## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. С. І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО**

**МОЖИНА ТЕТЯНА ЛЕОНІДІВНА**

УДК 616.33 – 092 – 085: 616.379 – 008.64

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОРЕКЦІЇ ШЛУНКОВИХ ДИСРИТМІЙ**

**У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

Сімферополь – 2008

**Дисертацією є рукопис**

Робота виконана у відділенні захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту ДУ «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої АМН України»

Науковий керівник:

**доктор медичних наук, професор** Фадєєнко Галина Дмитрівна**, ДУ «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої АМН України», м. Харків, заступник директора з наукової роботи, професор кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету МОЗ України**

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Кляритська Ірина Львівна**, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини.

доктор медичних наук, професор **Скрипник Ігор Миколайович**, ВДНЗУ “Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава, професор кафедри післядипломної освіти лікарів терапевтів.

**Захист відбудеться “30” травня 2008 р. о 1500 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради   
Д 52.600.01. при Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бул. Леніна, 5/7).**

**З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського (95006, м. Симферопіль, бул. Леніна, 5/7).**

**Автореферат розісланий “29” квітня 2008 р.**

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради **Смуглов Є.П.**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** В останні роки реєструється збільшення захворюваності на цукровий діабет (ЦД). За даними статистики, у 2000 році кількість хворих на ЦД складала 2,8 % від загального числа хворих, а до 2030 року вона зросте майже на 100 % та складатиме 4,4 % від загальної кількості хворих [S. Wild, 2004]. Медико-соціальна значущість ЦД зумовлена не лише його значною поширеністю, але й розвитком серйозних ускладнень з боку серця, мозку, нирок та сітківки, що сприяють зниженню якості життя пацієнтів [Н. М. Агарков, 2006, П. И. Сидоров, 2007], розвиткові ранньої інвалідизації та є причиною смерті великої кількості хворих [H. King, 2001]. Проте дотепер недостатньо вивченим залишається стан системи травлення у хворих на ЦД. За даними Digestive Diseases Interagency Coordinating Committee, поширеність діабетичного гастропарезу в США у 2000 році склала 8 % від усього населення цієї країни [H. Parkman, 2004]. Доведено, що погіршення компенсації перебігу ЦД пов’язано з порушенням евакуації їжі з порожнині шлунку [H. Parkman, 2004, М. Балаболкин, 2005]. Існують дані, що уповільнене спорожнення шлунку у хворих на ЦД сприяє істотному зниженню якості життя цих пацієнтів [Н. М. Агарков, 2006], а також спричиняє зростання смертності [J. Keith-Ferris, 2004].

Перебіг ще одного дуже поширеного захворювання – функціональної диспепсії (ФД) – супроводжується розвитком шлункових дисритмій. У лікуванні первинних і вторинних шлункових дисритмій можуть використовуватись численні ліки (метоклопрамід, еритроміцин, домперідон), вживання яких супроводжується розвитком побічних ефектів, а сила гастропрокінетичного ефекту є дуже варіабельною. Нині є актуальним підбір дозування ефективного прокінетичного препарату залежно від ступеня уповільнення моторно-евакуаторної функції шлунку (МЕФШ) за умови наявності у лікарського засобу мінімальної кількості побічних дій.

Незважаючи на значну поширеність шлункових дисритмій, нині відсутні дані щодо механізмів розвитку цього стану, не відомі зміни гастроінтестинальних гормонів (греліну (Ghr), гастрину-17 (G-17)), не визначені предиктори порушення МЕФШ на тлі ЦД і ФД, не вирішене питання патогенетичного лікування уповільненої МЕФШ при ЦД. Ці питання є актуальними та потребують подальшого ретельного вивчення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження є складовою частиною науково-дослідної роботи відділу захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України» за темою «Розробити методи діагностики і профілактики прогресування H. pylori-асоційованого атрофічного гастриту» (номер державної реєстрації – № 0105 U 000757).

**Мета дослідження.** Розробити метод можливої корекції шлункових дисритмій на основі вивчення і оцінки клініко-лабораторно-інструментальних проявів порушень шлункової перистальтики у хворих на ЦД 2-го типу з урахуванням патогенетичних механізмів розвитку цього ускладнення.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити клінічні особливості перебігу шлункових дисритмій у хворих на ЦД 2-го типу та ФД.
2. Оцінити частоту зустрічальності порушення шлункової перистальтики у хворих на ЦД 2-го типу.
3. Дослідити і проаналізувати вміст гастроінтестинальних гормонів (G-17, Ghr), стан вуглеводного обміну (глікемія натще, глікозильований гемоглобін (HbA1c), інсулін (Ins), індекс інсулінорезистентності (HOMA-IR)) у хворих з шлунковими дисритміями залежно від етіології порушення МЕФШ та виду шлункових дисритмій.
4. Оцінити вплив мосаприду на показники МЕФШ у хворих з уповільненим спорожненням шлунку при ЦД 2-го типу та ФД.
5. Оцінити ефекти різних доз (7,5 та 15 мг) мосаприду на клінічний перебіг захворювання, на рівні гастроінтестинальних гормонів (G-17, Ghr), а також на показники вуглеводного обміну (глікемія натще, HbA1c, Ins, HOMA-IR).

*Об’єкт дослідження –* шлункові дисритмії у хворих на ЦД 2-го типу та ФД.

*Предмет дослідження* – вторинне уповільнення спорожнення шлунку, яке зумовлене порушенням вуглеводного обміну, в динаміці лікування гастропрокінетиком (мосапридом).

*Методи дослідження*: клініко-анамнестичний (оцінка симптомів та перебігу захворювання), загально-клінічне обстеження, лабораторний (глюкозооксидазний, фотоколориметричний, твердофазовий імуносорбентний методи), математичний, інструментальний (ультразвукове дослідження (УЗД) МЕФШ), статистичний.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше вивчені клініко-біохімічні особливості шлункових дисритмій у хворих з вторинним (при ЦД 2-го типу) та первинним (на тлі ФД) порушенням МЕФШ.

Відзначено значне зниження сироваткових концентрацій гастроінтестинальних гормонів, що активують перистальтичну активність шлунку, зокрема G-17, Ghr, у хворих з уповільненим спорожненням шлунку на тлі ЦД 2-го типу та ФД.

Відмічено нормалізування МЕФШ у хворих на ЦД 2-го типу та ФД при лікуванні новітнім прокінетиком мосапридом без негативного впливу на вуглеводний обмін.

