,6 % – в ІБ підгрупі за рахунок переходу пацієнтів з високого рівня стресу до середнього; високий рівень стресу зменшився з 30 % до 25,6 % у ІА підгрупі та до 9,3 % – у ІБ підгрупі.

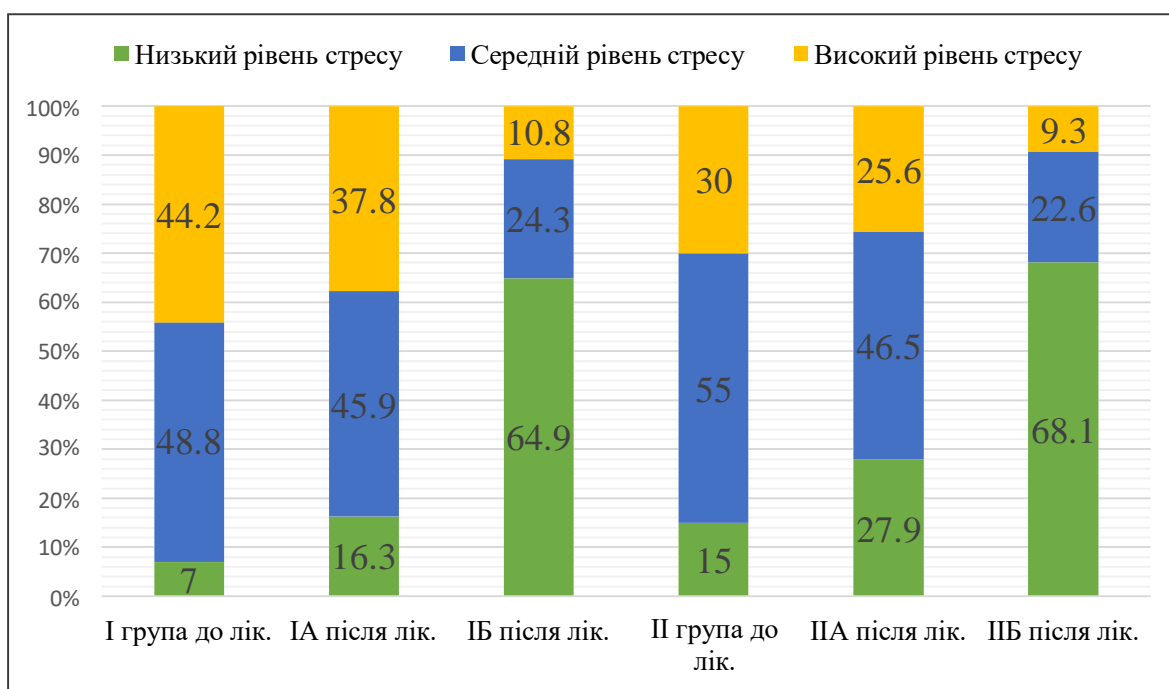


Рис. 6.2. Рівень стресу у пацієнтів I та II групи жіночої статі після лікування (%)

При аналізі опитувальників I групи пацієнтів з ЦД 2 типу і ХГ та хворих з II групи з ХГ нами отримано наступні результати з розподілом на статі: покращення стану пацієнтів, зокрема, пацієнтів чоловічої статі після лікування з застосуванням препаратів магніюм–антистрес та цинктерал, тобто достовірно знизилася кількість пацієнтів з низьким рівнем стресостійкості. Так, частота виявлення низького рівня стресостійкості зменшилась з 80,6 % до 40,5 % в ІА підгрупі, до 5,8 % – в ІБ підгрупі; частота порогової стресостійкості на фоні лікування з 19,4 % збільшилась до 40,6 % у ІА підгрупі, і до 29,7 % – в ІБ підгрупі; високий рівень стресостійкості збільшився з 0 до 18,9 % у ІА підгрупі та

до 64,5 % – в ІБ підгрупі. Схожа динаміка спостерігалася і в ІІ групі, де кращі результати щодо показників стресу виявлено у пацієнтів ІБ підгрупи, які додатково до базового лікування приймали магнікум–антистрес та цинктерал. Так, частота виявлення низького рівня стресостійкості зменшилась з 78,3 % до 27,9 % в ІІА підгрупі, до 16,3 % – в ІІБ підгрупі; частота порогової стресостійкості на фоні лікування з 21,7 % збільшилась до 44,2 % у ІІА підгрупі, і до 25,6 % – в ІІБ підгрупі; високий рівень стресостійкості збільшився з 0 до 27,9 % у ІІА підгрупі та до 58,1 % – у ІІБ підгрупі.

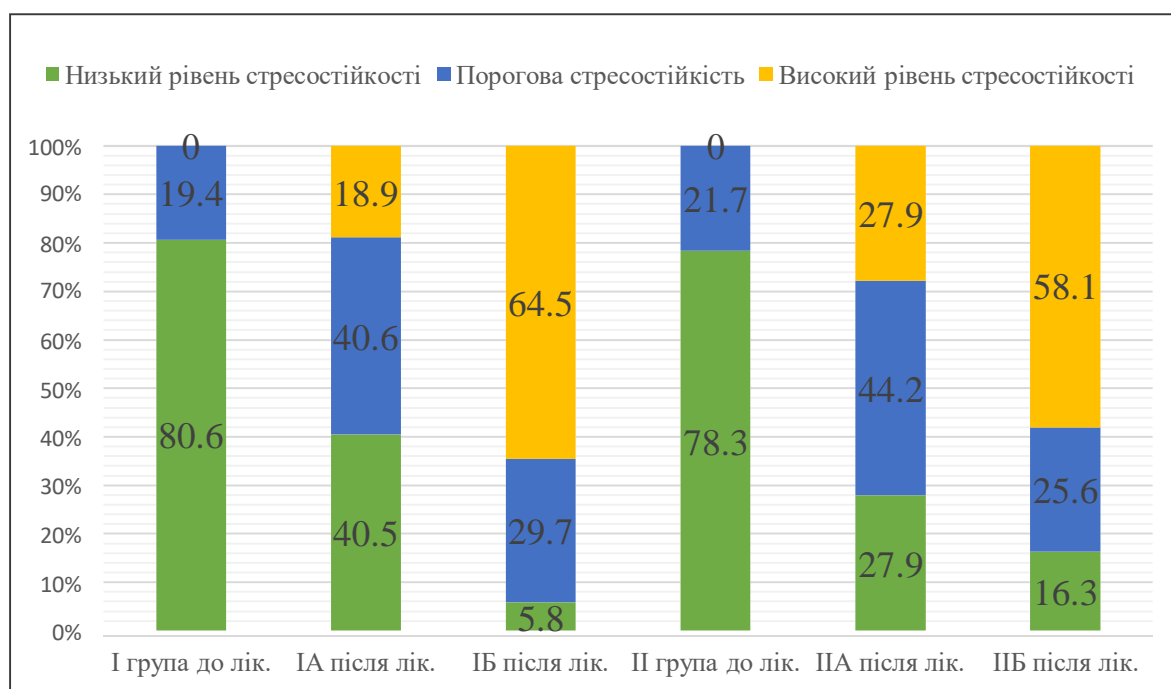


Рис. 6.3. Рівень стресостійкості у пацієнтів І та ІІ групи чоловічої статі після лікування (%)

У пацієнтів жіночої статі після пройденого лікування із застосуванням препаратів магнікум–антистрес та цинктерал достовірно знизилася кількість осіб з низьким рівнем стресостійкості. Так, частота виявлення низького рівня стресостійкості зменшилась з 39,5 % до 27,2 % в ІА підгрупі, до 2,7 % – в ІБ підгрупі; частота порогової стресостійкості на фоні лікування з 60,5 % зменшилась до 32,3 % у ІА підгрупі, і до 32,4 % – в ІБ підгрупі; високий рівень стресостійкості збільшився з 0 до 40,5 % у ІА підгрупі та до 64,9 % – у ІБ підгрупі. Схожа динаміка спостерігалася і в ІІ групі, де кращі результати щодо

показників стресу виявлено у пацієнтів ІБ підгрупи, які додатково до базового лікування приймали магнікум–антистрес та цинктерал. Так, частота виявлення низького рівня стресостійкості зменшилась з 52,5 % до 27,9 % в ПА підгрупі до 4,7 % в ІБ підгрупі; частота порогової стресостійкості на фоні лікування з 47,5 % зменшилась до 32,6 % у ПА підгрупі, і до 37,2 % – в ІБ підгрупі; високий рівень стресостійкості збільшився з 0 до 39,5 % у ПА підгрупі та до 58,1 % – у ІБ підгрупі.

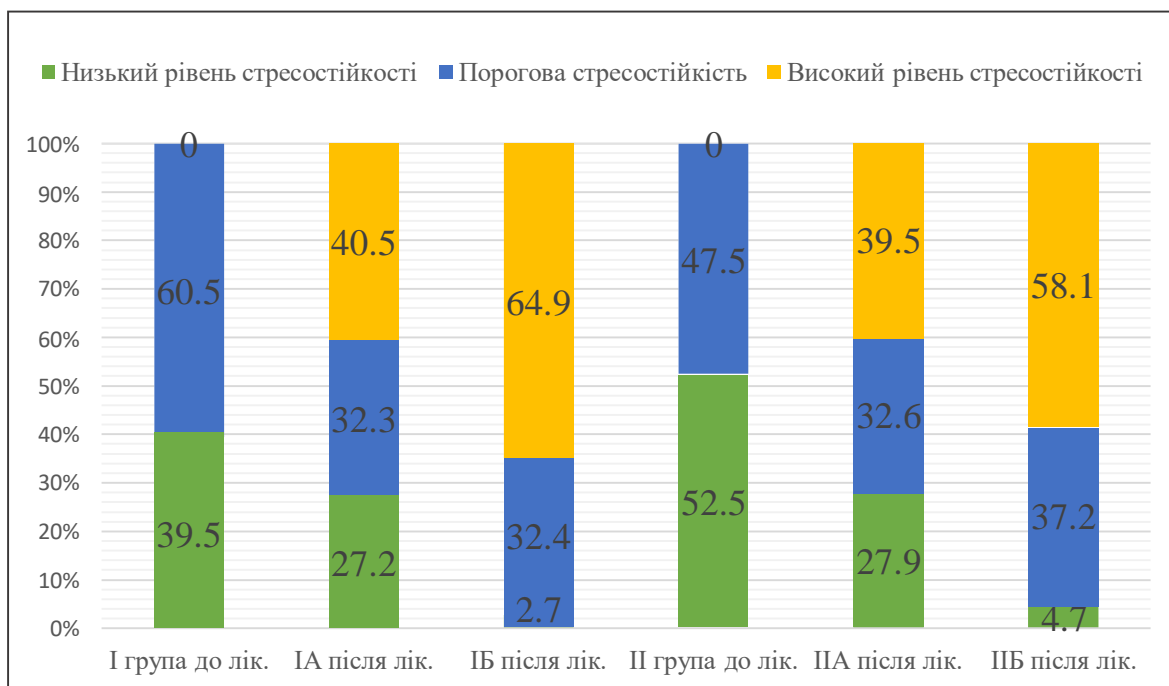


Рис. 6.4. Рівень стресостійкості у пацієнтів I та II групи жіночої статі після лікування (%)

Для оцінки якості життя пацієнтів I та II груп усі вони заповнювали опитувальник SF-36, після аналізу якого виведено основні параметри фізичного та психічного здоров'я пацієнтів. Отримано показники психологічного компоненту здоров'я, які після проведеного курсу лікування покращились, а саме: у пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ виявлено показник психологічного здоров'я – $32 \pm 2,6$, який дещо покращився до $39 \pm 3,4$; рольове емоційне функціонування до лікування було $10 \pm 3,4$, а після лікування – $21 \pm 2,1$; соціальне функціонування – $43 \pm 3,1$ до лікування, а після лікування даний показник теж проявив позитивну динаміку – $50 \pm 1,6$; життєздатність – $23 \pm 1,5$ до лікування, після лікування – $31 \pm$

2,3, що свідчить про позитивну динаміку впливу лікування на показники психологічного компоненту здоров'я у хворих на ХГ та ЦД 2 типу ($p < 0,05$).

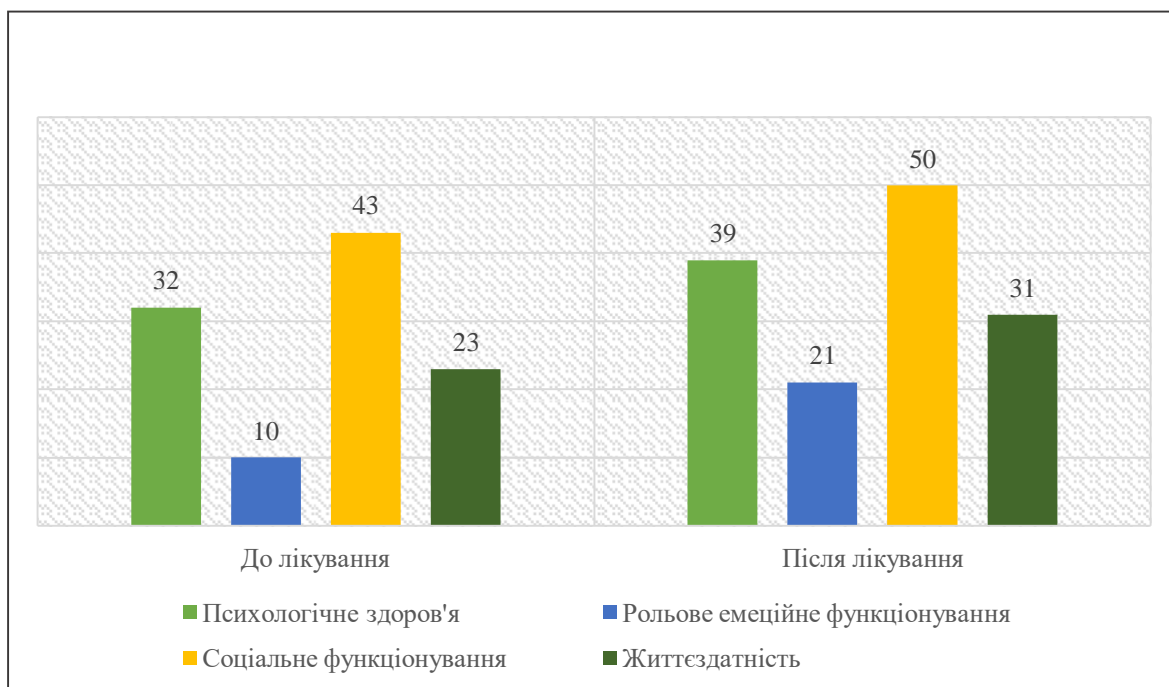


Рис. 6.5. Психологічний компонент здоров'я у пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ згідно опитувальника SF-36 до та після лікування