На основі отриманих даних науково обґрунтовані критерії призначення гастропрокінетичної терапії з використанням мосаприду в індивідуально підібраному дозуванні для корекції уповільненого спорожнення шлунку на тлі ЦД 2-го типу залежно від ступеня затримки їжі в порожнині шлунку.

**Практичне значення отриманих результатів.** Встановлено наявність різноманітних видів шлункових дисритмій (прискорене, помірне та значне уповільнене спорожнення шлунку, діабетичний гастропарез) у хворих на ЦД 2-го типу.

Встановлено ефективність гастропрокінетичної терапії з використанням різноманітних добових доз мосаприду при корекції вторинного (при ЦД 2-го типу) та первинного (на тлі ФД) уповільненого спорожнення шлунку помірного та значного ступенів.

Модифікована методика дослідження МЕФШ з використанням економічно доступного, високоінформативного та безпечного методу – ультрасонографії. Доведена можливість застосування УЗД спорожнення шлунку для визначення виду та ступеня порушення МЕФШ при захворюванні на ЦД 2-го типу та ФД.

Основні **результати проведеного дослідження впроваджено** в практичну роботу закладів охорони здоров’я м. Харкова, м. Миколаїва, м. Суми, в педагогічний процес Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Пошукувач самостійно здійснив пошук літературних джерел та аналіз літературних даних. Здобувачем проведено відбір тематичних хворих і сформовано групи пацієнтів; розроблено та заповнено формалізовані карти-історії хвороб; здійснено клінічні спостереження та часткове лабораторне обстеження пацієнтів; модифіковано методику УЗД МЕФШ від напіврідкої їжі. Пошукувачем здійснено первинну обробку результатів обстеження та лікування хворих, сформовано комп’ютерну базу даних обстежених пацієнтів, проведено статистичну обробку отриманих результатів, надано клінічне тлумачення. Особисто автором написано, оформлено всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації, здійснено відображення основних положень дисертації на наукових конференціях. Здобувач брав участь у розробці деклараційного патенту України № 23694 «Спосіб диференційованої діагностики порушень моторики шлунку у хворих на цукровий діабет 2-го типу та/або функціональну диспепсію».

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідалися на засіданнях наукового товариства гастроентерологів м. Харкова (2006 р.), на наукових конференціях «Вклад молодих вчених у розвиток медичної науки і практики», присвяченій пам’яті академіка Л. Т. Малої, м. Харків (12 квітня 2006 р.) (запропонована доповідь посіла І місце), «Профілактика, діагностика та лікування – основні складові терапії», м. Харків (19 жовтня 2006 р.), «Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки у вирішенні проблем внутрішніх хвороб», м. Харків (28 березня 2007 р.), «Ліки – людини», м. Харків (22 березня 2007 р.), «Внутрішні хвороби. Нові аспекти», м. Харків (18 жовтня 2007 р.), «Вклад молодих вчених у розвиток медичної науки і практики», м. Харків (16 травня 2007 р.), «Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині», м. Харків (20 жовтня 2006 р.), «Вчені майбутнього», м. Одеса (25-26 жовтня 2006 р.), «Сучасна гастроентерологія і гепатологія: фундаментальні і прикладні аспекти», м. Полтава (24-25 травня 2007 р.), «IV Міжнародна медико-фармацевтична конференція студентів та молодих вчених», м. Чернівці (3-5 квітня 2007 р.) (представлена доповідь посіла І місце), «ХІ ювілейний міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ», м. Тернопіль (10-12 травня 2007 р.), «9-й Славяно-Балтийский форум «Санкт-Петербург – Гастро-2007», м. Санкт-Петербург (15-18 травня 2007 р.).

**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковано у 22 наукових працях, з них 9 статей у виданнях, рекомендованих ВАК України, зокрема 4 моноосібні; 13 тез в інших виданнях, 1 деклараційний патент України на корисну модель (№ 23694, Бюлетень промислова власність. – 2007. – №8. – С. 4.13).

**Обсяг та структура дисертації.** Робота містить перелік умовних скорочень, вступ, 5 розділів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Дисертація викладена на 165 сторінках друкованого тексту, з них 134 сторінки займає основний зміст. Робота ілюстрована 8 таблицями, 26 рисунками, 13 додатками. Список використаних джерел складається з 210 найменувань (на 24 сторінках), з них 70 кирилицею та 140 латиною.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** В основу роботи покладено результати дослідження 105 пацієнтів зі шлунковими дисритміями вторинного (72 хворих на ЦД 2-го типу) та первинного (33 хворих на ФД) ґенезу, які перебували на амбулаторному чи стаціонарному лікуванні у відділенні захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту ДУ «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої АМН України», та 30 практично здорових осіб.

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювався ендокринологом амбулаторно за місцем проживання хворого та підтверджувався після комплексного обстеження пацієнта на підставі критеріїв Комітету експертів ВООЗ [ВООЗ, 1999]. Діагноз ФД встановлювали на основі Римських критеріїв ІІІ, за умови попереднього виключення органічної патології у хворого при проведенні відеоезофагогастродуоденоскопії та УЗД органів черевної порожнині [Rome Symposium III, 2006].

Критерії вилучення з дослідження: анамнез захворювання на ЦД перевищує п’ять років; декомпенсований або ускладнений перебіг ЦД (глікемія натще більше 13,9 ммоль/л, рівень HbA1c вище 9 %, застосування інсуліну з метою компенсації рівня глікемії); прийом антагоністів кальцію, неселективних в-блокаторів, антихолінергічних препаратів з приводу супутньої патології; такі супутні захворювання, як пептична виразка, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ниркова або печінкова недостатність у стадії декомпенсації, патологія сполучної тканини, ендокринні порушення, нейром’язова патологія або анорексія неврогенного ґенезу, ожиріння ІІ та ІІІ-го ступенів, оперативне втручання на органах шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Після проведення первинного скринінгу з 79 хворих на ФД були вилучені пацієнти з клінікою епігастрального больового синдрому та особи інфіковані Н. pylori, остаточний склад групи порівняння склав 33 хворих на ФД, зокрема на постпрандіальний дистрес-синдром.

Розподіл пацієнтів за статтю був наступним: серед обстежених хворих переважали жінки – 48 (66,7 %) осіб з ЦД, 23 (69,7 %) осіб з ФД та 20 (66,7 %) осіб з контрольної групи. Пацієнти, які взяли участь у дослідженні, мали показник індексу маси тіла від 18,5 до 24,5 кг/м2 – 58,3% осіб з ЦД, 66,7% з ФД та 66,7% осіб з контрольної групи. За віковою структурою пацієнти розподілились наступним чином: серед хворих на ЦД переважали особи у віці 45-55 років (72%), серед пацієнтів з ФД та контрольної групи превалювали особи у віці 25-35 років (72% та 73,3% відповідно). Тривалість захворювання на ЦД 2-го типу не перевищувала 5 років, на ФД – 1,5 років.

У ході лабораторного обстеження досліджували концентрацію Ghr, G-17 та Ins, показники глікемії натще та HbA1c. Рівень G-17, Ghr та Ins у сироватці крові визначали твердофазовим імуноферментним методом з використанням стандартних наборів реагентів «Gastrin-17 Advanced ELISA» («Biohit Plc», Фінляндія), «Total Ghrelin ELISA» («DSL», США), «Insulin ELISA KIT» («DRG», США). Зазначені дослідження проводили відповідно до інструкцій фірм-виробників на фотометрі-аналізаторі „Humareader” (США). Рівень HbA1c та глюкози плазми крові натще визначали, відповідно, фотоколориметричним та глюкозооксидазним методами за допомогою наборів реагентів «Набір для визначення глікозильованого гемоглобіну» та «Набір для визначення глюкози крові» («Реагент», Україна) на біохімічному аналізаторі “Humalyser 2000” («Humen», Німеччина).

Для оцінки інсулінорезистентності обрали найоптимальніший метод [M. Keskin, 2005] – «гомеостатична модель» Homeostasis Model Assessment (HOMA). Показник HOMA-IR розраховували як відношення добутку рівня глікемії натще (ммоль/л) та концентрації Ins у сироватці крові натще (мкМО/мл) до коефіцієнту розмірності 22,5.

УЗД МЕФШ проводили за стандартною методикою [M. Sogabe, T. Okahisa, 2005], яка була модифікована для виконання завдань дисертаційного дослідження. Визначали подовжній (d1) і передньо-задній (d2) діаметри антрального відділу шлунку, розраховували площу поперечного перетину антрального відділу шлунку як відношення добутку d1,d2, числа π до 4. Швидкість спорожнення шлунку (ШСШ) в осіб контрольної групи розраховували як відсоток зменшення площі поперечного перетину антруму від початку дослідження до кінця 20, 40 і 60-ї хвилин. Визначали Т50 – тимчасову точку, в якій фіксували евакуацію 50 % первісного обсягу шлунку. Отримані значення ШСШ і Т50 в осіб контрольної групиприйняли за нормативні показники евакуації використаного тестового сніданку. УЗД моторики шлунку у хворих на ЦД 2-го типу та ФД здійснювали за ідентичними принципами, за винятком кількості вимірювань розмірів антрального відділу шлунку та тривалості дослідження (одноразове вимірювання початкового і кінцевого розмірів d1,d2 антрального відділу шлунку, тривалість дослідження – 60 хвилин).

Якщо у хворих на ЦД 2-го типу або ФД протягом 60 хвилин піддавалося евакуації менш 45,0 % або більше 55,0 % умісту шлунку, такі показники розцінювали як шлункові дисритмії. У разі, коли ШСШ дорівнювала ((-35,0)-(-44,9)) %, діагностували помірне уповільнення спорожнення шлунку, якщо ШСШ коливалася в межах ((-25,0)-(-34,9))% – діагностували виражене уповільнення спорожнення шлунку, у випадку, при показниках ШСШ менше (-24,9) % – гастропарез та якщо абсолютне значення ШСШ було більше, ніж 55,1 % – діагностували прискорене спорожнення шлунку.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програм «Microsoft Office Excel 2003» та «SPSS 13.0», застосуванням одновибіркового критерію Уілкоксона (R), U-критерію Манна-Уітні [С. Н. Лапач, 2000, А. Наследов, 2007]. Перевірку наявності зв’язку між досліджуваними показниками проводили за допомогою кореляційного зв’язку, множинного лінійного регресійного аналізу при заданій достовірності (0,95), отримані результати вважали вірогідними за умови, якщо р < 0,05. Результати представлені у вигляді М ± m (М – середнє арифметичне, m – стандартне відхилення).

**Результати досліджень.** При вивченні клінічної картини шлункових дисритмій у хворих на ЦД 2-го типу та ФД були встановлені наступні особливості. У клінічній картині вторинних шлункових дисритмій на тлі ЦД 2-го типу переважали поодинокі диспепсичні скарги. Первинне порушення моторики шлунку у хворих на ФД асоціювалося з наявністю численних різноманітних диспепсичних скарг з яскравим суб’єктивним забарвленням.

Відповідно до вищезазначеної методики УЗД МЕФШ була визначена середня ШСШ від тестового сніданку у практично здорових осіб, вона склала ((-50,6) ± 6,1) %. Отримані дані дозволили зробити висновок, що 60 хвилин є нормативним часом напівспорожнення шлунку (Т50). Ці показники (Т50 – 60 хвилин та ШСШ – ((-45)-(-55)) %) були розцінені як нормативні значення, котрі потім використовували для оцінки ШСШ у хворих на ЦД та ФД.

Залежно від стану МЕФШ усі обстеженні хворі були розподілені на групи залежно від показників ШСШ та ґенезу порушення шлункової моторики. До 1-ї групи увійшли 72 хворих на ЦД 2-го типу, які були розподілені на підгрупи: 1а підгрупа (26 осіб) з помірно уповільненою ШСШ ((-35,0)-(-44,9) % ), 1б підгрупа (15 осіб) зі значно уповільненою ШСШ (не більш (-35,0) %), 1в підгрупа (14 осіб) з незміненою ШСШ ((-45,0)-(-55,0) %), 1г підгрупа (17 осіб) з прискореною ШСШ (більше (-55,0) %).Хворі на ФД увійшли до складу 2-ї групи, вони мали помірне уповільнення ШСШ ((-35,0)-(-44,9) % ).

Результати імуноферментного дослідження вмісту гастроінтестинальних гормонів продемонстрували вірогідне (р < 0,05) зниження сироваткової концентрації G-17 в усіх підгрупах порівняно з контролем ((16,6 ± 4,8) пмоль/л). Найменше значення G-17 ((9,3 ± 4,5) пмоль/л) зафіксоване у пацієнтів 1б підгрупи. В осіб 1а підгрупи та 2-ї групи, що мали помірну гіпокінезію шлунку, концентрація G-17 була приблизно однаковою – (11,4 ± 6,2) та (12,8 ± 3,2) пмоль/л відповідно. Незважаючи на відсутність порушення ШСШ, у хворих 1в підгрупи зафіксовано зниження рівня G-17 – ((11,0 ± 2,9) пмоль/л). Прискорення евакуації тестового сніданку у хворих 1г підгрупи відбувалося при майже однаковій концентрації G-17 з пацієнтами контрольної групи:  
 (16,0 ± 7,1) пмоль/л та (16,6 ± 4,8) пмоль/л відповідно.