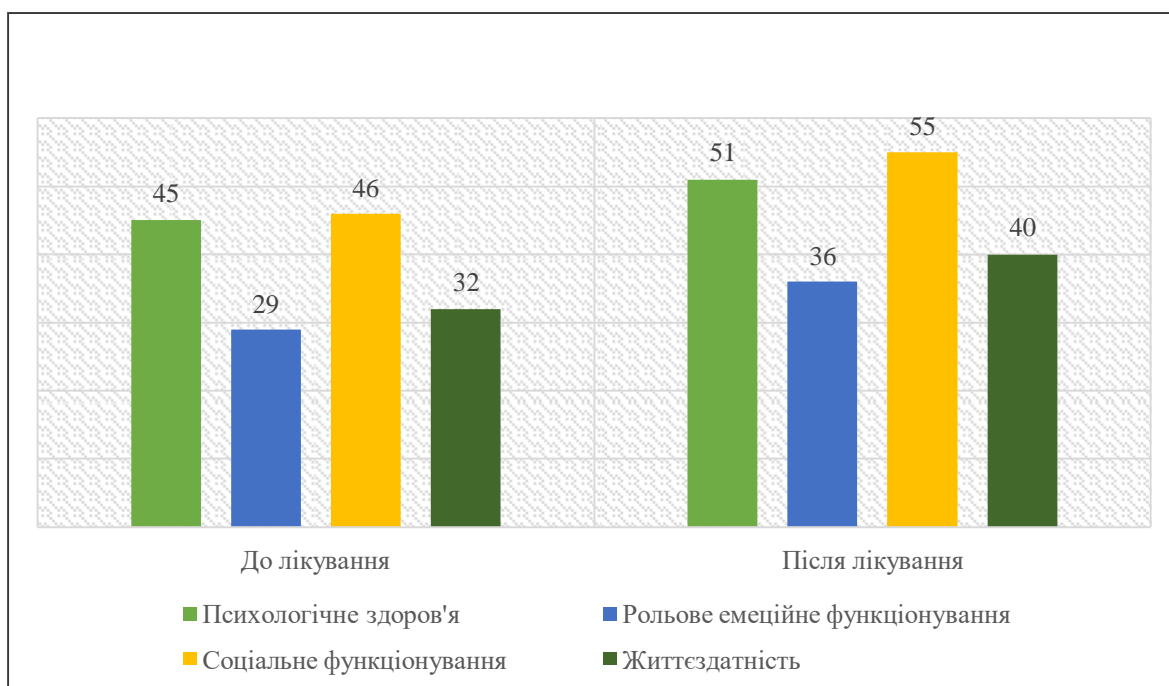


Рис. 6.6. Психологічний компонент здоров'я у пацієнтів II групи з ХГ згідно опитувальника SF-36

У пацієнтів II групи з ХГ показники психологічного компоненту здоров'я були наступними: показник психологічного здоров'я до лікування – $45 \pm 1,9$ та 51

$\pm 2,3$ після лікування; рольове емоційне функціонування станом до лікування склало $29 \pm 2,5$, а після лікування – $36 \pm 1,6$; соціальне функціонування до лікування було $46 \pm 2,8$, а після лікування – $55 \pm 2,5$; життєздатність до лікування – $32 \pm 2,7$, а після лікування – $40 \pm 2,4$, що свідчить про позитивну динаміку впливу лікування на показники психологічного компоненту здоров'я у пацієнтів з ХГ ($p < 0,05$).

У пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ отримано наступні показники фізичного компоненту здоров'я: показник загального стану здоров'я – $30 \pm 3,8$ до лікування і $41 \pm 2,1$ після лікування; больовий фактор – $40 \pm 2,1$ до лікування та $52 \pm 2,6$ після лікування; рольове фізичне функціонування до лікування склало $25 \pm 2,4$, а після лікування – $34 \pm 2,4$; фізичне функціонування до лікування було $38 \pm 1,9$, а після лікування – $46 \pm 2,7$, що свідчить про позитивну динаміку впливу лікування на показники фізичного компоненту здоров'я у пацієнтів з ХГ і ЦД 2 типу ($p < 0,05$).

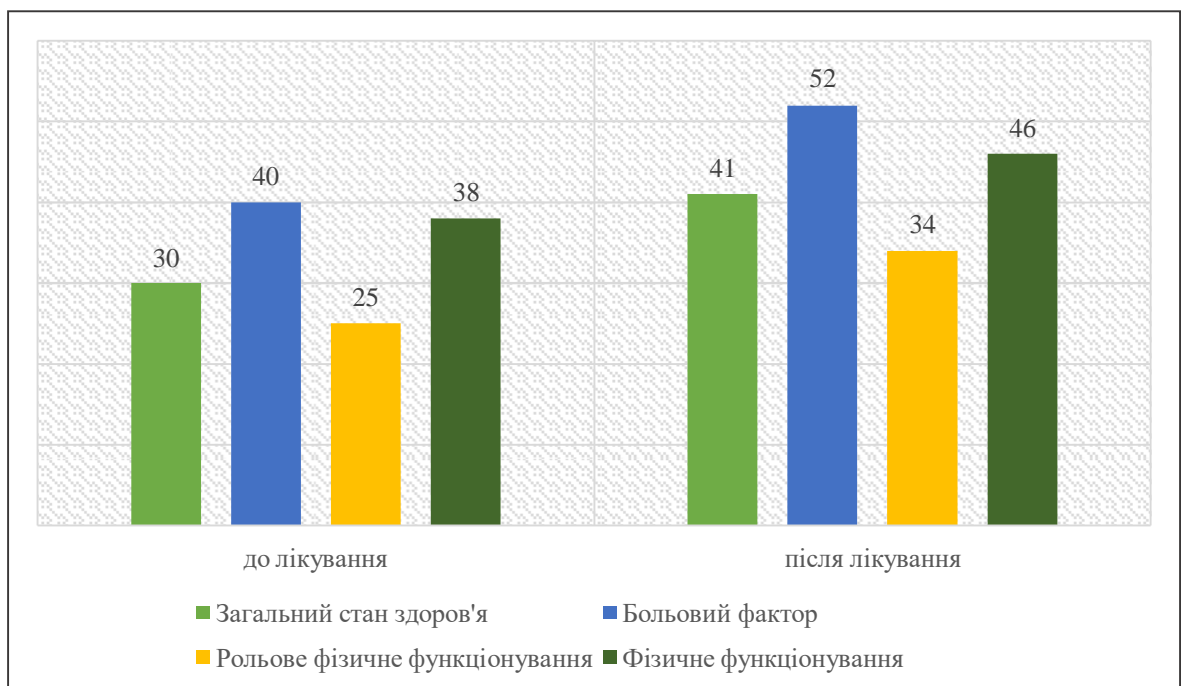


Рис 6.7. Фізичний компонент здоров'я у пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ згідно опитувальника SF-36

У пацієнтів II групи з ХГ отримано наступні показники фізичного компоненту здоров'я: показник загального стану здоров'я до лікування склав 34

$\pm 1,6$, а після лікування покращився – $43 \pm 2,4$; больовий фактор до лікування – $45 \pm 1,1$, а після лікування – $52 \pm 2,7$; рольове фізичне функціонування – $29 \pm 3,4$ до лікування та $36 \pm 1,9$ після лікування; фізичне функціонування – $43 \pm 3,9$ до лікування та $51 \pm 3,2$ після лікування, що свідчить про позитивну динаміку впливу лікування на показники фізичного компоненту здоров'я у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ ($p < 0,05$).

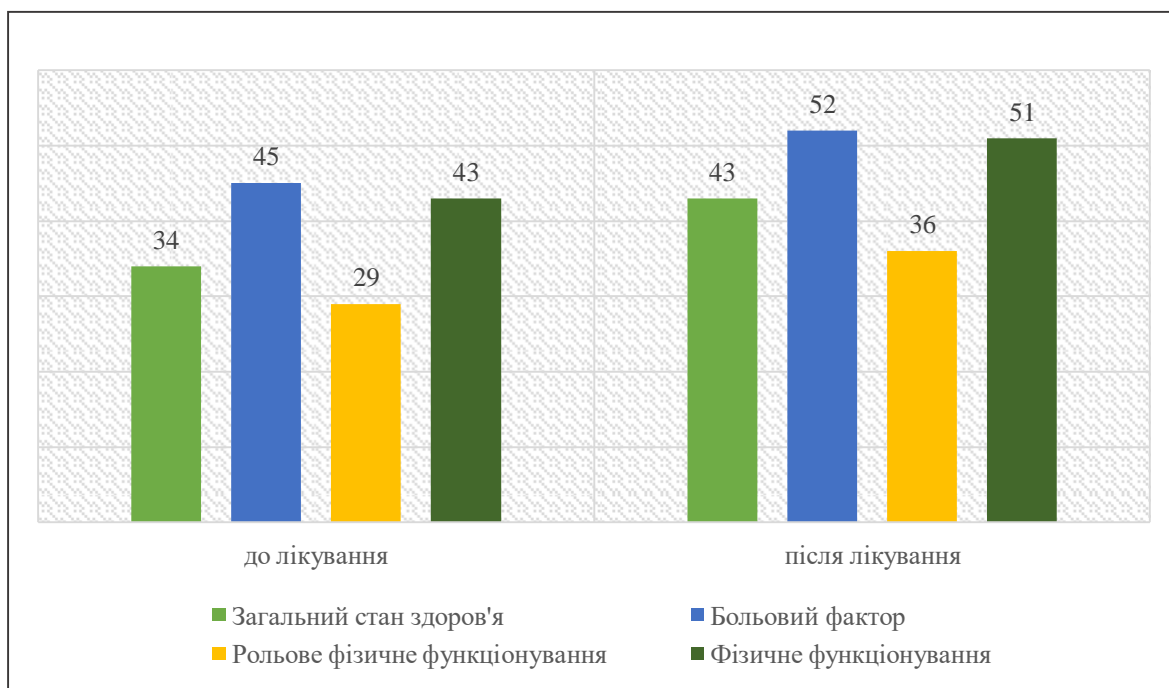


Рис 6.8. Фізичний компонент здоров'я у пацієнтів II групи з ХГ згідно опитувальника SF-36

Отже, згідно з отриманими показниками якості життя та психоемоційних порушень на фоні комплексного лікування нами виявлено статистично достовірне покращення рівня даних показників як у пацієнтів I групи з ЦД 2 типу та ХГ, так і у хворих з ХГ. При цьому достовірно кращу динаміку результатів після лікування отримано у пацієнтів ІБ та ІІБ підгрупи, оскільки додатково до базової терапії дані пацієнти приймали препарати цинктерал та магнікум–антистрес, що вкотре підтверджує отримані нами дані про вплив цих мікроелементів на рівень стресу та стресостійкості.

Узагальнюючи результати, отримані під час проведення дисертаційного дослідження, нами виявлено, що при лікуванні пацієнтів комплексною терапією,

яка впливає на всі ланки патогенезу ХГ, як окремого захворювання, так і в поєднанні з ЦД 2 типу, важливо враховувати не лише результати загальноприйнятих методів обстеження, а й ступінь порушення регуляції та власне функцій ГГ, оскільки для травної системи в цілому важливим компонентом регуляції є локальні нервові та гормональні механізми.

Комплексна терапія показала кращий результат у комбінації з препаратом магнікум–антистрес та цинктерал, при якій динаміка усіх параметрів, які обстежувалися упродовж дисертаційного дослідження, була кращою.

Матеріали розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2020). Порівняльна оцінка ефективності використання прокінетиків у лікуванні пацієнтів з хронічним гастритом та цукровим діабетом 2 типу. *Український журнал медицини, біології та спорту*, Том 5, №1 (23), 199-203.
2. Sirchak, Y., & Patskun, S. (2020). Dynamics of Psychological Status and Quality of Life Indicators in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Chronic Gastritis Before and After the Treatment. *Galician Medical Journal*, 27(1), 13-17.
3. Sirchak, Y. S., Patskun, S. V., & Bedey, N. V. (2020). Dynamics of gastrin level in patients with diabetes mellitus 2 type and chronic gastritis after helicobacter pylori eradication therapy. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 73(11), 2512-2514.
4. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція "Сучасні аспекти збереження здоров'я людини" «Особливості лікування хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу». Сірчак Є.С., Пацкун С.В. м.Ужгород, 2019 (12-13 квітня). Ст. 385-389.
5. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція "Сучасні аспекти збереження здоров'я людини" «Динаміка рівню гастроінтестинальних гормонів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом на фоні комплексної терапії». Сірчак Є.С., Пацкун С.В., Олексик О.Т. м.Ужгород, 2020 (3-4 квітня). Ст. 329-332.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ЦД – складне багатокомпонентне захворювання, яке навряд чи є наслідком однієї причини, хоча фактори ризику, які заслуговують на увагу, включають шлунково-кишкові інфекції та особливості складу мікробіоти кишківника. [1] ХГ – поліетіологічне і поліпатогенетичне захворювання шлунку з хронічним, повільно прогресуючим перебігом, в основі якого лежить специфічний запальний процес з лімфоплазмоцитарною інфільтрацією слизової оболонки та нейтрофільним компонентом, що вказує на його активність і супроводжується розвитком дегенеративних, дистрофічних змін, що призводять до його секреторної недостатності, яка проявляється гіпо- та ахлоргідрією й ахілією шлунку. [5, 7] В останнє десятиліття кількість хворих на ЦД зросла в чотири рази, а смертність посідає дев'яте місце серед усіх причин. [1, 2] ХГ – це захворювання, що вражає близько половини населення світу. Важливим є й те, що по мірі старіння людей обидві хвороби стають поширенішими в популяції.

Метою нашої роботи було підвищення ефективності лікування хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу шляхом розробки диференційованих методів їх корекції на основі визначення особливостей клінічного перебігу, порушень кислотоутворюючої функції шлунку та вираженості змін рівня гастроінтестинальних гормонів і мікроелементів.

Для досягнення поставленої мети дисертаційної роботи сформульовано наступні завдання:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу хронічного гастриту у хворих з цукровим діабетом 2 типу.
2. Оцінити вираженість зміни слизової оболонки шлунку в залежності від ступеня обсіменіння *Helicobacter pylori* у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу.
3. Визначити зміни рівнів магнію та цинку у сироватці крові та їх вплив на рівень гастроінтестинальних гормонів у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу.

4. Дослідити фактори, що впливають на кислотоутворюючу функцію шлунку у пацієнтів на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу.

5. Встановити фактори, що впливають на психоемоційний стан та показники діабетичної автономної нейропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.

6. Розробити комплексне диференційоване лікування хворих з хронічним гастритом та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням особливостей клінічного перебігу, ендоскопічної характеристики, зміни КУФ шлунку, вираженості порушення гастроінтестинальних гормонів і мікроелементів у сироватці крові.

Об'єктом дослідження є хронічний гастрит при цукровому діабеті 2 типу.

Предметом дослідження є клініко-інструментальні особливості ураження шлунку, зміни вуглеводного обміну, інфікованість НР, рівні греліну, гастрину, соматостатину, цинку, магнію, психоемоційний стан та якість життя пацієнтів з ХГ та ЦД 2 типу.

Нами було обстежено 160 пацієнтів. Середній вік пацієнтів склав $53,28 \pm 7,03$ років. Дослідження проводилося за участі 83 (51,9 %) жінок та 77 (48,1 %) чоловіків. В усіх пацієнтів діагностовано ХГ. У 74 (46,3 %) пацієнтів діагностовано ЦД 2 типу та ХГ; вони склали I групу обстежених пацієнтів, а у 86 (53,7 %) пацієнтів – ХГ; вони увійшли у II групу обстежених.

Критерії включення пацієнтів до дослідження: наявність у пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 75 років підтвердженого (клінічно, ендоскопічно та гістологічно) діагнозу хронічного гастриту; встановлений діагноз ЦД 2 типу, верифікований відповідно до вимог клінічного протоколу, середнього ступеня важкості, стадія субкомпенсації з супутнім хронічним гастритом; відсутність іншої клінічно значимої патології, крім ЦД 2 типу; пацієнти з підтвердженим інфікуванням бактерією *Helicobacter pylori*.

Критерії виключення пацієнтів з даного дослідження: наявність ЦД 1 типу, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, функціональної диспепсії, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби; встановлений діагноз ЦД 2 типу у стадії декомпенсації та важка форма хвороби; підтверджений діагноз хронічного

гастриту без інфікування *Helicobacter pylori*; перебування пацієнтів на антигелікобактерній терапії протягом останніх 2 місяців; наявність будь-якої онкопатології, гострих інфекційних захворювань, туберкульозу легень, психіатричних захворювань, вагітність та лактація, неврологічних захворювань, що супроводжуються нейропатією, системних аутоімунних захворювань.

Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964 – 2000 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були поінформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому – вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Для лікування пацієнтів з ХГ використовували клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний гастрит від 13.06.2005 № 271, а для пацієнтів з ЦД 2 типу – уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я № 1118 від 21 грудня 2012 року.

Лікування хворих відбувалося в два етапи: перший етап включав проведення антигелікобактерної терапії для ерадикації НР у всіх пацієнтів і включав пантопразол по 40 мг 2 рази/добу за 30 хв. до їди, амоксицилін по 1000 мг 2 раз/добу за 30 хв. до їди, кларитроміцин по 500 мг 2 раз/добу за 30 хв. до їди та вісмуту субцитрат по 240 мг 2 раз/добу, відповідно до існуючих протоколів протягом 14 днів, у поєднанні з препаратом *Saccharomyces boulardii* в режимі хозування 500 мг 2 рази на добу впродовж 1 місяця. Пацієнти з ЦД 2 типу та ХГ паралельно з базовим лікуванням НР приймали гіпоглікемічні препарати – метформін 1000 мг 2 рази/добу, іДПП-4 (саксагліптин) в дозі 5 мг 1 раз/добу та альфа-ліпоеву кислоту в рекомендованій дозі 600 мг/добу протягом 2 місяців. На другому етапі базисне лікування складалося з пантопразолу по 40 мг 1 раз/добу, ітоприду гідрохлориду в дозі 1 таблетка (50 мг) 3 рази на добу та

урсодезоксихолевої кислоти із розрахунку 10 мкг/кг маси тіла на добу – тривалістю 1 місяць. Хворих обох груп на другому етапі лікування розділено на дві підгрупи: ІБ та ІІБ підгрупи додатково до базового лікування отримували препарати магнію–антистрес в режимі дозування 2 таблетки 2 рази на добу під час прийому їжі та цинктерал 2 таблетки на добу; пацієнти ІА та ІІА підгруп отримували тільки базове лікування.

Оцінюючи всі дані, отримані при проведенні дисертаційного дослідження, можна узагальнити певні результати. Так, на основі аналізу клінічних проявів ураження органів ШКТ у хворих з ЦД 2 типу та ХГ, виділено найчастіші симптоми, які зустрічаються при даній патології, а саме: важкість в епігастрії у 90,5 % обстежених та нудота – у 86,5 %. Натомість у хворих з ХГ найчастішим симптомом в даній групі була печія та відрижка кислим (91,9 % та 84,9 % відповідно). Порівняння наших даних з показниками інших авторів продемонструвало деякі відмінності. Так, згідно з роботами інших авторів найпоширенішими клінічними проявами з боку верхніх відділів ШКТ у пацієнтів з ЦД та ХГ є нудота (80,6 %) та блювання (53,7 %). [214].

Виявлено певну особливість перебігу гастриту. Так, у більшості обстежених з ЦД 2 типу та ХГ діагностовано ерозивну гастропатію (55,5 %), при цьому ДГР спостерігався у 40,5 % хворих, а в хворих з ХГ натомість найчастішим видом гастропатії була еритематозна – у 37,5 %, хоча й ерозивна гастропатія зустрічалася досить часто – у 35,8% обстежених, але ДГР виявлено лише у 21,7 % пацієнтів.

Тобто, прослідковується достовірна різниця між типом гастропатії залежно від супутньої патології – ЦД 2 типу. Провівши аналіз причин таких особливостей, ми дійшли висновку, що саме ступінь обсіменіння НР впливає на тип гастропатії. У пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ високий ступінь обсіменіння НР асоціювався з ерозивною гастропатією, що підтверджено прямим тісним зв'язком між ступенем обсіменіння та змінами СОШ ($r=0,908617$; $p=0,001$). Наші дані не співпадають з даними інших авторів, оскільки згідно їхніх результатів лише близько половини пацієнтів з ЦД 2 типу спостерігалася еритематозна гастропатія, а ерозивна

гастропатія зустрічалася у 34 % хворих. Таким чином, отримані нами дані можуть свідчити про вищий ступінь обсіменіння НР у обстежених нами пацієнтів [215, 216]

Результати гістологічного дослідження продемонстрували вищий ступінь запалення у хворих ЦД 2 типу та ХГ, що пояснюється високим ступенем обсіменіння, характерним для обстежених цієї групи. При цьому вираженість запального процесу прогресує із підвищенням ступеня обсіменіння НР СОШ. ($r=0,954155$; $p=0,001$) Патологічний вплив гіперглікемії на СОШ виключено, оскільки відповідно з даними кореляційного аналізу зв'язку між запальним процесом та рівнем глікемії не встановлено. ($r=-0,016218$; $p=0,891673$) При цьому рівень глікемії напряму впливав на ступінь обсіменіння НР СОШ, що пояснює вищий ступінь обсіменіння СОШ НР у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ ($r=0,94551$; $p=0,001$). Тобто, персистування НР є важливим фактором, який крім стимулювання запального процесу, сприяє інсулінорезистентності та стійкій гіперглікемії, оскільки продукує прозапальні цитокіни, такі як С-реактивний білок та ІЛ-6 і порушує секрецію інсуліну. [53, 54]

Для виявлення факторів, що впливають на перебіг ХГ при ЦД 2 типу проведено оцінку рівня наступних ГГ: гастрину, греліну та соматостатину. Середні рівні ГГ в I групі склали: гастрин – $116,5 \pm 3,4$ пг/мл, грелін – $159,373 \pm 4,93$ нг/мл та соматостатин – $0,229 \pm 0,013$ пг/мл. При цьому показники ГГ достовірно відрізнялися у пацієнтів II групи при порівнянні з I і склали: $105,6 \pm 5,3$ пг/мл, $290,477 \pm 4,79$ нг/мл та $0,661 \pm 0,044$ пг/мл, відповідно. Саме дана ланка зв'язку між КУФ шлунку та багатокомпонентним ендокринним захворюванням – ЦД 2 типу – не була достатньо вивчена. Встановлено, що дані гормони відрізняються у хворих на ХГ в залежності від наявності або відсутності супутнього ЦД 2 типу. Отже, якщо рівні сироваткових гастрину та греліну змінювалися однонаправлено, то соматостатин зростав у пацієнтів з ХГ, а відносно показників обстежених з ЦД 2 типу, навпаки, знижувався. Не виявлено взаємозв'язку між рівнем гастрину та соматостатину у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ. Отже, при даній патології зникають фізіологічні механізми інгібування

гастрину соматостатином, що виявлено у хворих з ХГ без ЦД 2 типу. Дана група пацієнтів продемонструвала компенсаторне зростання соматостатину у відповідь на підвищення секреції гастрину з подальшим зниженням рН шлункового соку, що підтверджено результатами кореляційного аналізу в I групі – $r=0,03658$; $p=0,756980$ та II групі – $r=0,93752$; $p=0,0013$. Єдиним фактором, який впливає на рівень гастрину в обох групах, є ступінь обсіменіння НР, тобто зростання рівня гастрину на пряму залежало від ступеня обсіменіння НР ($r=0,84362$; $p=0,0000001$).

Наші дані щодо показників ГГ співпадають з результатами інших авторів. Так, відповідно до їх даних, рівень греліну у сироватці крові є нижчим у хворих з ЦД 2 типу та ожирінням, що пояснюється порушенням метаболізму вуглеводів та гіперінсулінемії. [115 – 117] В ході дослідження нами теж виявлено залежність рівня греліну від гастрину та ступеня обсіменіння НР СОШ, що співпадає з даними авторів, згідно з якими персистенція НР у шлунку викликає зниження синтезу греліну. [120, 121]

Що ж стосується рівня соматостатину, то наші дані співпали з результатами інших авторів, які стверджують, що основна концентрація соматостатину при ЦД 2 типу знаходиться на нормальному або зниженому рівні [137 – 139]

При оцінці факторів, які впливають на КУФ шлунку у пацієнтів з ХГ, отримано результати, які свідчать про те, що саме гастрин та ступінь обсіменіння НР достовірно впливають на КУФ шлунку ($F(4,81) = 143,91$; $p=0,0000001$ та $p=0,000180$). Цим підтверджено загальновідомий факт про кислотостимулюючий ефект НР та гастрину на рівні шлунку. [98]

Щодо факторів, які впливають на КУФ шлунку при супутньому ЦД 2 типу, отримано наступні дані: відіграють роль не лише гастрин та ступінь обсіменіння НР, а й середні рівні соматостатину та греліну. Це свідчить про особливості механізму розвитку ХГ на фоні ЦД 2 типу. Отже, ураження острівців підшлункової залози, яке виникає при ЦД 2 типу та патологічний вплив рівня глікемії на них, сприяє порушенню регуляції виділення соматостатину, який, у свою чергу, втрачає здатність інгібувати рівень гастрину, що стимулює виділення шлункової кислоти.

Нами виявлено фактори, що впливають на зміну показників ГГ у сироватці, оскільки вплив на них сприяє покращенню КУФ шлунку і позитивній динаміці симптомів з боку ШКТ. При дослідженні таких факторів отримано достовірні дані ($F(2,71) = 1269,5$) щодо впливу сироваткових рівнів магнію ($p=0,00007315$), цинку ($p=0,00004645$), глюкози ($p=0,0000001$) та інсуліну ($p=0,0000001$) на рівень греліну. Згідно з результатами дослідження у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ виявлено зниження рівнів магнію та цинку на фоні гіперглікемії та гіперінсулінемії. Отже, нормалізація рівнів мікроелементів, глікемії та інсуліну сприятиме нормалізації рівня греліну.

Фактори, які впливають на сироватковий рівень греліну у пацієнтів з ХГ без ЦД 2 типу, дещо інші. Встановлено достовірну залежність греліну від ($F(5,78) = 598,39$) гастрину ($p=0,001113$) та ступеня обсіменіння НР ($p=0,0000001$), що підтверджується нормальним рівнем показників мікроелементів в крові обстежених з ХГ. Ймовірно, через це показник рівня греліну є достовірно вищим у пацієнтів з ХГ без ЦД 2 типу у порівнянні з ХГ з ЦД 2 типу. Варто відмітити, що згідно з даними нашого дослідження рівень греліну був достовірно нижчим у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, хоча результати інших досліджень продемонстрували протилежні дані у пацієнтів з ЦД 2 типу, але без ХГ. [217 – 219] Тобто, ми допускаємо, що внаслідок хронічного гастриту та персистування НР відбулося порушення секреції греліну шлунком, при цьому дефіцит мікроелементів відіграв не останню роль.

Достовірний вплив ($F(4,68) = 1336,3$) на рівень соматостатину мали рівні магнію ($p=0,000015$) та цинку ($p=0,000001$), тобто підвищення рівня мікроелементів призводило до зростання рівня соматостатину, який у пацієнтів з ЦД 2 типу знижений. Важливим є те, що рівень гастрину ($p=0,291433$) не впливає на соматостатин, тобто втрачається один із механізмів регуляції секреції шлункової кислоти. Водночас доведено достовірний вплив патологічно підвищеного рівня глікемії ($p=0,0000001$) та інсуліну ($p=0,000001$) на соматостатин. Отримані результати корелюють з відомими даними інших

досліджень, тобто рівень соматостатину при ЦД 2 типу є нормальним або зниженим. [220, 221]

Що ж стосується обстежених хворих з ХГ, то єдиним з вивчених факторів, що впливає на рівень соматостатину, є гастрин ($F(4,79) = 1219,7$; $p=0,001875$). Важливо відмітити, що так само, як і в ситуації з регуляцією греліну, показники сироваткових мікроелементів – магнію ($p=0,122763$) та цинку ($p=0,494964$) не мають впливу на соматостатин у хворих з ХГ без ЦД 2 типу. Показник рівня глікемії ($p=0,219534$) теж не мав достовірного впливу на рівень соматостатину у хворих з ХГ без ЦД 2 типу.

Аналіз результатів інших досліджень продемонстрував дефіцит магнію та цинку при ЦД 2 типу, що підтвердили і наші дані. [222 – 225]

Для вивчення питання впливу рівні ГГ та мікроелементів на показники ДАН нами проведено регресійний мультифакторний аналіз, який продемонстрував ($F(3,70) = 1107,9$) позитивний вплив рівнів греліну ($p=0,0000001$), соматостатину ($p=0,008137$), магнію ($p=0,002446$) та цинку ($p=0,0000001$) на показники ДАН. Позаяк у хворих з ЦД 2 типу рівні вищенаведених показників знижені, то при їх підвищенні відбувається нормалізація рівноваги між парасимпатичної та симпатичною іннервацією серця. При цьому інші параметри, такі як рівень глікемії ($p=0,0000001$) та інсуліну ($p=0,011424$), теж впливають на показники ДАН, хоч і негативно.

Аналіз даних показав наявність дефіциту мікроелементів та знижені рівні ГГ, що призводило до порушення психоемоційного стану в пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ. Відповідно до результатів регресійного аналізу рівень стресу ($F(5,68) = 16,927$), оцінений з використанням опитувальника PSM-25, напряду залежав від рівнів соматостатину ($p=0,026210$), греліну ($p=0,004265$), магнію ($p=0,003752$) та цинку ($p=0,005782$). Беручи до уваги дані результати можна дійти висновку, що нормалізація рівнів магнію та цинку сприятиме підвищенню рівнів греліну та соматостатину, а це, в свою чергу – зниженню рівня стресу. Встановлено, що гіперглікемія та показники тестів ДАН теж впливають на психоемоційний стан пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ. Відповідно до результатів регресійного аналізу

рівень стресу ($F(4,69) = 22,784$), напряду залежав від рівнів глікемії ($p=0,000022$), тобто з наростанням глікемії рівень стресу зростав. При підвищенні активності парасимпатичного та зниженні симпатичного відділів нервової системи спостерігається зниження рівня стресу згідно аналізу впливу показників ДАН.

Що ж стосується показника стресостійкості (тест Холмс-Раге), який визначався у обстежених хворих з ЦД 2 типу та ХГ, то даний параметр був знижений і достовірно залежав від ряду факторів ($F(5,68) = 16269$), таких як грелін ($p=0,000005$), соматостатин ($p=0,000789$), магній ($p=0,000001$) та цинк ($p=0,000002$). Відповідно при їх підвищенні спостерігалася зростання стресостійкості у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ. Крім цього було достовірно встановлено, що гіперглікемія негативно впливає на рівень стресостійкості ($p=0,003972$), тобто при її підвищенні остання знижується. Оцінка впливу ДАН на стресостійкість виявила, що підвищення парасимпатичної та зниження симпатичної іннервації сприяє зростанню рівня стресостійкості (ЧСС 6 $p=0,000001$; тест Шелонг $p=0,000002$; тест 30:15 $p=0,006307$).

Узагальнюючи результати лікування пацієнтів I та II груп, можна дійти висновку про позитивну динаміку в обох групах завдяки базовій терапії, що включала пантопразол, вісмуту субцитрат, ітоприду гідрохлорид, які продемонстрували вплив на КУФ шлунку, зниження запального процесу СОШ та клінічних проявів з боку ШКТ. При додаванні до базисного лікування препаратів магнікум-антистрес та цинктерал у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ спостерігалася нормалізація рівня цинку та магнію. Середній рівень магнію в сироватці крові підвищився у пацієнтів ІБ підгрупи на $0,30 \pm 0,02$ ммоль/л, а в підгрупі ІІБ – на $0,10 \pm 0,01$ ммоль/л. Стосовно цинку також виявлено позитивні зміни: у пацієнтів ІБ та ІІБ підгруп після лікування даний показник зріс на $2,43 \pm 0,02$ мкмоль/л та $0,20 \pm 0,03$ мкмоль/л відповідно. Завдяки лікуванню пацієнтів метформіном та і-ДПП-4 відбулося покращення глікемічного контролю, тобто середній рівень глікозильованого гемоглобіну зменшився на $1,82 \pm 0,41$ %.