Всім хворим, які входили до складу як 1-ї, так і 2-ї груп, було притаманне вірогідне (р < 0,05) зниження сироваткової концентрації Ghr порівняно з контролем ((239,1 ± 138,2) пг/мл). Найменший рівень Ghr ((70,2 ± 49,0) пг/мл) зареєстрований у пацієнтів 1б підгрупи, що мали значне уповільнення ШСШ. Найвищий рівень загального Ghr ((100,1 ± 38,4) пг/мл) зафіксований в осіб 1г підгрупи з прискореною ШСШ. Пацієнти 1а та 1в підгруп, незважаючи на відмінності в показниках ШСШ (помірне уповільнення та незмінене спорожнення шлунку), мали практично однакові рівні сироваткового Ghr – (78,3 ± 28,6) та (72,8 ± 28,1) пг/мл відповідно. Концентрація загального Ghr у хворих на ФД (2-а група) була значно вищою, ніж в осіб 1а підгрупи з аналогічними показниками ШСШ – (163,4 ± 76,4) проти (78,3 ± 28,6) пг/мл (р < 0,05).

При дослідженні стану вуглеводного обміну виявилося, що вторинні шлункові дисритмії на тлі ЦД 2-го типу, на відміну від первинних при ФД, перебігають зі значним порушенням вуглеводного обміну. Хворі 1б підгрупи з найзначимішим уповільненням ШСШ мали найвищі показники глікемії натще – (10,8 ± 3,1) ммоль/л. У пацієнтів 1а підгрупи з незначним уповільненням ШСШ рівень глікемії натще був дещо нижчим, ніж в осіб 1б підгрупи, та становив (9,0 ± 2,6) ммоль/л. Нижчі рівні глікемії були властиві хворім 1в та 1г підгруп, в яких не було діагностовано порушень спорожнення шлунку або, навпаки, виявлено прискорення моторики шлунку – (8,2 ± 3,1) та (8,6 ± 2,8) ммоль/л відповідно. Вірогідно (р < 0,05) вищий рівень глікемії натще, ніж в осіб контрольної групи ((4,8 ± 1,1) ммоль/л), мали пацієнти 2-ї групи (ФД), але це підвищення концентрації глюкози в плазмі крові залишалося в рамках нормативних значень –   
(5,4 ± 1,2) ммоль/л.

Дослідження рівню HbA1c виявило наступні особливості. У пацієнтів 2-ї групи та у практично здорових осіб HbA1c склав відповідно (4,0 ± 0,9) та (4,7 ± 1,2) %. Серед пацієнтів 1-ї групи найбільше значення HbA1c (р < 0,0001) зафіксовано в осіб 1б підгрупи з вираженим уповільненням ШСШ – (6,4 ± 1,2) %; пацієнти 1а підгрупи з незначним уповільненням ШСШ мали дещо менший рівень HbA1c – (6,0 ± 1,4) %, але він був вірогідно (р < 0,001) вищим, ніж в осіб контрольної групи. У хворих 1г підгрупи з прискореною ШСШ, значення HbA1c було подібним до показників пацієнтів 1а підгрупи – (5,9 ± 2,1) % та вірогідно (р < 0,05) вищим ніж в осіб контрольної групи. Значення HbA1c у пацієнтів 1в підгрупи, що мали незмінену ШСШ, вірогідно не відрізнялося (р > 0,05) від даних контрольної групи – (5,5 ± 1,7) %.

Найбільший рівень Ins зафіксований в осіб 1б підгрупи з вираженим уповільненням ШСШ – (138,5 ± 62,4) пмоль/л. Дещо меншу концентрацію Ins – (106,2 ± 51,7) пмоль/л – спостерігали у пацієнтів з помірним уповільненим ШСШ (1а підгрупа). Рівень Ins у хворих 1а, 1б та 1в підгруп був вірогідно вищим (р < 0,002, р < 0,0001 та р < 0,028 відповідно), ніж в осіб контрольної групи – (71,8 ± 28,0) пмоль/л, на відміну від пацієнтів 1г підгрупи та 2-ї групи, що не мали статистично значимих відмінностей ((79,6 ± 35,2) пмоль/л, р > 0,69 та (64,6 ± 15,8) пмоль/л, р > 0,85 відповідно) у концентрації Ins, порівняно з контролем.

Індекс HOMA-IR у хворих 1-ї групи значно перевищував критичне значення (3,16 одиниць). При урахуванні ступеня порушення МЕФШ виявилося, що найзначніша інсулінорезистентність притаманна хворім 1б ((9,1 ± 5,0) одиниць) та 1а ((5,7 ± 2,5) одиниць) підгруп, нижчі показники HOMA-IR зареєстровані у хворих з нормальною та прискореною ШСШ – 1в ((4,2 ± 1,6) одиниць) та 1г ((3,9 ± 1,7) одиниць) підгруп. Хворі 2-ї групи не мали проявів інсулінорезистентності – індекс HOMA-IR у цих пацієнтів не перевищував критичне значення (3,16 одиниць), вірогідно не відрізнявся (р > 0,5) від показників практично здорових осіб ((2,1 ± 0,7) одиниць) та складав   
(2,2 ± 0,7) одиниць.

Результати кореляційного аналізу продемонстрували наявність слабкого позитивного зв’язку між рівнем Ghr та ШСШ (rs = 0,4; p < 0,05) та сильного позитивного зв'язку між концентрацією G-17 у сироватці крові та ШСШ (rs = 0,7; p < 0,0001) для пацієнтів 1а підгрупи. У пацієнтів 1б підгрупи виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем Ghr та ШСШ, з одного боку, а також між рівнем G-17 та ШСШ – з іншого; у хворих цієї підгрупи зв'язок між зазначеними показниками був середньої сили та мав однакове абсолютне значення коефіцієнта кореляції Спірмена та вірогідності (rs = 0,6; p < 0,02). У хворих з прискореною перистальтикою шлунку   
(1г підгрупа) вірогідний вплив на ШСШ чинив тільки рівень Ghr у сироватці крові (rs = 0,8;   
p < 0,0001). Рівень G-17 у сироватці крові помірно впливав на моторику шлунку у хворих на ФД – (rs = 0,5; p < 0,008), на відміну від концентрації Ghr, який чинив незначний вплив на ШСШ –   
(rs = 0,4; p < 0,02).

При проведенні кореляційного аналізу між показниками ШСШ та рівнем глікемії натще виявлений негативний кореляційний зв'язок між зазначеними показниками у пацієнтів 1а підгрупі (rs = (-0,4); p < 0,04). Однак в інших хворих на ЦД 2-го типу, що мали значне уповільнення ШСШ (хворі 1б підгрупи), а також в осіб, які страждали на ФД (хворі 2-ї групи), подібного кореляційного зв’язку не виявлено. У жодній з груп не виявлено кореляційного зв’язку між ШСШ та рівнем HbA1c, Ins, тривалістю основного захворювання, статтю та віком пацієнта.

Відзначено наявність вірогідного зв’язку між такими показниками, як рівень глікемії натще та HbA1c, рівень глікемії натще та концентрація Ins, показник HOMA-IR та концентрація Ins, рівень глікемії натще. Ці відношення давно відомі та не потребують додаткового пояснення.

З метою визначення предикторів уповільненої ШСШ у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп застосували множинний лінійний регресійний аналіз з використанням покрокового методу (див. табл. 1).

Як свідчить таблиця 1, предикторами вповільненого спорожнення шлунку в осіб 1а підгрупи є концентрація G-17, Ghr та рівень глікемії натще. В осіб 1б підгрупи виявлено тільки один предиктор порушеної ШСШ, зокрема – рівень G-17. Предиктором прискореної ШСШ у хворих на ЦД є висока концентрація загального Ghr. Тривале перебування напіврідкої їжі в порожнині шлунку у хворих на ФД можна прогнозувати на підставі оцінці сироваткових концентрацій Ghr та G-17.

З метою корекції затриманого спорожнення шлунку хворим на ЦД 2-го типу та ФД призначали найбезпечніший та найефективніший новий гастропрокінетик – мосаприд [N. Ueno, 2002].

*Таблиця 1*

**Предиктори порушення спорожнення шлунку  
 від напіврідкої їжі у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи пацієнтів | | Предиктор | Коефіцієнт регресії | Стандартна похибка | Рівень значимості, p |
| 1-а група | 1а підгрупа | G-17 | 0,15 | 0,06 | 0,01 |
| Ghr | 0,05 | 0,01 | 0,001 |
| Глікемія | -0,42 | 0,14 | 0,006 |
| Константа регресії | 38,33 | 1,50 | 0,0001 |
| 1б підгрупа | G-17 | 0,47 | 0,17 | 0,02 |
| Константа регресії | 26,82 | 1,73 | 0,0001 |
| 1г підгрупа | Ghr | 0,13 | 0,04 | 0,003 |
| Константа регресії | 56,74 | 3,98 | 0,0001 |
| 2-а група | | Ghr | 0,01 | 0,01 | 0,02 |
| G-17 | 0,29 | 0,12 | 0,02 |
| Константа регресії | 32,85 | 1,79 | 0,0001 |

Згідно фармакологічній характеристиці, мосаприд є селективним агоністом 5-НТ4 та частковим антагоністом 5-НТ3 [В. Н. Коваленко, 2005]. Завдяки активуючому впливу на 5-НТ4 рецептори досягається вивільнення ацетилхоліну з холінергічних нервових закінчень, розташованих у гастроінтестинальній стінці, що приводить до стимуляції моторики верхнього відділу ШКТ. Часткова блокада 5-НТ3 рецепторів зумовлює невелике пригнічення активності блювотного центру та незначну антиеметичну дію. Мосаприд не впливає на D2 рецептори, тобто прийом цього препарату не супроводжується розвитком екстрапірамідних реакцій, галактореї, гінекомастії, головного болю, сухістю в роті. Також, за даними літератури [A.C. Skold, 2002], мосаприд має високий профіль безпеки щодо розвитку брадикардії та фатальних шлункових аритмій.

У нашій роботі ми використовували препарат «Мосид МТ» (Torrent Pharmaceuticals Ltd, Індія). Прокінетик призначали хворім, в яких, за даними УЗД МЕФШ, було діагностовано уповільнене спорожнення шлунку. Індивідуально-орієнтована прокінетична терапія полягала в призначенні мосаприду залежно від ступеня порушення ШСШ. У тому випадку, якщо мало місце помірне уповільнення ШСШ, пацієнтові призначали мосаприд per os у дозі 7,5 мг/добу; при значнішому порушенні МЕФШ (виражене уповільнене ШСШ) дозу мосаприду підвищували до 15 мг/добу. Тривалість лікування в обох випадках складала 30 діб, після закінчення прокінетичної терапії проводили повне повторне обстеження пацієнта. Проведену терапію вважали ефективною, якщо хворі відзначали поліпшення самопочуття, ШСШ досягала нормативних значень – ((-45,0)-  
(-55,0)) %, показники вуглеводного обміну не зазнавали негативних змін.

Додатково частина хворих на ЦД 2-го типу отримувала пероральні цукрознижуючі препарати за призначенням ендокринолога (глимепірід – 12 особи, гліклазид – 10 осіб). Згідно з Римським консенсусом ІІІ, хворім на ФД проводили кислотосупресивну терапію з використанням інгібітору протонної помпи в стандартному дозуванні – рабепразол 20 мг або пантопразол 40 мг на добу [Rome III Symposium, 2006, В. Г. Передерий, 2006].

На момент контрольного обстеження після закінчення прийому мосаприду більшість пацієнтів, як 1а, 1б підгруп, так і 2-ї груп, констатувала нівелювання неприємного відчуття переповнення в епігастрії після прийому їжі (64 особи, 86,5 %). П’ятдесят одна особа (68,9 %) відзначала зменшення відчуття здуття та бурчання у верхній половині живота, 66 осіб (89,2 %) вказували на відсутність відрижки повітрям або з’їденою їжею. Крім того, частина пацієнтів   
(8,1 %) вказувала на деяке підвищення апетиту під час прийому прокінетика, що, однак, не спричинило виникнення відчуття ненажерливості.