Відповідно до нормалізації рівня глікемії, мікроелементів крові та ерадикації НР відбулися послідовні позитивні зміни і в показниках ГІГ. Так,

рівень гастрину зменшився на $13,7 \pm 1,2$ пг/мл у пацієнтів з ІА підгрупи та на $7,99 \pm 1,7$ пг/мл – в ІБ. У хворих ІІ групи даний показник зменшився на $12,8 \pm 0,3$ пг/мл у ІІА підгрупі та на $10,3 \pm 0,4$ пг/мл – в ІІБ. Відповідно рівень греліну, який у пацієнтів з ХГ залежав від ступеня обсіменіння НР та гастрину, теж підвищився на $20,89 \pm 0,45$ нг/мл у ІІА підгрупі, а у пацієнтів ІІБ підгрупи – на $36,557 \pm 0,43$ нг/мл. У пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ рівень греліну залежав від рівня магнію, цинку, глікемії та інсуліну, які покращилися після комплексного лікування і сприяли зростанню рівня греліну на $73,554 \pm 0,61$ нг/мл в ІБ підгрупі. Рівень соматостатину у пацієнтів з ХГ залежав від рівня гастрину, тому при нормалізації даного гормону відбулося компенсаторне зниження рівня останнього на $0,132 \pm 0,009$ пг/мл у ІІА підгрупі та на $0,157 \pm 0,018$ пг/мл – у ІІБ. Що ж стосується рівня соматостатину у хворих з ЦД 2 типу та ХГ, то тут цілий ряд факторів впливав на даний показник, але після проведеної терапії відбулося підвищення рівня соматостатину на $0,054 \pm 0,007$ пг/мл у ІА підгрупі, а у пацієнтів ІБ підгрупи – на $0,089 \pm 0,007$ пг/мл.

Після нормалізації рівня ГГ відбулося і зниження КУФ шлунку в обох групах, чим суттєво зменшилася кількість пацієнтів з вираженою гіперацидністю в обох групах (ІА – на 43,3 %, ІБ – на 46,0 %, ІІА – на 18,6 % та ІІБ – на 21,0 %). Зменшилася їх кількість за рахунок переходу з вираженої гіперацидності до помірної гіперацидності, так само зросла кількість пацієнтів у яких в результаті лікування КУФ стала нормоацидною.

Відповідно після ерадикації НР та покращення показників КУФ у хворих на ХГ з та без ЦД 2 типу відбулося покращення стану СОШ, тобто значно зменшився ступінь прояву запального процесу, у значної кількості пацієнтів з ерозивною гастропатією після лікування виявлено еритематозну. Також зменшилася частота ДГР на 15,1 % в І групі та на 10,4 % – в ІІ групі.

В результаті нормалізації всіх вищеперерахованих факторів відмічено достовірно зменшення частоти всіх проявів з боку ШКТ, у підгрупі ІА частота наступних симптомів зменшилася: відрижка кислим – на 64,9 %, печія – на 81,1 %, нудота – на 81,1 %, важкість в епігастрії – на 51,4 % та біль в епігастрії – на 27

%. Що ж стосується підгрупи ІБ, то тут теж відбулася позитивна динаміка частоти виявлення клінічних проявів ураження ШКТ, а саме: відрижка кислим зменшилася на 67,6 %, печія – на 83,8 %, нудота – на 67,6 %, важкість в епігастрії – на 64,9 % та біль в епігастрії – на 56,8 %. У пацієнтів ІІ групи спостерігалася достовірно позитивна динаміка: відрижка кислим зменшилася на 79,6 %, печія – на 79,1 %, нудота – на 89,9 %, важкість в епігастрії – на 69,8 % та біль в епігастрії – на 44,2 %. У підгрупі ІІБ теж спостерігалася позитивна динаміка частоти виявлення клінічних проявів ураження ШКТ, а саме: відрижка кислим зменшилася на 81,0 %, печія – на 91,9 %, нудота – на 94,6 %, важкість в епігастрії – на 72,1 % та біль в епігастрії – на 51,2 %. ($p < 0,05$).

Аналізуючи результати тестів, що демонструють рівень стресу та стресостійкості, можна дійти висновку, що після нормалізації рівня глікемії, підвищення рівня цинку та магнію спостерігається достовірно зниження рівня стресу та підвищення стресостійкості.

Підводячи підсумки даного дисертаційного дослідження слід відмітити, що визначення показників ГГ та мікроелементів сироватки крові є необхідним компонентом діагностики, оскільки зміни даних показників достовірно впливають на КУФ шлунку, прояви ДАН.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукових завдань, пов'язаних з особливостями клінічного перебігу, діагностики та лікування хронічного гастриту у хворих на ЦД 2 типу.

1. Клінічно ХГ у хворих на ЦД 2 типу проявляється скаргами, характерними для порушення рухової активності верхніх відділів ШКТ, а саме – нудотою (у 86,5 % обстежених), важкістю в епігастрії (у 90,5 % обстежених).

2. У хворих на ХГ та ЦД 2 типу на фоні НР-інфекції у 55,5 % випадків встановлено ерозивну форму гастропатії при ендоскопічному дослідженні. При цьому, висока ступінь обсіменіння НР (у 78,4 % пацієнтів) асоціюється із 2 та 3 ступенями запалення СОШ (у 41,8 % та 25,7 % хворих відповідно), а також прямо залежить від збільшення рівня глікемії ($r=0,94551$; $p=0,001$) та рівня гастрину у сироватці крові ($r=0,93360$; $p=0,0000001$) у даних пацієнтів.

3. Зниження рівнів магнію (до $0,31 \pm 0,12$ мкмоль/л – $p<0,05$) та цинку (до $8,71 \pm 0,09$ мкмоль/л – $p<0,05$) у сироватці крові у хворих на ХГ та ЦД 2 типу призводить до статистично достовірного зменшення рівнів ГГ у сироватці крові, а саме середнього рівня соматостатину та греліну (до $0,229 \pm 0,013$ пг/мл та до $159,373 \pm 4,93$ нг/мл відповідно). При цьому, встановлено лінійну залежність між порушенням показників глікемії та інсуліну зі змінами рівнів цих гастроінтестинальних гормонів (глікемія: рівнем греліну – $B = -0,96599 \pm 0,03369$, рівнем соматостатину – $B = -0,679043 \pm 0,000908$, $p<0,00001$ та інсулін: рівнем греліну – $B = -0,87597 \pm 0,042597$ та рівнем соматостатину – $B = -0,974834 \pm 0,000425$, $p<0,00001$ відповідно).

4. У хворих на ХГ та ЦД 2 типу встановлено зміни рівнів ГГ у сироватці крові з максимальним відхиленням від норми при вираженій гіперацидності КУФ шлунку, а саме – підвищення рівня сироваткового гастрину (до $116,5 \pm 3,4$ пг/мл, $p<0,05$) та зниження показника греліну (до $89,679 \pm 3,3$ нг/мл, $p<0,05$) і вищий рівень соматостатину ($0,276 \pm 0,039$ пг/мл, $p<0,05$) у сироватці крові. Встановлено фактори, що є прогностичними ($p<0,00001$) щодо КУФ шлунку у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ: рівні гастрину ($B = -0,00424 \pm 0,000366$), греліну ($B = 1,02487 \pm$

0,001967), соматостатину ($B = -0,02472 \pm 0,135296$) та ступінь обсіменіння НР СОШ ($B = -0,11082 \pm 0,000104$).

5. У хворих на ХГ та ЦД 2 типу встановлено пряму залежність між вираженістю змін рівнів ГП та мікроелементів у сироватці крові і проявами діабетичної автономної нейропатії. Показник ЧСС 6 достовірно нижчий у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ – $5 \pm 1,5$ уд/хв ($p < 0,05$) і достовірно залежить від таких факторів ($p < 0,00001$), як: рівні греліну ($B = 0,791451 \pm 0,09830$), соматостатину ($B = 0,197656 \pm 6,73435$), магнію ($B = 0,310547 \pm 4,97112$) та цинку ($B = 0,570101 \pm 1,30837$) у сироватці крові, крім того й від показнику глікемії ($B = -0,956813 \pm 0,027589$). При цьому, встановлена лінійна залежність між вираженістю проявів ДАН та стресостійкістю у даних пацієнтів (із збільшенням показнику ЧСС 6 ($0,409519$) на 1 од., рівень показнику стресостійкості зростатиме на $0,36172$ ($p = 0,000001$)).

6. Комплексна терапія із використанням препаратів магнію–антистрес та цинктерал на фоні базисної терапії у хворих з ХГ та ЦД 2 типу є ефективним методом корекції мікроелементного складу крові (зросли рівні магнію та цинку – на $0,30 \pm 0,02$ ммоль/л та на $2,43 \pm 0,02$ мкмоль/л відповідно), рівня ГП (рівень гастрину зменшився на $13,7 \pm 1,2$ пг/мл, а греліну та соматостатину – зросли на $73,554 \pm 0,61$ нг/мл та $0,089 \pm 0,007$ пг/мл відповідно), порушень КУФ шлунку (частота вираженої гіперацидності зменшилася на $44,7\%$), змін емоційного стану (частота високого рівня стресу зменшилась на $44,2\%$), що дає змогу зменшити частоту клінічних проявів ураження верхніх відділів ШКТ на фоні зменшення вираженості запального процесу та ступеня обсіменіння НР СОШ, нормалізації показників ДАН разом зі зниженням рівня стресу та підвищення стресостійкості.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Необхідно проводити рутинне визначення НР у всіх пацієнтів з ЦД 2 типу незалежно від наявності чи відсутності проявів з боку органів ШКТ.
2. У пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ важливо проводити визначення рівня мікроелементів (магнію та цинку), оскільки своєчасна корекція їх дефіциту може попередити виникнення змін показників гастроінтестинальних гормонів.
3. У пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ важливо проводити корекцію рівня глікемії, позаяк даний показник впливає на ступінь запального процесу СОШ, крім того нормалізація рівня глюкози сприяє зниженню ступеня обсіменіння НР СОШ.
4. До комплексного базового лікування ЦД 2 типу та ХГ слід включати препарати магнію (в режимі дозування 100 мг 3 раз/добу) та цинку (в режимі дозування 45 мг 3 раз/добу) для корекції порушень гастроінтестинальних гормонів, що в свою чергу призведе до менш вираженого порушення КУФ шлунку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Mekala, K. C., & Bertoni, A. G. (2020). Epidemiology of diabetes mellitus. *In Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas* (pp. 49-58). Academic Press.
2. WHO, W. (2016). Global report on diabetes. *World Health Organization*.
3. Koye, D. N., Magliano, D. J., Nelson, R. G., & Pavkov, M. E. (2018). The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 25(2), 121-132.
4. Степанов, Ю. М., Скирда, І. Ю., & Петішко, О. П. (2019). Хвороби органів травлення—актуальна проблема клінічної медицини. *Гастроентерологія*, (53, № 1), 1-6.
5. He, C., Yang, Z., & Lu, N. H. (2014). HP infection and diabetes: is it a myth or fact? *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(16), 4607.
6. Shypulin, V., Chernyavskiy, V., Nechypurenko, T., Neverovskiy, A., Gvozdecka, L., & Mikhn'ova, N. (2020). Clinical experience of use of 13C-breath tests in oesophagogastroduodenal diseases: selective questions. *Przegląd gastroenterologiczny*, 15(2), 126.
7. Chedid, V., Brandler, J., Vijayvargiya, P., Park, S. Y., Szarka, L. A., & Camilleri, M. (2019). Characterization of upper gastrointestinal symptoms, gastric motor functions, and associations in patients with diabetes at a referral center. *American Journal of Gastroenterology*, 114(1), 143-154.
8. Tsimmerman, Y. S., & Zakharova, Y. A. (2019). Problematic issues of chronic gastritis studies. *Herald of Pancreatic Club*, 44(3), 54-61.
9. Sogomonjan, M., Kerikmäe, T., Ööpik, P., & Ross, P. (2019). A report on the survey. Attitudes of Estonian healthcare professionals to internet-delivered cognitive behavioural therapy. *Cogent Psychology*, 6(1), 1637623.
10. Radu, L., Vladu, M. I., Clenciu, D., Dijmarescu, A. L., Mihai, M. G., Ene, C. G., & Tenea-Cojan, T. S. (2018). The Association of Etiological Factors in Chronic Gastritis. *Res. & Sci. Today*, 1, 41.

11. Mana, F., Vandebosch, S., Deyi, V. M., Haentjens, P., & Urbain, D. (2013). Prevalence of and risk factors for H. pylori infection in healthy children and young adults in Belgium anno 2010/2011. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 76(4), 381-385.
12. Goh, K. L., Chan, W. K., Shiota, S., & Yamaoka, Y. (2011). Epidemiology of HP infection and public health implications. *Helicobacter*, 16, 1-9.
13. Mansouri, V., Tavirani, S. R., Zadeh-Esmaeel, M. M., Rostami-Nejad, M., & Rezaei-Tavirani, M. (2018). Comparative study of gastric cancer and chronic gastritis via network analysis. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 11(4), 343.
14. Chedid, V., Brandler, J., Vijayvargiya, P., Park, S. Y., Szarka, L. A., & Camilleri, M. (2019). Characterization of upper gastrointestinal symptoms, gastric motor functions, and associations in patients with diabetes at a referral center. *American Journal of Gastroenterology*, 114(1), 143-154.
15. Gokturk, H. S., & Demir, M. (2016). A Review of HP Infection in Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 1-8.
16. Careyva, B., & Stello, B. (2016). Diabetes mellitus: management of gastrointestinal complications. *American family physician*, 94(12), 980-986.
17. Zawada, A. E., Moszak, M., Skrzypczak, D., & Grzymisławski, M. (2018). Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med*, 27(4), 567-572.
18. Vijayvargiya, P., Jameie-Oskooei, S., Camilleri, M., Chedid, V., Erwin, P. J., & Murad, M. H. (2019). Association between delayed gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, 68(5), 804-813.
19. Boronikolos, G. C., Menge, B. A., Schenker, N., Breuer, T. G., Otte, J. M., Heckermann, S., ... & Meier, J. J. (2015). Upper gastrointestinal motility and symptoms in individuals with diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance. *Diabetologia*, 58(6), 1175-1182.

20. Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Zarif-yeaganeh, M., Zojaji, H., & Azizi, F. (2015). HP stool antigen levels and serological biomarkers of gastric inflammation are associated with cardio-metabolic risk factors in type 2 diabetic patients. *Endocrinology and Metabolism*, 30(3), 280-287.
21. Goyal, R. K., Cristofaro, V., & Sullivan, M. P. (2019). Rapid gastric emptying in diabetes mellitus: Pathophysiology and clinical importance. *Journal of Diabetes and its Complications*, 33(11), 107414.
22. Cifuentes, J. G., Radetic, M., Lopez, R., & Gabbard, S. (2019). Clinical predictors of rapid gastric emptying in patients presenting with dyspeptic symptoms. *Digestive diseases and sciences*, 64(10), 2899-2909.
23. Cheung, C. K., & Wu, J. C. Y. (2013). Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. *Gut and liver*, 7(5), 505.
24. Vancleef, L., Van Den Broeck, T., Thijs, T., Steensels, S., Briand, L., Tack, J., & Depoortere, I. (2015). Chemosensory signalling pathways involved in sensing of amino acids by the ghrelin cell. *Scientific reports*, 5, 15725.
25. Waldum, H. L., Hauso, Ø., Sørdal, Ø. F., & Fossmark, R. (2015). Gastrin may mediate the carcinogenic effect of HP infection of the stomach. *Digestive diseases and sciences*, 60(6), 1522-1527.
26. Shamsdin, S. A., Alborzi, A., Rasouli, M., Hosseini, M. K., Bagheri Lankrani, K., & Kalani, M. (2015). Alterations in Th17 and the respective cytokine levels in HP-induced stomach diseases. *Helicobacter*, 20(6), 460-475.
27. Saberi, S., Pournasr, B., Farzaneh, Z., Esmaeili, M., Hosseini, M. E., Baharvand, H., & Mohammadi, M. (2018). A simple and cost-efficient adherent culture platform for human gastric primary cells, as an in vitro model for HP infection. *Helicobacter*, 23(4), e12489.
28. Stent, A., Every, A. L., Chionh, Y. T., Ng, G. Z., & Sutton, P. (2018). Superoxide dismutase from HP suppresses the production of pro-inflammatory cytokines during in vivo infection. *Helicobacter*, 23(1), e12459.
29. Kupcinskis, J., & Hold, G. L. (2018). Other Helicobacters and the gastric microbiome. *Helicobacter*, 23, e12521.

30. Almarza, O., Núñez, D., & Toledo, H. (2015). The DNA-Binding Protein HU has a Regulatory Role in the Acid Stress Response Mechanism in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 20(1), 29-40.
31. Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2017). Survival of HP in gastric acidic territory. *Helicobacter*, 22(4), e12386.
32. Chmiela, M., & Kupcinskas, J. (2019). Pathogenesis of HP infection. *Helicobacter*, 24, e12638.
33. Boltin, D., Niv, Y., Schütte, K., & Schulz, C. (2019). HP and non-malignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter*, 24, e12637.
34. Blosser, A., Lehours, P., Wilson, K. T., & Gobert, A. P. (2018). Helicobacter: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter*, 23, e12517.
35. Zhao, Y., Gao, X., Guo, J., Yu, D., Xiao, Y., Wang, H., & Li, Y. (2019). HP infection alters gastric and tongue coating microbial communities. *Helicobacter*, 24(2), e12567.
36. Chauhan, N., Tay, A. C. Y., Marshall, B. J., & Jain, U. (2019). HP VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview. *Helicobacter*, 24(1), e12544.
37. Fu, L., & Xie, C. (2019). A lucid review of HP-induced DNA damage in gastric cancer. *Helicobacter*, 24(5), e12631.
38. Lehours, P., & Ferrero, R. L. (2019). Helicobacter: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter*, 24, e12644.
39. Li, H., Liao, T., Debowski, A. W., Tang, H., Nilsson, H. O., Stubbs, K. A., ... & Benghezal, M. (2016). Lipopolysaccharide Structure and Biosynthesis in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 21(6), 445-461.
40. Sun, X., Zhang, M., El-Zaatari, M., Huffnagle, G. B., & Kao, J. Y. (2017). CCR 2 mediates HP-induced immune tolerance and contributes to mucosal homeostasis. *Helicobacter*, 22(2), e12366.
41. Ibrahim, A., Zaher, T., Ghonemy, T., El-Azim, S., & El-Azim, M. (2010). Impact of Cytotoxin-Associated Gene Product-A Positive HP Strains on Micro-

- albuminuria in Type 2 Diabetes. *Arab Journal of Nephrology and Transplantation*, 3(2), 19-24.
42. Singh, A., Blaskovic, D., Joo, J., Yang, Z., Jackson, S. H., Coleman Jr, W. G., & Yan, M. (2016). Investigating the role of HP PriA protein. *Helicobacter*, 21(4), 295-304.
43. Jeffery, P. L., McGuckin, M. A., & Linden, S. K. (2011). Endocrine impact of HP: focus on ghrelin and ghrelin o-acyltransferase. *World journal of gastroenterology: WJG*, 17(10), 1249.
44. Venneman, K., Huybrechts, I., Gunter, M. J., Vandendaele, L., Herrero, R., & Van Herck, K. (2018). The epidemiology of HP infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: a systematic review. *Helicobacter*, 23(3), e12483.
45. Obaidat, M. M., & Roess, A. A. (2019). First nationwide seroepidemiology and risk factors report of *Helicobacter pylori* in Jordan. *Helicobacter*, 24(3), e12572.
46. Lizza, F., Suraci, E., Larussa, T., Leone, I., & Imeneo, M. (2014). High exposure, spontaneous clearance, and low incidence of active HP infection: the Sorbo San Basile study. *Helicobacter*, 19(4), 296-305.
47. Leja, M., Grinberga-Derica, I., Bilgiler, C., & Steininger, C. (2019). Epidemiology of HP infection. *Helicobacter*, 24, e12635.
48. Bajaj, S., Rekwal, L., Misra, S. P., Misra, V., Yadav, R. K., & Srivastava, A. (2014). Association of HP infection with type 2 diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 18(5), 694.
49. Sousa, J. B., Etchebehere, R. M., Queiroz, D. M. D. M., Fonseca, F. M., Batista, B. B., Junqueira, I. S., ... & Oliveira, A. G. D. (2019). Increased serum gastrin in patients with different clinical forms of Chagas disease coinfecting with HP. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 61.
50. Devrajani, B. R., Shah, S. Z. A., Soomro, A. A., & Devrajani, T. (2010). Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for HP infection: A hospital based case-control study. *International journal of diabetes in developing countries*, 30(1), 22.

51. Serghei, C., Emilia, T., & Natalia, F. (2016). HP and type 2 diabetes mellitus: searching for the links. *Russian Open Medical Journal*, 5(2).
52. Horikawa, C., Kodama, S., Fujihara, K., Yachi, Y., Tanaka, S., Suzuki, A., ... & Sone, H. (2014). Association of HP infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis. *Journal of diabetes research*, 2014.
53. Vafaeimanesh, J., Parham, M., Seyyedmajidi, M., & Bagherzadeh, M. (2014). HP infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. *The Scientific World Journal*, 2014.
54. Rahman, A., Cope, M. B., Sarker, S. A., Garvey, W. T., Chaudhury, H. S., & Khaled, M. A. (2009). HP infection and inflammation: implications for pathophysiology of diabetes mellitus and coronary heart disease. *Journal of Life Sciences*, 1(1), 45-50.
55. Vafaeimanesh, J., Bagherzadeh, M., Heidari, A., Motii, F., & Parham, M. (2014). Diabetic patients infected with HP have a higher Insulin Resistance Degree. *Caspian journal of internal medicine*, 5(3), 137.
56. So, W. Y., Tong, P. C., Ko, G. T., Ma, R. C., Ozaki, R., Kong, A. P., ... & Chan, J. C. (2009). Low plasma adiponectin level, white blood cell count and HP titre independently predict abnormal pancreatic β -cell function. *Diabetes research and clinical practice*, 86(2), 89-95.
57. Roper, J., Francois, F., Shue, P. L., Mourad, M. S., Pei, Z., Olivares de Perez, A. Z., ... & Blaser, M. J. (2008). Leptin and ghrelin in relation to HP status in adult males. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(6), 2350-2357.
58. He, C., Yang, Z., & Lu, N. (2016). Imbalance of gastrointestinal microbiota in the pathogenesis of HP-associated diseases. *Helicobacter*, 21(5), 337-348.
59. Bajaj, S., Rekwal, L., Misra, S. P., Misra, V., Yadav, R. K., & Srivastava, A. (2014). Association of HP infection with type 2 diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 18(5), 694.
60. Waldum, H. L., Kleveland, P. M., & Fossmark, R. (2015). Upper gastrointestinal physiology and diseases. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 50(6), 649-656.

61. Bonfigli, A. R., Boemi, M., Festa, R., Bonazzi, P., Brandoni, G., Spazzafumo, L., ... & Testa, R. (2016). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of HP eradication on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 26(10), 893-898.
62. Shin, D. W., Kwon, H. T., Kang, J. M., Park, J. H., Choi, H. C., Park, M. S., ... & Cho, B. (2012). Association between metabolic syndrome and HP infection diagnosed by histologic status and serological status. *Journal of clinical gastroenterology*, 46(10), 840-845.
63. West, R. (2017). Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychology & health*, 32(8), 1018-1036.
64. Zhang, L., W Ren, J., CM Wong, C., KK Wu, W., X Ren, S., Shen, J., ... & H Cho, C. (2012). Effects of cigarette smoke and its active components on ulcer formation and healing in the gastrointestinal mucosa. *Current medicinal chemistry*, 19(1), 63-69.
65. Li, L. F., Chan, R. L. Y., Lu, L., Shen, J., Zhang, L., Wu, W. K. K., ... & Cho, C. H. (2014). Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms. *International journal of molecular medicine*, 34(2), 372-380.
66. Park, H., Park, J. J., Park, Y. M., Baik, S. J., Lee, H. J., Jung, D. H., ... & Park, H. (2018). The association between HP infection and the risk of advanced colorectal neoplasia may differ according to age and cigarette smoking. *Helicobacter*, 23(3), e12477.
67. Matsuzaki, J., Suzuki, H., Kobayakawa, M., Inadomi, J. M., Takayama, M., Makino, K., ... & Kanai, T. (2015). Association of visceral fat area, smoking, and alcohol consumption with reflux esophagitis and Barrett's esophagus in Japan. *PLoS One*, 10(7), e0133865.
68. Kanakala, V. V., Thomas, J., & Vijayaraghavan, S. (2017). Alcohol Consumption and Active HP Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(1), e18.
69. Chuang, Y. S., Wu, M. C., Yu, F. J., Wang, Y. K., Lu, C. Y., Wu, D. C., ... & Wu, I. C. (2017). Effects of alcohol consumption, cigarette smoking, and betel

- quid chewing on upper digestive diseases: a large cross-sectional study and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(44), 78011.
70. Tamura, M., Matsui, H., Kaneko, T., & Hyodo, I. (2013). Alcohol is an oxidative stressor for gastric epithelial cells: detection of superoxide in living cells. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 53(2), 75-80.
71. Loguercio, C., Tuccillo, C., Federico, A., Fogliano, V., Blanco, C. D. V., & Romano, M. (2009). Alcoholic beverages and gastric epithelial cell viability: effect on oxidative stress-induced damage. *J Physiol Pharmacol*, 60(Suppl 7), 87-92.
72. Ostaff, M. J., Schäfer, C., Courth, L., Stebe, S. R. D., Ott, G., Stange, E. F., & Wehkamp, J. (2015). Chronic heavy alcohol use is associated with upregulated paneth cell antimicrobials in gastric mucosa. *Clinical and translational gastroenterology*, 6(7), e103.
73. Smith, J. P., Nadella, S., & Osborne, N. (2017). Gastrin and gastric cancer. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 4(1), 75-83.
74. Frick, C., Rettenberger, A. T., Lunz, M. L., & Breer, H. (2016). Complex morphology of gastrin-releasing G-cells in the antral region of the mouse stomach. *Cell and tissue research*, 366(2), 301-310.
75. Parhusip, D. H., Siregar, G. A., & Dairi, L. B. (2019). The Difference of Serum Gastrin-17 Level Based on Gastritis Severity and HP Infection. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(8), 1266.
76. Dimaline, R., & Varro, A. (2014). Novel roles of gastrin. *The Journal of physiology*, 592(14), 2951-2958.
77. Moody, T. W. (2014). GRPR (Gastrin-Releasing Peptide Receptor). *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 18 (10), 711-714.
78. Pendharkar, S. A., Drury, M., Walia, M., Korc, M., & Petrov, M. S. (2017). Gastrin-releasing peptide and glucose metabolism following pancreatitis. *Gastroenterology research*, 10(4), 224.
79. Jha, P. K., Foppen, E., Challet, E., & Kalsbeek, A. (2015). Effects of central gastrin-releasing peptide on glucose metabolism. *Brain research*, 1625, 135-141.

80. Dahan, T., Ziv, O., Horwitz, E., Zemmour, H., Lavi, J., Swisa, A., ... & Dor, Y. (2017). Pancreatic β -cells express the fetal islet hormone gastrin in rodent and human diabetes. *Diabetes*, *66*(2), 426-436.
81. Bach, S., Binder, A., Montavon, G., Klauschen, F., Müller, K. R., & Samek, W. (2015). On pixel-wise explanations for non-linear classifier decisions by layer-wise relevance propagation. *PloS one*, *10*(7), e0130140.
82. Rehfeld, J. F. (2016). Why cholecystokinin and gastrin are also incretins. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*, *5*(3), 99-101.
83. Sasaki, S., Miyatsuka, T., Matsuoka, T. A., Takahara, M., Yamamoto, Y., Yasuda, T., ... & Watada, H. (2015). Activation of GLP-1 and gastrin signalling induces in vivo reprogramming of pancreatic exocrine cells into beta cells in mice. *Diabetologia*, *58*(11), 2582-2591.
84. Khan, D., Vasu, S., Moffett, R. C., Irwin, N., & Flatt, P. R. (2018). Expression of Gastrin Family Peptides in Pancreatic Islets and Their Role in β -Cell Function and Survival. *Pancreas*, *47*(2), 190-199.
85. Fosgerau, K., Jessen, L., Lind Tolborg, J., Østerlund, T., Schæffer Larsen, K., Rolsted, K., ... & Skovlund Ryge Neerup, T. (2013). The novel GLP-1-gastrin dual agonist, ZP3022, increases β -cell mass and prevents diabetes in db/db mice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *15*(1), 62-71.
86. Delporte, C. (2013). Structure and physiological actions of ghrelin. *Scientifica*, *2013*.
87. Jain, S. R. (2014). Ghrelin: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, *6*(8), 288.
88. Li, Z., Luo, J., Li, Y., & Zhang, W. (2012). Ghrelin, a gastric hormone with diverse functions. *Chemical biology*, 293-340.
89. Khatib, M. N., Khatib, M., Gaidhane, S., Gaidhane, A., & Quazi, S. Z. (2014). Ghrelin for regulating appetite and energy balance: A systematic review. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, *4*(3), 101-5.
90. Nour, H. A., El Sawaf, A. L., Elewa, S. M., & El Sayed, Y. (2014). Strength and independence of associations between ghrelin, leptin, adiponectin and insulin in

- stimulating basic functions to energy metabolism. *Alexandria Journal of Medicine*, 50(1), 49-59.
91. Sato, T., Ida, T., Nakamura, Y., Shiimura, Y., Kangawa, K., & Kojima, M. (2014). Physiological roles of ghrelin on obesity. *Obesity research & clinical practice*, 8(5), e405-e413.
92. Mihalache, L., Gherasim, A., Niță, O., Ungureanu, M. C., Pădureanu, S. S., Gavril, R. S., & Arhire, L. I. (2016). Effects of ghrelin in energy balance and body weight homeostasis. *Hormones*, 15(2), 186-196.
93. Pinkney, J. (2014). The role of ghrelin in metabolic regulation. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 17(6), 497-502.
94. Qin, Y., Li, Z., Wang, Z., Li, Y., Zhao, J., Mulholland, M., & Zhang, W. (2014). Ghrelin contributes to protection of hepatocellular injury induced by ischaemia/reperfusion. *Liver International*, 34(4), 567-575.
95. Muller, T. D., Nogueiras, R., Andermann, M. L., Andrews, Z. B., Anker, S. D., Argente, J., ... & Casanueva, F. F. (2015). Ghrelin. *Mol Metab*, 4 (6), 437–460.
96. Stefanov, I. S., Ananiev, J. R., Tolekova, A. N., Dinkova, K. I., Hamza, S., Ignatova, M. K., & Gulubova, M. V. (2017). Ghrelin and gastric cancer. *BULGARIAN CHEMICAL COMMUNICATIONS*, 49, 209-217.
97. Mao, Y., Tokudome, T., & Kishimoto, I. (2014). Ghrelin as a treatment for cardiovascular diseases. *Hypertension*, 64(3), 450-454.
98. Sato, T., Oishi, K., Ida, T., & Kojima, M. (2015). Physiological functions and pathology of ghrelin. *Am J Life Sci*, 3(3-2), 8-16.
99. Perret, J., De Vriese, C., & Delporte, C. (2014). Polymorphisms for ghrelin with consequences on satiety and metabolic alterations. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 17(4), 306-311.
100. Pradhan, G., Samson, S. L., & Sun, Y. (2013). Ghrelin: much more than a hunger hormone. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 16(6), 619.
101. Poher, A. L., Tschöp, M. H., & Müller, T. D. (2018). Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*, 100, 236-242.