Контрольне УЗД ШСШ в усіх хворих проводили за тими ж принципами, що і при первинному обстеженні з використанням того ж тестового сніданку. Призначення мосаприду сприяло відновленню перистальтичної активності шлунку та нормалізації показників ШСШ. Під час аналізу показників ШСШ залежно від добової дози мосаприду та ґенезу уповільнення шлункової моторики відзначили, що призначення мосаприду як у добовій дозі 7,5 мг, так і 15 мг дозволило досягти бажаного критерію ефективності лікування (підвищити ШСШ до ((-45,0)-  
(-55,0)) %) практично в усіх хворих. ШСШ у пацієнтів 1а підгрупи та 2-ї групи, що отримували мосаприд в однаковому дозуванні – 7,5 мг на добу, нормалізувалася та склала в середньому відповідно ((-59,9) ± 13,8) та ((-57,2) ± 8,1) %. Хворі 1а підгрупи дещо краще відреагували на лікування мосапридом – ШСШ у цих осіб була вірогідно вища (р < 0,005), порівняно з показниками ШСШ у пацієнтів 2-ї групи. У пацієнтів 1б підгрупи, яким з метою корекції вираженого уповільнення спорожнення шлунку були рекомендовані вищі дози мосаприду – 15 мг на добу, ШСШ не тільки нормалізувалася, але й трохи прискорювалася – ((-77,1) ± 4,8) %. При порівнянні показників спорожнення шлунку у пацієнтів 1а та 1б підгруп відзначили, що ШСШ після лікування мосапридом була вірогідно вища (р < 0,001) в осіб 1б підгрупи, які споконвічно мали виражене уповільнене ШСШ на тлі ЦД.

В динаміці лікування відзначили значні коливання сироваткових концентрацій Ghr. Так, найвищий рівень Ghr після лікування спостерігався у пацієнтів 2-ї групи, що отримували 7,5 мг мосаприду на добу; він змінювався від (163,4 ± 76,4) до (192,9 ± 96,9) пг/мл, але ці зміни не мали вірогідного характеру (R = (-1,8); p < 0,07). У хворих 1а підгрупи, котрі приймали мосаприд по 7,5 мг на добу, показники Ghr в динаміці спостереження змінювалися невірогідно від (78,3 ± 28,6) до (89,8 ± 33,4) пг/мл (R = (-1,8); p > 0,7). Максимальних змін зазнала концентрація Ghr у пацієнтів 1б підгрупи, які отримували найвищу добову дозу мосаприду – 15 мг – рівень Ghr у сироватці крові коливався від (70,2 ± 49,0) до (131,2 ± 47,0) пг/мл (R = (-3,4); p < 0,001).

В динаміці спостереження не було відзначено вірогідних змін сироваткових концентрації G-17 у жодній з підгруп. Найзначніші коливання рівня G-17 зафіксовані у хворих 1а підгрупи: концентрація G-17 зменшувалась (p > 0,5) з (11,4 ± 6,2) до (9,5 ± 3,1) пмоль/л. Дещо менше змінювався рівень G-17 в осіб 1б підгрупи: з (9,3 ± 4,5) до (8,7 ± 1,0) пмоль/л (p > 0,8). Концентрація G-17 у хворих 2-ї групи практично не змінювався: спочатку вона складала   
(12,8 ± 3,2) пмоль/л, а після закінчення лікування – (12,4 ± 3,6) пмоль/л.

З метою вивчення можливого впливу мосаприду на стан вуглеводного обміну оцінювали показники глікемії натще, HbA1c, Ins та індексу HOMA-IR в динаміці лікування. У хворих 1а підгрупи спостерігали недостовірне (R = (-1,1); p > 0,3) підвищення рівня глікемії натще після закінчення прийому мосаприду: від (9,0 ± 2,6) до (9,9 ± 2,3) ммоль/л, в той час як в осіб 2-ї групи відзначали невірогідне (R = (-0,4); p > 0,7) зниження показника глікемії з (5,4 ± 1,2) до (5,2 ± 1,1) ммоль/л. Єдина група, в якій зафіксовано вірогідну зміну умісту глюкози в плазмі крові, є 1б підгрупа. Прийом цими хворими мосаприду в добовій дозі 15 мг сприяв вірогідному (R = (-2,3);   
р < 0,02) зниженню показника глікемії натще з (10,8 ± 3,1) до (8,5 ± 1,3) ммоль/л.

Незважаючи на наявність вірогідних змін у показниках глікемії натще в динаміці лікування у хворих 1б підгрупи, подібних змін у значеннях HbA1c в цієї когорти пацієнтів відзначено не було (R = (-0,7); p > 0,5): на початку лікування – (6,4 ± 1,2) %, а при контрольному дослідженні –   
(6,8 ± 0,9) %. У пацієнтів 1а підгрупи та 2-ї групи не було зафіксовано вірогідних змін (р > 0,05) показників HbA1c в динаміці лікування: до призначення мосаприда – (6,0 ± 1,4) та (4,0 ± 0,9) %, а після лікування – (5,5 ± 1,3) та (3,9 ± 0,9) % відповідно.

Концентрація Ins у динаміці лікування вірогідно не змінювалась. Аналіз рівня Ins з урахуванням основного захворювання та ступеня уповільнення моторики шлунку виявив невірогідне (R = (-0,5); p > 0,6) підвищення концентрації Ins у пацієнтів 1а підгрупи з (106,2 ± 51,7) до (111,9 ± 42,3) пмоль/л. В осіб 1б підгрупи відзначали тенденцію (R = (-1,8); р < 0,08) до зниження умісту Ins у сироватці крові: вона зменшувалась з (138,5 ± 62,4) до (120,5 ± 48,8) пмоль/л. У групі порівняння рівень Ins не зазнав значних змін (R = (-0,1); p > 0,9): до початку лікування його вміст дорівнював (64,4 ± 15,1) пмоль/л, а після закінчення прийому прокінетика – (64,4 ± 17,2) пмоль/л.

В динаміці лікування найзначніших змін показник HOMA-IR зазнав у пацієнтів 1б підгрупи, що отримували 15 мг мосаприду на добу: індекс HOMA-IR вірогідно (р < 0,04) знизився з   
(9,1 ± 5,0) до (6,4 ± 2,8) одиниць. У хворих 1а підгрупи, які приймали мосаприд у добовій дозі 7,5 мг, відзначили тенденцію (R = (-1,9); р < 0,06) до збільшення індексу HOMA-IR: показник HOMA-IR зростав з (5,7 ± 2,5) до (7,1 ± 3,9) одиниць. У пацієнтів групи порівняння, що також отримували мосаприд у дозі 7,5 мг на добу, індекс HOMA-IR практично не змінювався (R = (-0,8); p > 0,4): до початку фармакотерапії він дорівнював (2,2 ± 0,7) одиниць, а після лікування цей показник склав (2,1 ± 0,7) одиниць.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення та клініко-лабораторно-інструментальну оцінку шлункових дисритмій на тлі цукрового діабету 2-го типу, запропоновано нове вирішення актуальної наукової проблеми щодо корекції вторинного уповільнення спорожнення шлунку з використанням сучасного гастропрокінетика мосаприду на підставі визначення ультразвукових та біохімічних ознак повільної евакуації їжі з порожнині шлунку.

1. Клінічною особливістю вторинного порушення спорожнення шлунку (незалежно від виду шлункових дисритмій) є наявність поодиноких диспепсичних скарг; первинне порушення моторики шлунку асоціюється з більш вираженим диспепсичним синдромом, що супроводжується яскравим суб’єктивним забарвленням скарг.
2. Хворим на цукровий діабет 2-го типу властиві різноманітні види шлункових дисритмій: 56,9 % мають порушення моторно-евакуаторної функції шлунку, зокрема її помірне (63,4 % випадків) або виражене (36,6 % випадків) уповільнення, 23,6 % пацієнтів притаманні ультразвукові ознаки прискореної евакуації їжі з порожнині шлунку, 19,4 % хворих на цукровий діабет 2-го типу мають незмінене спорожнення шлунку.
3. Уповільнене спорожнення шлунку при цукровому діабеті 2-го типу пов’язано зі зниженням рівнів G-17 (rs = 0,4; р < 0,005) та Ghr (rs = 0,4; р < 0,002), а також з поганою компенсацією рівня глікемії натще (rs = (-0,4); р < 0,005) та значною інсулінорезистентністю (rs = (-0,4); р < 0,01); в той час як повільна евакуація їжі з порожнини шлунку при функціональній диспепсії асоціюється з менш вираженими змінами сироваткових концентрацій G-17 (rs = 0,5; p < 0,008) і Ghr (rs = 0,4;   
   p < 0,02) та не супроводжується порушенням вуглеводного обміну; прискорення шлункової перистальтики при цукровому діабеті 2-го типу обумовлене підвищенням концентрації Ghr   
   (rs = 0,8; p < 0,0001).
4. Призначення прокінетику мосаприду сприяє вірогідному нормалізуванню швидкості спорожнення шлунку у хворих з помірним (R = (-4,5); p < 0,0001) та значним (R = (-3,4); p < 0,001) уповільненням моторики шлунку на тлі цукрового діабету 2-го типу, а також відновленню показників перистальтичної активності шлунку (R = (-5,0); p < 0,0001) у хворих з функціональною диспепсією.
5. Призначення мосаприду у добовому дозуванні 15 мг сприяє зменшенню диспепсичного синдрому, що супроводжується вірогідним підвищенням рівня сироваткового Ghr (R = (-3,4);   
   p < 0,001) та не асоціюється з негативними змінами показників вуглеводного обміну, що обґрунтовує доцільність призначення мосаприду хворим зі значним уповільненням моторики шлунку на тлі цукрового діабету 2-го типу у дозі 15 мг на добу.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворим на цукровий діабет 2-го типу доцільно проводити обстеження стану моторно-евакуаторної функції шлунку за допомогою ультразвукового дослідження з метою визначення наявності порушення швидкості спорожнення шлунку та оцінки ступеня уповільнення шлункової моторики.
2. Оцінювати моторно-евакуаторну функцію шлунку слід на основі ультрасонографічного визначення швидкості спорожнення шлунку: ((-45,0)-(-55,0)) % – не змінене спорожнення шлунку, ((-35,0)-(-44,9)) % – помірне уповільнення спорожнення шлунку, ((-25,0)-(-34,9)) % – виражене уповільнення спорожнення шлунку, менш (-24,9) % – гастропарез, більш (-55,0) % – прискорення спорожнення шлунку.
3. Повільне спорожнення шлунку у хворих на ЦД 2-го типу можна прогнозувати при умові одночасного зниження сироваткових концентрацій гастроінтестниальних гормонів (G-17 – менш 9,3 пмоль/л, Ghr – менш 70,2 пг/мл) та незадовільної компенсації рівня глікемії натще.
4. Хворім на цукровий діабет 2-го типу, що мають уповільнення евакуації їжі з порожнині шлунку, слід призначати мосаприд. При помірному уповільненні швидкості спорожнення шлунку доцільно призначати мосаприду в добовій дозі 7,5 мг протягом 30 діб, при значному уповільненні спорожнення шлунку – в більшому добовому дозуванні – 15 мг протягом 30 діб.
5. Контрольне ультразвукове дослідження спорожнення шлунку по закінченні прийому мосаприду дозволить оцінити якість проведеної гастропрокінетичної терапії, коректувати добове дозування мосаприду.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,   
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. *Фадеенко Г. Д.* Діабетична гастропатія – сучасний стан проблеми / Г. Д. Фадєєнко, Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №2 (28). – С. 89-96. *Дисертант виконав інформаційно-патентний пошук, оформив окремі частини статті, підготував її до друку.*
2. *Фадеенко Г. Д.* Характеристика прокинетических средств, применяющихся для коррекции нарушенной моторной функции пищеварительного тракта / Г. Д. Фадєєнко, Т. Л. Можина // Врачебная практика. – 2006. – №3. – С. 25-34. *Дисертант оформив окремі частини статті, підготував її до друку.*
3. *Можина Т. Л.* Динамічне дослідження моторної функції шлунку у хворих на цукровий діабет 2 типу / Т. Л. Можина, О. О. Крахмалова // Український терапевтичний журнал. – 2007. – №1. – С. 35-39. *Дисертант виконав підбір тематичних хворих, відпрацьовував методику УЗД МЕФШ, обробив результати, надав їм клінічне тлумачення, брав участь у написанні статті, підготував її до друку.*
4. *Можина Т. Л.* Сироваткові концентрації гастрину-17 та греліну у хворих на цукровий діабет 2-го типу на тлі лікування мосапридом / Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 6. – С. 53-58.
5. *Можина Т. Л.* Концентрація інсуліну та рівень глікемії натще у хворих на цукровий діабет 2 типу в динаміці лікування мосапридом / Т. Л. Можина // Український терапевтичний журнал. – 2007. – №4. – С. 41-46*.*
6. *Можина Т. Л.* Інфекція Helicobacter pylori та спорожнювання шлунку у хворих на цукровий діабет 2 типу / Т. Л. Можина, О. О. Крахмалова // Гастроентерологія: Зб. наук. праць. – Дніпропетровськ: Журфонд, 2007. – №39. – С. 219-224. *Дисертант виконав підбір тематичних хворих, написав окремі розділи статі, підготував її до друку.*