102. Brial, F., Lussier, C. R., Belleville, K., Sarret, P., & Boudreau, F. (2015). Ghrelin Inhibition Restores Glucose Homeostasis in Hepatocyte Nuclear Factor-1 α (MODY3)–Deficient Mice. *Diabetes*, *64*(9), 3314-3320.
103. Wierup, N., Sundler, F., & Heller, R. S. (2014). The islet ghrelin cell. *Journal of molecular endocrinology*, *52*(1), 35-49.
104. Picciotto, S. (2015). Regulation of Ghrelin: A Possible Treatment Option for Obesity and Diabetes. *The Science Journal of the Lander College of Arts and Sciences*, *8*(2), 8.
105. Al Massadi, O., López, M., Fernø, J., Diéguez, C., & Nogueiras, R. (2015). What is the real relevance of endogenous ghrelin? *Peptides*, *70*, 1-6.
106. Chabot, F., Caron, A., Laplante, M., & St-Pierre, D. H. (2014). Interrelationships between ghrelin, insulin and glucose homeostasis: Physiological relevance. *World journal of diabetes*, *5*(3), 328.
107. Heppner, K. M., & Tong, J. (2014). Regulation of glucose metabolism by the ghrelin system: multiple players and multiple actions. *Eur J Endocrinol*, *171*(1), R21-32.
108. Bastidas-Ponce, A., Scheibner, K., Lickert, H., & Bakhti, M. (2017). Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development. *Development*, *144*(16), 2873-2888.
109. Yada, T., Damdindorj, B., Rita, R. S., Kurashina, T., Ando, A., Taguchi, M., ... & Dezaki, K. (2014). Ghrelin signalling in β -cells regulates insulin secretion and blood glucose. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *16*(S1), 111-117.
110. Arous, C., & Wehrle-Haller, B. (2017). Role and impact of the extracellular matrix on integrin-mediated pancreatic β -cell functions. *Biology of the Cell*, *109*(6), 223-237.
111. Yagi, T., Asakawa, A., Ueda, H., Miyawaki, S., & Inui, A. (2013). The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance. *International journal of molecular medicine*, *32*(3), 523-531.
112. Nelson, A. D., Camilleri, M., Acosta, A., Busciglio, I., Linker Nord, S., Bolding, A., ... & Burton, D. (2016). Effects of ghrelin receptor agonist, relamorelin, on

- gastric motor functions and satiation in healthy volunteers. *Neurogastroenterology & Motility*, 28(11), 1705-1713.
113. Sanger, G. J. (2014). Ghrelin and motilin receptor agonists: time to introduce bias into drug design. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(2), 149-155.
114. Broad, J., Mukherjee, S., Samadi, M., Martin, J. E., Dukes, G. E., & Sanger, G. J. (2012). Regional-and agonist-dependent facilitation of human neurogastrointestinal functions by motilin receptor agonists. *British journal of pharmacology*, 167(4), 763-774.
115. Jawed, M., Saeed, M. S., Shahid, A., & Jawed, S. (2017). Ghrelin Level in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Annals of King Edward Medical University*, 23(3): AKEMU.
116. Cui, H., López, M., & Rahmouni, K. (2017). The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(6), 338.
117. Churm, R., Davies, J. S., Stephens, J. W., & Prior, S. L. (2017). Ghrelin function in human obesity and type 2 diabetes: a concise review. *Obesity reviews*, 18(2), 140-148.
118. Al Qarni, A. A., Joatar, F. E., Das, N., Awad, M., Eltayeb, M., Al-Zubair, A. G., ... & Giha, H. A. (2017). Association of Plasma Ghrelin Levels with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus among Saudi. *Endocrinol Metab*, 32, 230-240.
119. Delhanty, P. J., Neggers, S. J., & van der Lely, A. J. (2013). Des-acyl ghrelin: a metabolically active peptide. In *The Ghrelin System* (Vol. 25, pp. 112-121). Karger Publishers.
120. Paoluzi, O. A., Del Vecchio Giovanna Blanco, R. C., Monteleone, I., Monteleone, G., & Pallone, F. (2014). Impairment of ghrelin synthesis in HP-colonized stomach: new clues for the pathogenesis of H. pylori-related gastric inflammation. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(3), 639.
121. Kasai, C., Sugimoto, K., Moritani, I., Tanaka, J., Oya, Y., Inoue, H., ... & Takase, K. (2016). Changes in plasma ghrelin and leptin levels in patients with peptic ulcer

- and gastritis following eradication of HP infection. *BMC gastroenterology*, 16(1), 1-8.
122. Paoluzi, O. A., Del Vecchio Blanco, G., Caruso, R., Monteleone, I., Caprioli, F., Tesauro, M., ... & Pallone, F. (2013). Helicobacter pylori Infection Associates with a Mucosal Downregulation of Ghrelin, Negative Regulator of Th1-Cell Responses. *Helicobacter*, 18(6), 406-412.
123. Zhou, G., Sinnett-Smith, J., Liu, S. H., Yu, J., Wu, J., Sanchez, R., ... & Brunnicardi, F. C. (2014). Down-regulation of pancreatic and duodenal homeobox-1 by somatostatin receptor subtype 5: a novel mechanism for inhibition of cellular proliferation and insulin secretion by somatostatin. *Frontiers in physiology*, 5, 226.
124. Hernández, C., Simó-Servat, O., & Simó, R. (2014). Somatostatin and diabetic retinopathy: current concepts and new therapeutic perspectives. *Endocrine*, 46(2), 209-214.
125. Rorsman, P., & Huising, M. O. (2018). The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(7), 404-414.
126. Wendt, A., & Eliasson, L. (2020, January). Pancreatic α -cells—The unsung heroes in islet function. In *Seminars in cell & developmental biology*, vol 103, 41-50. Academic Press.
127. Ørsgaard, A., & Holst, J. J. (2017). The role of somatostatin in GLP-1-induced inhibition of glucagon secretion in mice. *Diabetologia*, 60(9), 1731-1739.
128. Kristinsson, H., Sargsyan, E., Manell, H., Smith, D. M., Göpel, S. O., & Bergsten, P. (2017). Basal hypersecretion of glucagon and insulin from palmitate-exposed human islets depends on FFAR1 but not decreased somatostatin secretion. *Scientific reports*, 7(1), 1-11.
129. Van Der Meulen, T., Donaldson, C. J., Cáceres, E., Hunter, A. E., Cowing-Zitron, C., Pound, L. D., ... & Huising, M. O. (2015). Urocortin3 mediates somatostatin-dependent negative feedback control of insulin secretion. *Nature medicine*, 21(7), 769-776.
130. Rorsman, P., & Braun, M. (2013). Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets. *Annual review of physiology*, 75, 155-179.

131. van der Meulen, T., & Huising, M. O. (2014). Maturation of stem cell-derived beta-cells guided by the expression of urocortin 3. *The Review of Diabetic Studies: RDS*, 11(1), 115.
132. Kim, W., Fiori, J. L., Shin, Y. K., Okun, E., Kim, J. S., Rapp, P. R., & Egan, J. M. (2014). Pancreatic polypeptide inhibits somatostatin secretion. *FEBS letters*, 588(17), 3233-3239.
133. Śliwińska-Mossoń, M., Veselý, M., & Milnerowicz, H. (2014, September). The clinical significance of somatostatin in pancreatic diseases. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 75, No. 4, pp. 232-240). Elsevier Masson.
134. Reimann, F., & Gribble, F. M. (2016). G protein-coupled receptors as new therapeutic targets for type 2 diabetes. *Diabetologia*, 59(2), 229-233.
135. Henquin, J. C., Ibrahim, M. M., & Rahier, J. (2017). Insulin, glucagon and somatostatin stores in the pancreas of subjects with type-2 diabetes and their lean and obese non-diabetic controls. *Scientific reports*, 7(1), 1-9.
136. Briant, L. J. B., Reinbothe, T. M., Spiliotis, I., Miranda, C., Rodriguez, B., & Rorsman, P. (2018). δ -cells and β -cells are electrically coupled and regulate α -cell activity via somatostatin. *The Journal of physiology*, 596(2), 197-215.
137. Rodriguez-Diaz, R., & Caicedo, A. (2014). Neural control of the endocrine pancreas. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 28(5), 745-756.
138. Karimian, N., Qin, T., Liang, T., Osundiji, M., Huang, Y., Teich, T., ... & Gaisano, H. Y. (2013). Somatostatin receptor type 2 antagonism improves glucagon counterregulation in biobreeding diabetic rats. *Diabetes*, 62(8), 2968-2977.
139. Elliott, A. D., Ustione, A., & Piston, D. W. (2015). Somatostatin and insulin mediate glucose-inhibited glucagon secretion in the pancreatic α -cell by lowering cAMP. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 308(2), E130-E143.
140. Tarasco, E., Seebeck, P., Pfundstein, S., Daly, A. F., Eugster, P. J., Harris, A. G., ... & Boyle, C. N. (2017). Effect of AP102, a subtype 2 and 5 specific somatostatin analog, on glucose metabolism in rats. *Endocrine*, 58(1), 124-133.

141. Śliwińska-Mossoń, M., Jeleń, M., & Milnerowicz, H. (2016). Somatostatin expression in the pancreatic cells of smoking and non-smoking chronic pancreatitis patients with or without diabetes. *Pancreatology*, *16*(2), 225-230.
142. Schubert, M. L. (2015). Functional anatomy and physiology of gastric secretion. *Current opinion in gastroenterology*, *31*(6), 479-485.
143. Sanger, G. J., & Furness, J. B. (2016). Ghrelin and motilin receptors as drug targets for gastrointestinal disorders. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *13*(1), 38.
144. Adriaenssens, A., Lam, B. Y. H., Billing, L., Skeffington, K., Sewing, S., Reimann, F., & Gribble, F. (2015). A transcriptome-led exploration of molecular mechanisms regulating somatostatin-producing D-cells in the gastric epithelium. *Endocrinology*, *156*(11), 3924-3936.
145. Muscogiuri, G., Balercia, G., Barrea, L., Cignarelli, A., Giorgino, F., Holst, J. J., ... & Colao, A. (2018). Gut: a key player in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Critical reviews in food science and nutrition*, *58*(8), 1294-1309.
146. Mani, B. K., & Zigman, J. M. (2015). A strong stomach for somatostatin. *Endocrinology*, (Vol. 156, No. 11, pp. 3876-3879)
147. Zhang, H., Yan, C., Yang, Z., Zhang, W., Niu, Y., Li, X., ... & Su, Q. (2017). Alterations of serum trace elements in patients with type 2 diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *40*, 91-96.
148. Doddigarla, Z., Parwez, I., & Ahmad, J. (2016). Correlation of serum chromium, zinc, magnesium and SOD levels with HbA1c in type 2 diabetes: a cross sectional analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *10*(1), S126-S129.
149. Unjiati, W. B., & Adriani, M. (2015). Chromium and zinc level of patients with type 2 diabetes and non-diabetes. *Biochem Physiol*, *5*(10), 1-5.
150. Gröber, U., Schmidt, J., & Kisters, K. (2015). Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*, *7*(9), 8199-8226.
151. Serefko, A., Szopa, A., & Poleszak, E. (2016). Magnesium and depression. *Magnesium research*, *29*(3), 112-119.

152. Barbagallo, M., & Dominguez, L. J. (2015). Magnesium and type 2 diabetes. *World journal of diabetes*, 6(10), 1152.
153. Ramadass, S., Basu, S., & Srinivasan, A. R. (2015). SERUM magnesium levels as an indicator of status of Diabetes Mellitus type 2. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 9(1), 42-45.
154. Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2015). Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Diabetes Mellitus. *The New England journal of medicine*, 373(25), 2482-2483.
155. Rodríguez-Moran, M., & Guerrero-Romero, F. (2014). Oral magnesium supplementation improves the metabolic profile of metabolically obese, normal-weight individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Archives of medical research*, 45(5), 388-393.
156. Vardatsikos, G., Pandey, N. R., & Srivastava, A. K. (2013). Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of zinc. *Journal of inorganic biochemistry*, 120, 8-17.
157. Maret, W. (2017). Zinc in pancreatic islet biology, insulin sensitivity, and diabetes. *Preventive nutrition and food science*, 22(1), 1.
158. Rutter, G. A. (2010). Think zinc: new roles for zinc in the control of insulin secretion. *Islets*, 2(1), 49-50.
159. Bosco, M. D., Mohanasundaram, D. M., Drogemuller, C. J., Lang, C. J., Zalewski, P. D., & Coates, P. T. (2010). Zinc and zinc transporter regulation in pancreatic islets and the potential role of zinc in islet transplantation. *The review of diabetic studies: RDS*, 7(4), 263.
160. Cruz, K. J. C., de Oliveira, A. R. S., & do Nascimento Marreiro, D. (2015). Antioxidant role of zinc in diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, 6(2), 333.
161. Bosco, M. D., Mohanasundaram, D. M., Drogemuller, C. J., Lang, C. J., Zalewski, P. D., & Coates, P. T. (2010). Zinc and zinc transporter regulation in pancreatic islets and the potential role of zinc in islet transplantation. *The review of diabetic studies: RDS*, 7(4), 263.
162. Fukada, T., Yamasaki, S., Nishida, K., Murakami, M., & Hirano, T. (2011). Zinc homeostasis and signaling in health and diseases. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 16(7), 1123-1134.

163. Prasad, A. S. (2013). Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Advances in nutrition*, 4(2), 176-190.
164. Lowe, J., Taveira-da-Silva, R., & Hilário-Souza, E. (2017). Dissecting copper homeostasis in diabetes mellitus. *Iubmb Life*, 69(4), 255-262.
165. Skalnaya, M. G., Skalny, A. V., & Tinkov, A. A. (2017). Serum copper, zinc, and iron levels, and markers of carbohydrate metabolism in postmenopausal women with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 43, 46-51.
166. Malavolta, M., Piacenza, F., Basso, A., Giacconi, R., Costarelli, L., & Mocchegiani, E. (2015). Serum copper to zinc ratio: Relationship with aging and health status. *Mechanisms of ageing and development*, 151, 93-100.
167. Khan, F. A., Al Jameil, N., Arjumand, S., Khan, M. F., Tabassum, H., Alenzi, N., ... & Fatima, S. (2015). Comparative study of serum copper, iron, magnesium, and zinc in type 2 diabetes-associated proteinuria. *Biological trace element research*, 168(2), 321-329.
168. Jayawardena, R., Ranasinghe, P., Galappathy, P., Malkanthi, R. L. D. K., Constantine, G. R., & Katulanda, P. (2012). Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*, 4(1), 1-12.
169. Derouiche, S., & Kechrid, Z. (2016). Zinc supplementation overcomes effects of copper on zinc status, carbohydrate metabolism and some enzyme activities in diabetic and nondiabetic rats. *Canadian journal of diabetes*, 40(4), 342-347.
170. Atari-Hajipirloo, S., Valizadeh, N., Khadem-Ansari, M. H., Rasmi, Y., & Kheradmand, F. (2016). Altered concentrations of copper, zinc, and iron are associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with type 2 diabetes mellitus and their first-degree relatives. *International journal of endocrinology and metabolism*, 14(2): e33273.
171. Fang, C., Wu, W., Gu, X., Dai, S., Zhou, Q., Deng, H., ... & Chen, J. (2019). Association of serum copper, zinc and selenium levels with risk of metabolic

- syndrome: A nested case-control study of middle-aged and older Chinese adults. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 52, 209-215.
172. Qiu, Q., Zhang, F., Zhu, W., Wu, J., & Liang, M. (2017). Copper in diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review of plasma and serum studies. *Biological trace element research*, 177(1), 53-63.
173. Ahn, B. I., Kim, M. J., Koo, H. S., Seo, N., Joo, N. S., & Kim, Y. S. (2014). Serum zinc concentration is inversely associated with insulin resistance but not related with metabolic syndrome in nondiabetic Korean adults. *Biological trace element research*, 160(2), 169-175.
174. Semenkovich, K., Brown, M. E., Svrakic, D. M., & Lustman, P. J. (2015). Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs*, 75(6), 577-587.
175. Młyniec, K., Gaweł, M., Doboszevska, U., Starowicz, G., Pytka, K., Davies, C. L., & Budziszewska, B. (2015). Essential elements in depression and anxiety. Part II. *Pharmacological Reports*, 67(2), 187-194.
176. Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C., Mao, M. A., Srivali, N., Ungprasert, P., Varothai, N., ... & Erickson, S. B. (2015). Hypomagnesaemia linked to depression: a systematic review and meta-analysis. *Internal medicine journal*, 45(4), 436-440.
177. Li, Z., Wang, W., Xin, X., Song, X., & Zhang, D. (2018). Association of total zinc, iron, copper and selenium intakes with depression in the US adults. *Journal of affective disorders*, 228, 68-74.
178. Islam, M. R., Islam, M. R., Qusar, M. S., Islam, M. S., Kabir, M. H., Rahman, G. M., ... & Hasnat, A. (2018). Alterations of serum macro-minerals and trace elements are associated with major depressive disorder: a case-control study. *BMC psychiatry*, 18(1), 94.
179. Tarleton, E. K., Littenberg, B., MacLean, C. D., Kennedy, A. G., & Daley, C. (2017). Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PLoS One*, 12(6), e0180067.

180. Wang, J., Um, P., Dickerman, B. A., & Liu, J. (2018). Zinc, magnesium, selenium and depression: a review of the evidence, potential mechanisms and implications. *Nutrients*, *10*(5), 584.
181. Doboszewska, U., Szewczyk, B., Sowa-Kućma, M., Noworyta-Sokołowska, K., Misztak, P., Gołębiowska, J., ... & Gołembowska, K. (2016). Alterations of bio-elements, oxidative, and inflammatory status in the zinc deficiency model in rats. *Neurotoxicity research*, *29*(1), 143-154.
182. Nowak, G. (2015). Zinc, future mono/adjunctive therapy for depression: mechanisms of antidepressant action. *Pharmacological Reports*, *67*(3), 659-662.
183. Ozsoy, S., Besirli, A., Abdulrezzak, U., & Basturk, M. (2014). Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment. *Psychiatry investigation*, *11*(2), 167.
184. American Diabetes Association. (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes care*, *42*(Supplement 1), S13-S28.
185. Moreno, L. M., Vergara, J., & Alarcón, R. (2019). Predictive risk model for the diagnosis of diabetes mellitus type 2 in a follow-up study 15 years on: PRODI2 Study. *European journal of public health*, *29*(1), 178-182.
186. do Vale Moreira, N. C., Montenegro, R. M., Meyer, H. E., Bhowmik, B., Mdala, I., Siddiquee, T., ... & Hussain, A. (2019). Glycated Hemoglobin in the Diagnosis of Diabetes Mellitus in a Semi-Urban Brazilian Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *16*(19), 3598.
187. Jahnen-Dechent, W., & Ketteler, M. (2012). Magnesium basics. *Clinical kidney journal*, *5*(Suppl_1), i3-i14.
188. Poddalgoda, D., Macey, K., & Hancock, S. (2019). Derivation of biomonitoring equivalents (BE values) for zinc. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *106*, 178-186.
189. Yang, W., Gooding, J. J., He, Z., Li, Q., & Chen, G. (2007). Fast colorimetric detection of copper ions using L-cysteine functionalized gold nanoparticles. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, *7*(2), 712-716.

190. Tvarijonaviciute, A., German, A. J., Martínez-Subiela, S., Tecles, F., & Ceron, J. J. (2012). Analytical performance of commercially-available assays for feline insulin-like growth factor 1 (IGF-1), adiponectin and ghrelin measurements. *Journal of feline medicine and surgery*, *14*(2), 138-146.
191. Aydin, S. (2015). A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*, *72*, 4-15.
192. Rao, W., Sun, P., Yunxuan, L. I., Liu, W., Yang, Y., Jinyun, Y. U. A. N., & Tinghua, L. I. (2018). *U.S. Patent Application No. 15/543, 808*.
193. Trung, T. T., Minh, T. A., & Anh, N. T. (2019). Value of CIM, CLO test and multiplex PCR for the diagnosis of HP infection status in patients with gastritis and gastric ulcer. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, *20*(11), 3497.
194. Moubri, M., Burucoa, C., Kalach, N., Larras, R. R., Nouar, N., Mouffok, F., & Arrada, Z. (2019). Performances of the IDEIA HpStAR stool antigen test in detection of HP infection before and after eradication treatment in Algerian children. *Journal of tropical pediatrics*, *65*(3), 210-216.
195. Kakiuchi, T., Okuda, M., Hashiguchi, K., Imamura, I., Nakayama, A., & Matsuo, M. (2019). Evaluation of a novel stool antigen rapid test kit for detection of HP infection. *Journal of Clinical Microbiology*, *57*(3): e01825-18.
196. Kawano, K., Yazumi, S., Kawano, R., & Nishi, K. (2018). Detection capability of the stool HP antigen kit using gastric juice collected during esophagogastroduodenoscopy. *Chinese medical journal*, *131*(18), 2252.
197. El-Serag, H. B., Kao, J. Y., Kanwal, F., Gilger, M., LoVecchio, F., Moss, S. F., ... & Graham, D. Y. (2018). Houston consensus conference on testing for HP infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *16*(7), 992-1002.
198. Аруин, Л. И., Капуллер, Л. Л., & Исаков, В. А. (1998). Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. *М.: Триада-х*, 496, 2.
199. Graham, D. Y., & Miftahussurur, M. (2018). HP urease for diagnosis of HP infection: A mini review. *Journal of advanced research*, *13*, 51-57.

200. Perets, T. T., Gingold-Belfer, R., Leibovitzh, H., Itskoviz, D., Schmilovitz-Weiss, H., Snir, Y., ... & Boltin, D. (2019). Optimization of 13C-urea breath test threshold levels for the detection of HP infection in a national referral laboratory. *Journal of clinical laboratory analysis*, 33(2), e22674.
201. Boltin, D., Levi, Z., Perets, T. T., Schmilovitz-Weiss, H., Gingold-Belfer, R., Dickman, R., & Dotan, I. (2018). Correlation between quantitative 13C-urea breath test and HP treatment success in a population-based cohort. *Gastroenterology Research and Practice*, vol 2018, <https://doi.org/10.1155/2018/5439539>.
202. Coelho, L. G., Sant'Ana, C. R., Oliveira, R. B. D., Araujo, A. C. C. D., Silva, R. C. T. D., Trindade, O. R., ... & Bendassolli, J. A. (2018). Performance of the 13C-urea breath test for the diagnosis of H. pylori infection using a substrate synthesized in Brazil: A preliminary study. *Clinics*, 73: e16-553.
203. Głuszek, S. (2018). Can urea breath test (UBT) replace rapid urea test (RUT)?. *POL PRZEGL CHIR*, 90(5), 44-48.
204. Varbanova, M., Frauenschläger, K., & Malfertheiner, P. (2014). Chronic gastritis—An update. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 28(6), 1031-1042.
205. Sipponen, P., & Price, A. B. (2011). The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26, 31-34.
206. Kuryk, O. G., & Kolomojets, M. Y. (2018). ХГ: сучасні клініко-морфологічні уявлення (лекція). *Клінічна та профілактична медицина*, 1(4), 85-98.
207. Săraru, E. R., Peagu, R., Călin-Necula, A. M., Moldoveanu, A., & Fierbințeanu-Braticевичi, C. (2019). Performances of Diagnostic Methods in Gastroesophageal Reflux Disease. *Internal Medicine*, 16(1), 41-50.
208. Kalmykova, Y., Sadat, K., & Kalmykov, S. (2019). Physical therapy of dissecretory syndrome and autonomic disorders in patients with chronic gastritis. *Journal of Human Sport and Exercise*, 14(4): 893-905.
209. Siddiqi, H. A., Salwen, M. J., Shaikh, M. F., & Bowne, W. B. (2017). LABORATORY OF GASTROINTESTINAL DIAGNOSIS AND PANCREATIC

- DISORDERS. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods: First South Asia Edition_e-Book*, 306.
210. American Diabetes Association, & American Academy of Neurology. (1988). Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 11(7), 592-597.
211. Limon, V. M., Lee, M., Gonzalez, B., Choh, A. C., & Czerwinski, S. A. (2020). The impact of metabolic syndrome on mental health-related quality of life and depressive symptoms. *Quality of life research*, 29, 2063–2072.
212. Noone, P. A. (2017). The Holmes–Rahe Stress Inventory. *Occupational Medicine*, 67(7), 581-582.
213. Baksheev, A. I., Turchina, Z. E., Yurchuk, G. V., Rahinsky, D. V., Leopa, A. V., & Melnikova, T. V. (2018). Medico-Psychological Support of Elderly Patients with Somatic Pathology in Doctor-Patient Relations. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(10), 2506-2509.
214. Chedid, V., Brandler, J., Vijayvargiya, P., Park, S. Y., Szarka, L. A., & Camilleri, M. (2019). Characterization of upper gastrointestinal symptoms, gastric motor functions, and associations in patients with diabetes at a referral center. *American Journal of Gastroenterology*, 114(1), 143-154.
215. Радіонова, Т. О., & Радіонова, Т. А. (2018). Частота та характер уражень шлунку у хворих на цукровий діабет в залежності від його типу. *Український терапевтичний журнал*, 1, 72-80.
216. Скрипник, І. М., Радіонова, Т. О., Скрипник, І. Н., & Радіонова, Т. А. (2018). Особливості клінічних проявів та лікування захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет.
217. AbuZayed, R., Bulatova, N., Kasabri, V., Suyagh, M., Halaseh, L., & AlAlawi, S. (2019). Correlates of zinc finger BED domain-containing protein 3 and ghrelin in metabolic syndrome patients with and without prediabetes. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 37(3): 20180052.
218. Al Qarni, A. A., Joatar, F. E., Das, N., Awad, M., Eltayeb, M., Al-Zubair, A. G., ... & Giha, H. A. (2017). Association of plasma ghrelin levels with insulin resistance

- in type 2 diabetes mellitus among Saudi subjects. *Endocrinology and Metabolism*, 32(2), 230.
219. Srinivasan, M., Meadows, M. L., & Maxwell, L. (2018). Assessment of salivary adipokines resistin, visfatin, and ghrelin as type 2 diabetes mellitus biomarkers. *Biochemistry research international*, 2018, 1–5. doi:10.1155/2018/7463796.
220. Briant, L. J. B., Reinbothe, T. M., Spiliotis, I., Miranda, C., Rodriguez, B., & Rorsman, P. (2018). δ -cells and β -cells are electrically coupled and regulate α -cell activity via somatostatin. *The Journal of physiology*, 596(2), 197-215.
221. Rorsman, P., & Huising, M. O. (2018). The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(7), 404-414.
222. Bjørklund, G., Dadar, M., Pivina, L., Doşa, M. D., Semenova, Y., & Aaseth, J. (2020). The role of zinc and copper in insulin resistance and diabetes mellitus. *Current medicinal chemistry*, 27 (39), 6643-6657.
223. San Tang, K. (2019). The current and future perspectives of zinc oxide nanoparticles in the treatment of diabetes mellitus. *Life sciences*, 239, e117011.
224. da Silva Bandeira, V., Pires, L. V., Hashimoto, L. L., de Alencar, L. L., Almondes, K. G. S., Lottenberg, S. A., & Cozzolino, S. M. F. (2017). Association of reduced zinc status with poor glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 44, 132-136.
225. Zhang, Q., Ji, L., Zheng, H., Li, Q., Xiong, Q., Sun, W., ... & Zhang, S. (2018). Low serum phosphate and magnesium levels are associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 146, 1-7.

ДОДАТКИ

Додаток А.1

Список публікацій за темою дисертації

1. Sirchak, E. S., & Patskun, S. V. (2018). Interrelation between ghrelin and gastrin in patients with combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 1), 311-314. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

2. Sirchak, E. S., & Patskun, S. V. (2017). Поширеність *Helicobacter Pylori* серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 70-75. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

3. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2018). Ерадикація *Helicobacter pylori* у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет II типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 132-136. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

4. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2018). Вплив комплаєнсу пацієнтів з комбінацією цукрового діабету 2 типу та хронічного гастриту на особливості перебігу та лікування захворювань. *Медичні перспективи*, 23(3-1), 193-196. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

5. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2019). Особливості кислотоутворювальної функції шлунка у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 125-128. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

6. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2020). Порівняльна оцінка ефективності використання прокінетиків у лікуванні пацієнтів з хронічним гастритом та цукровим діабетом 2 типу. *Український журнал медицини, біології та спорту*, Том 5, №1 (23), 199-203. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

7. Сірчак, Є. С. (2018). Поширеність факторів ризику виникнення хелікобактер пілорі у хворих із цукровим діабетом II типу. *Науковий вісник Ужгородського університету*, № 1(57), 98–104. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

8. Sirchak, Y., & Patskun, S. (2020). Dynamics of Psychological Status and Quality of Life Indicators in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Chronic Gastritis Before and After the Treatment. *Galician Medical Journal*, 27(1), 13-17. <https://doi.org/10.21802/gmj.2020.1.10> (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

9. Sirchak, Y. S., Patskun, S. V., & Bedey, N. V. (2020). Dynamics of gastrin level in patients with diabetes mellitus 2 type and chronic gastritis after helicobacter pylori eradication therapy. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 73(11), 2512-2514. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні

об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

10. Сірчак, Є. С., & Пацкун, С. В. (2020) Особливості перебігу діабетичної нейропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом. Український журнал медицини, біології та спорту. - Том 5, № 6 (28), 170-175. (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

11. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». «Рівень гастрину в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом». Сірчак Є.С., Пацкун С.В., Пічкарь Й.І. м. Івано-Франківськ, 2018 (26-27 квітня). Ст.57 (Особистий внесок здобувачки полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

12. Збірник праць XI міжнародної дисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» «Гелікобактерна інфікованість у хворих на цукровий діабет II типу та ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту». Сірчак Є.С., Пацкун С.В., Стан М.П., Олексик О.Т., Вайс В.В. м.Ужгород, 2018 (13-14 квітня 2018). Ст. 334-337 (Особистий внесок здобувачки полягає у статистичній обробці, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

13. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція "Сучасні аспекти збереження здоров'я людини" «Особливості лікування хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу». Сірчак Є.С., Пацкун С.В. м.Ужгород, 2019 (12-13 квітня). Ст. 385-389. (Особистий внесок здобувачки полягає у статистичній обробці, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

14. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція "Сучасні аспекти збереження здоров'я людини" «Динаміка рівню

гастроїнтестинальних гормонів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом на фоні комплексної терапії». Сірчак Є.С., Пацкун С.В., Олексик О.Т. м.Ужгород, 2020 (3-4 квітня). Ст. 329-332. (Особистий внесок здобувачки полягає у статистичній обробці, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації)

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційного дослідження представлено на науково-практичних конференціях:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Івано-Франківськ, 26-27 квітня 2018, форма участі – усна доповідь)
2. Міжнародна науково-практична міждисциплінарна конференція «Загальні механізми та закономірності розвитку хвороби та її корекції в аспекті хірургічної, педіатричної та терапевтичної патологій» (м.Ужгород, 18-19 жовтня 2018, форма участі – усна доповідь)
3. XI міжнародна дисциплінарна науково-практична конференція «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (м.Ужгород, 13-14 квітня 2018, форма участі – публікація)
4. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція "Сучасні аспекти збереження здоров'я людини" «Особливості лікування хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу» (м.Ужгород, 12-13 квітня 2019, форма участі – публікація)
5. 73-я підсумкова конференція професорсько-викладацького складу Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 26 лютого 2019 р., форма участі – стенова доповідь)
6. 74-а підсумкова конференція професорсько-викладацького складу Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 25 лютого 2020 р., форма участі – усна доповідь)
7. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція "Сучасні аспекти збереження здоров'я людини" (м.Ужгород, 3-4 квітня 2020, форма участі – публікація)

Додаток Б

Акти впровадження у лікувальний процес

Додаток Б.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
ДИРЕКТОР
КНП "Закарпатська обласна
клінічна лікарня ім. А. Новака"
Закарпатської обласної ради
Ю.Ю. Яцина
2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: ВИЗНАЧЕННЯ СИРОВАТКОВОГО РІВНЯ ГРЕЛІНУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є.С., аспір. Пацкун С.В.

Джерело інформації: Sirchak E.S. Interrelation between ghrelin and gastrin in patients with combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus / E.S. Sirchak, S.V. Patskun // Wiadomosci Lekarskie. – 2018. – TOM LXXI, Nr2 cz 1 – p. 311-314

1. **Впроваджено в роботу** ендокринологічного відділення КНП "Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака" ЗОР.
2. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
2. **Кількість пацієнтів:** 65
3. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого доповнення до діагностичного комплексу показало основні напрямки необхідної корекції рівня гастроінтестинальних гормонів. Проведене наукове дослідження дозволило покращити лікувально-діагностичний комплекс у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.
4. **Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та ендокринологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження: завідувач ендокринологічного відділення

« 7 » 2020 р.

к.мед.н. Олексик О.Т.

Додаток Б.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
ДИРЕКТОР
КНП «Іршавська районна лікарня»
Іршавської районної ради
Закарпатської області
С.В. Карасрай
«15» 8 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: ЗАСТОСУВАННЯ ПРОКІНЕТИКА ДОМПЕРИДОНУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак С.С., аспір. Пацкун С.В.

Джерело інформації: Сірчак С.С. Порівняльна оцінка ефективності використання прокінетиків у лікуванні пацієнтів з хронічним гастритом та цукровим діабетом 2 типу / С.С. Сірчак, С.В. Пацкун // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Том 5, №1 (23) – с. 199-203.

1. **Впроваджено в:** роботу терапевтичного відділення КНП «Іршавська районна лікарня» Іршавської районної ради Закарпатської області
2. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
3. **Кількість пацієнтів:** 75
4. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованої схеми лікувального комплексу показало кращі результати динаміки прояві з боку шлунково-кишкового тракту. Проведене наукове дослідження дозволило покращити лікувально-діагностичний комплекс у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.
5. **Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та ендокринологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження:

«15» 8 2020 р.

Додаток Б.3

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар КП "РОКЛДЦ ім. В. Поліщука"
Рівненської обласної ради

15.09.2020 р.

Шустик Р.П.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: ВИЗНАЧЕННЯ СИРОВАТКОВОГО РІВНЯ ГАСТРИНУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є.С., аспір. Пацкун С.В.

Джерело інформації: Sirchak E.S. Interrelation between ghrelin and gastrin in patients with combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus / E.S. Sirchak, S.V. Patskun // Wiadomosci Lekarskie. – 2018. – TOM LXXI, Nr2 cz 1 – p. 311-314

1. Впроваджено в: КП "РОКЛДЦ ім. В. Поліщука" РОР
2. Термін впровадження: 2019-2020 рр.
3. Кількість пацієнтів: 98
4. Ефективність впровадження: Використання запропонованого доповнення до діагностичного комплексу показало основні напрямки необхідної корекції рівня гастроінтестинальних гормонів. Проведене наукове дослідження дозволило покращити лікувально-діагностичний комплекс у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.
5. Висновки і пропозиції: рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та ендокринологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальна за впровадження:

Зав. відділенням виїзної діагностики Гудима М.В.

15.09.2020 р.

Додаток Б.4

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар КП "РОКЛДЦ ім. В. Поліщука"
Рівненської обласної ради

15.09.2020 р.

Шустик Р.П.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: ВИЗНАЧЕННЯ СИРОВАТКОВОГО РІВНЯ ГРЕЛІНУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак С.С., аспір. Пашкун С.В.

Джерело інформації: Sirchak E.S. Interrelation between ghrelin and gastrin in patients with combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus / E.S. Sirchak, S.V. Patskun // Wiadomosci Lekarskie. – 2018. – TOM LXXI, Nr2 cz I – p. 311-314

1. Впроваджено в: КП "РОКЛДЦ ім. В. Поліщука" РОР
2. Термін впровадження: 2019-2020 рр.
2. Кількість пацієнтів: 89
3. Ефективність впровадження: Використання запропонованого доповнення до діагностичного комплексу показало основні напрямки необхідної корекції рівня гастроінтестинальних гормонів. Проведене наукове дослідження дозволило покращити лікувально-діагностичний комплекс у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.
4. Висновки і пропозиції: рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та ендокринологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальна за впровадження:

Зав. відділенням виїзної діагностики Гудима М.В.

15.09.2020 р.

Додаток Б.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.О. ДИРЕКТОРА
КНП «Хустська центральна районна
лікарня ім. Вишньовського О. П.»
Хустської районної ради
Закарпатської області
В.І. ЧЕГІЛЬ
2020



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: ЗАСТОСУВАННЯ ПРОКІНЕТИКА ДОМПЕРИДОНУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є.С., аспір. Пацун С.В.

Джерело інформації: Сірчак Є.С. Порівняльна оцінка ефективності використання прокінетиків у лікуванні пацієнтів з хронічним гастритом та цукровим діабетом 2 типу / Є.С. Сірчак, С.В. Пацун // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Том 5, №1 (23) – с. 199-203.

1. Впроваджено в роботу терапевтичного відділення №1 КНП «Хустська центральна районна лікарня ім. Вишньовського О. П.» Хустської районної ради, Закарпатської області
2. Термін впровадження: 2019-2020 рр.
3. Кількість пацієнтів: 56
4. Ефективність впровадження: Використання запропонованої схеми лікувального комплексу показало кращі результати динаміки прояві з боку шлунково-кишкового тракту. Проведене наукове дослідження дозволило покращити лікувально-діагностичний комплекс у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.
5. Висновки і пропозиції: рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та ендокринологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження: завідувач терапевтичним відділенням №1

«5» грудня 2020 р.



Додаток Б.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.О. ДИРЕКТОРА
КНП «Хустська центральна районна
лікарня ім. Віщинського О. П.»
Хустської районної ради
Закарпатської області
В.І. ЧЕГІЛЬ
5.4.2020



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЕРАДИКАЦІЇ *HELICOBACTER PYLORIS* ПРОБІОТИКОМ *SACCHAROMYCES BOULARDII* У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є.С., аспір. Пацун С.В.

Джерело інформації: Сірчак Є.С. Ерадикація *Helicobacter Pylori* у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу / Є.С. Сірчак, С.В. Пацун // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. – №1 (33) – С. 132-136.

1. Впроваджено в: роботу терапевтичного відділення №1 КНП «Хустська центральна районна лікарня ім. Віщинського О. П.» Хустської районної ради, Закарпатської області
2. Термін впровадження: 2019-2020 рр.
3. Кількість пацієнтів: 61
4. Ефективність впровадження: Використання запропонованої доповненої схеми лікувального комплексу показало збільшення частоти успішної ерадикації та зменшення частоти виникнення побічних реакцій. Проведене наукове дослідження дозволило покращити лікувальний комплекс у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.
5. Висновки і пропозиції: рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та ендокринологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження: завідувач терапевтичним відділенням №1

«5» лютого 2020 р.



Додаток Б.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

КНП «Центральна міська клінічна лікарня»
Ужгородської міської ради

І.І. Курах

« 21 » _____ 2020



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Використання «шкали психологічного стресу PSM-25», тесту оцінки рівня стресу (Холмс і Прає) та «SF-36 Health Status Survey» для оцінки психологічного статусу та показників якості життя у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною полінейропатією в поєднанні з хронічним гастритом.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капуцянська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є.С., аспір. Пацкун С.В.

Джерело інформації: Sirchak Y.S. Dynamics of Psychological status and quality of life indicators in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic gastritis before and after the treatment / Y.S. Sirchak, S.V. Patskun // Galician Medical Journal. – 2020. – №27 (1) – <https://doi.org/10.21802/gmj.2020.1.10>.

1. Впроваджено в: роботу неврологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради

2. Термін впровадження: 2019-2020 рр.

3. Кількість пацієнтів: 62

4. Ефективність впровадження: Використання «шкали психологічного стресу PSM-25», тесту оцінки рівня стресу (Холмс і Прає) та «SF-36 Health Status Survey» для оцінки психологічного статусу та показників якості життя у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною полінейропатією в поєднанні з хронічним гастритом. Проведене наукове дослідження дозволило покращити діагностику психологічного компоненту здоров'я пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною полінейропатією в поєднанні з хронічним гастритом.

5. Висновки і пропозиції: рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних, неврологічних та ендокринологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження:

« 21 » _____ 2020 р

Додаток Б.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

КНП "Закарпатська обласна
клінічна лікарня ім. А. Новака"
Закарпатської обласної ради

Ю.Ю. Яцина



2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: ВИЗНАЧЕННЯ СИРОВАТКОВОГО РІВНЯ ГАСТРИНУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є.С., аспір. Пашкун С.В.

Джерело інформації: Sirchak E.S. Interrelation between ghrelin and gastrin in patients with combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus / E.S. Sirchak, S.V. Patskun // Wiadomości Lekarskie. – 2018. – TOM LXXI, Nr2 cz I – p. 311-314

1. **Впроваджено в роботу** ендокринологічного відділення КНП "Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака" ЗОР.
2. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
3. **Кількість пацієнтів:** 58
4. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого доповнення до діагностичного комплексу показало основні напрямки необхідної корекції рівня гастроінтестинальних гормонів. Проведене наукове дослідження дозволило покращити лікувально-діагностичний комплекс у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.
5. **Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та ендокринологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження: завідувач ендокринологічного відділення

«10» 10 2020 р.

к.мед.н. Олексик О.Т

Додаток Б.9

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
ДИРЕКТОР
КНП «Іршавська районна лікарня»
Іршавської районної ради
Закарпатської області
« 9 » IX 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЕРАДИКАЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI* З ПРОБІОТИКОМ *SACCHAROMYCES BOULARDII* У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак С.С., аспір. Пацкун С.В.

Джерело інформації: Сірчак С.С. Ерадикація *Helicobacter Pylori* у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу / С.С. Сірчак, С.В. Пацкун // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. – №1 (33) – С. 132-136.

1. **Впроваджено в:** роботу терапевтичного відділення КНП «Іршавська районна лікарня» Іршавської районної ради Закарпатської області
2. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
3. **Кількість пацієнтів:** 80
4. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованої доповненої схеми лікувального комплексу показало збільшення частоти успішної ерадикації та зменшення частоти виникнення побічних реакцій. Проведене наукове дослідження дозволило покращити лікувальний комплекс у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.
5. **Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та ендокринологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження:

« 9 » IX 2020 р.



Додаток Б.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А.Новака»
Закарпатської обласної Ради
Ю.Ю. Яшина



IX 2020

АКТ ВИРОБАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: **ЗМІНИ РІВНЮ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ ГОРМОНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСІДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ ВІЛДАГЛІПТИНОМ.**

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак С.С., асист. Пакун С.В.

Джерело інформації: Сірчак С.С. Динаміка рівня гастроінтестинальних гормонів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом на фоні комплексної терапії / С.С. Сірчак, С.В. Пакун, О.І. Олексик // **ЗБІРНИК ПРАЦЬХІН МІЖНАРОДНОЇ МІЖДИСЦИПЛІНАРНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини»**, – 3-4 квітня 2020, – Ужгород С. 329-332.

1. Впроваджено в: роботу гастроентерологічного відділення КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» Закарпатської обласної ради
2. Термін впровадження: 2019-2020рр.
3. Кількість пацієнтів: 30
4. Ефективність впровадження: Використання запропонованої доповненої схеми дієтивного та лікувального комплексу показало основні напрямки корекції рівня гастроінтестинальних гормонів. Проведене наукове дослідження дозволило покращити лікувально-діагностичний комплекс у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.
5. **Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та ендокринологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження завідувач гастроентерологічного відділення

« 8 » IX 2020 р.

Брич Н.І.

Додаток Б.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «Інститут
гастроентерології НАМН України,
д. мед. наук, професор

Ю. М. Степанов

« 09 » _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: ЗМІНИ РІВНЮ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ ГОРМОНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ ВІЛДАГЛІПТИНОМ.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є.С., аспір. Пацун С.В.

Джерело інформації: Сірчак Є.С. Динаміка рівню гастроінтестинальних гормонів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом на фоні комплексної терапії / Є.С. Сірчак, С.В. Пацун, О.Т. Олексик // ЗБІРНИК ПРАЦЬ XIII МІЖНАРОДНОЇ МІЖДИСЦИПЛІНАРНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». – 3-4 квітня 2020. – Ужгород – С. 329-332.

1. Впроваджено в:

2. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.

3. **Кількість пацієнтів:** 25

4. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованої доповненої схеми діагностичного та лікувального комплексу показало основні напрямки корекції рівня гастроінтестинальних гормонів. Проведене наукове дослідження дозволило покращити лікувально-діагностичний комплекс у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.

5. **Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та ендокринологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження:

Сірчак

Степанов

« 30 » _____ 2020 р.

Додаток Б.12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ДУ «Інститут
гастроентерології НАМН України,
д.мед.наук, професор
Ю.М.Харченко
» 09 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЕРАДИКАЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI* З ПРОБІОТИКОМ *SACCHAROMYCES BOULARDII* У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є.С., аспір. Пацкун С.В.

Джерело інформації: Сірчак Є.С. Ерадикація *Helicobacter Pylori* у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу / Є.С. Сірчак, С.В. Пацкун // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. – №1 (33) – С. 132-136.

1. Впроваджено в:

2. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.

3. **Кількість пацієнтів:** 25

4. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованої доповненої схеми лікувального комплексу показало збільшення частоти успішної ерадикації та зменшення частоти виникнення побічних реакцій. Проведене наукове дослідження дозволило покращити лікувальний комплекс у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.

5. **Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та ендокринологічних відділеннях медичних закладів України.

6.

Відповідальний за впровадження:

Сірчак Є.С. / *Сірчак Є.С.*

« 30 » 09 2020 р.