7. *Можина Т. Л.* Біохімічні предиктори уповільненого спорожнювання шлунку від рідкої їжі / Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №3. – С. 17-20.
8. *Можина Т. Л*. Ефективність мозаприду при лікуванні хворих на функціональну диспепсію / Т. Л. Можина, О. О. Крахмалова // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №2 (34). – С. 51-54. *Здобувач* *здійснив обробку результатів, провів статистичний аналіз, написав окремі розділи статті, підготував її до друку.*
9. *Можина Т. Л.* Рівень греліну та гастрину при функціональній диспепсії / Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №5 (37). – С. 25-28.
10. *Деклараційний* патент 23694 Україна, МПК7:А 61В 8/00, А 61В 10/00.Спосіб диференційованої діагностики порушень моторики шлунку у хворих на цукровий діабет 2-го типу та/або функціональну диспепсію / Фадєєнко Г. Д., Крахмалова О. О., Можина Т. Л.; заявник та патентовласник ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України». – № u2006 12323; заявл. 23.11.2006; опубл. 11.06.2007, Бюл. промислова власність. №8. *Дисертант провів інформаційно-патентний пошуку, відібрав тематичних хворих, відпрацьовував методику УЗД МЕФШ, здійснив статистичну обробку.*
11. *Можина Т. Л.,* Крахмалова О. О. Особенности моторно-эвакуаторной функции желудка у молодых лиц : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (з міжнар. участю), присвяченої пам’яті академіка Л. Т. Малої [“Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки та практики”], (Харків, 12 квітня 2006 р.). – X.: Харків, 2006. – С. 71. *Пошукувач провів обробку даних, надав їм клінічне тлумачення, написав тези, підготував їх до друку.*
12. *Можина Т. Л.,* Крахмалова О. О., Шуть І. В. Цукровий діабет 2 типу і швидкість спорожнювання шлунку: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (з міжнар. участю) [“Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині”], (Харків, 20 жовтня 2006 р.). – X.: Харків, 2006. – С. 69. *Здобувач провів обробку даних, надав їм клінічне тлумачення, написав тези, підготував їх до друку.*
13. *Можина Т. Л.,* Крахмалова О. О., Шуть І. В. Рівень гастрину, греліну у хворих з первинним та вторинним порушенням моторики шлунку: матеріали наук.-практ. конф. [“Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб”], (Харків, 28 березня 2007 р.). – X.: Харків, 2007. – С. 106. *Пошукувач провів обробку даних, надав їм клінічне тлумачення, написав тези, підготував їх до друку.*
14. *Можина Т. Л.*, Крахмалова О. О. Моторика шлунку у хворих на цукровий діабет другого типу: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю [“Вчені майбутнього”], (Одеса, 25-26 жовтня 2006 р.) – O.: Одеса, 2006. – С. 78. *Пошукувач провів обробку даних, написав тези, підготував їх до друку.*
15. *Можина Т. Л.*, Крахмалова О. О. Спорожнення шлунку на тлі цукрового діабету 2 типу: матеріали конф. з міжнар. участю [“Актуальні питання внутрішньої медицини в практиці сімейного лікаря”], (Харків, 4-5 жовтня 2006 р.). – X.: Харків, 2006, – С. 59. *Пошукувач провів обробку даних, надав їм клінічне тлумачення, написав тези, підготував їх до друку.*
16. *Можина Т. Л.*, Ходакова О. І. Характеристика моторики шлунку у хворих на цукровий діабет 2 типу: матеріали ХІ конгресy світової федерації українських лікарських товариств, (Полтава, 28-30 серпня 2006 р.). – C.: Полтава; Київ; Чикаго, 2006. – С. 349. *Здобувач обробив результати обстеження, написав тези, підготував їх до друку.*
17. *Можина Т. Л.*, Крахмалова О. О., Шуть І. В. Цукровий діабет 2 типу: вплив на моторику шлунку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю [“Наукові та практичні проблеми ендокринної патології в різних вікових періодах”], (Харків, 23-24 листопада 2006 р.). – X.: Харків, 2006. – С. 56-57. *Здобувач обробив результати обстеження, написав тези, підготував їх до друку.*
18. *Можина Т. Л.*, Крахмалова О. О., Шуть І. В. Рівні гастроінтестинальних гормонів у хворих на функціональну диспепсію: матеріали наук.-практ. конф. [“Внутрішні хвороби. Нові аспекти”], (Харків, 18 жовтня 2007 р.). – X.: Харків, 2007. – С. 93-94. *Пошукувач провів обробку даних, написав тези, підготував їх до друку.*
19. *Можина Т. Л.*, Шуть І. В. Компенсація цукрового діабету при прийманні гастропрокінетика мозаприду: матеріали IV міжнар. медико-фармацевт. конф. студентів та молодих вчених (81-й щорічний науковий форум), (Чернівці, 11-13 березня 2007 р.). – Ч.: Чернівці, 2007. – Вип. 9. – С. 80. *Пошукувач провів обробку даних, надав їм клінічне тлумачення, написав тези, підготував їх до друку.*
20. *Можина Т.*, Шуть І. Рівень гастроінтестинальних гормонів у хворих на цукровий діабет 2 типу при прийомі мозаприда: матеріали ХІ ювілейного міжнар. медичного конгресу студентів і молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ, (Тернопіль, 10-12 травня 2007 р.) – Т.: Тернопіль, 2007. – С. 22. *Пошукувач написав тези.*
21. *Можина Т. Л.* Мозаприд в лечении диабетической гастропатии: матеріали 9-го Междунар. Славяно-Балтийского научного форума [“Санкт-Петербург – Гастро-2007”], (Санкт-Петербург, 16-18 мая 2007 г.). – СП.: Санкт-Петербург, 2007. – № 1-2. – С. М76.
22. *Можина Т. Л.*, Крахмалова О. О., Шуть І. В. Корекція уповільненого спорожнення шлунку у хворих на цукровий діабет 2 типу: матеріали наук.-практ. конф. [“Профілактика, діагностика та лікування – основні складові терапії”], (Харків, 19 жовтня 2006 р.). – X.: Харків, 2006. – С. 55. *Здобувач написав тези, підготував їх до друку.*
23. *Бесєдіна А. С.*, Можина Т. Л., Бєлозьорова С. В.Web-огляд: зарубіжна патентна інформація з проблеми патогенетичної корекції шлункових дисритмій у хворих на цукровий діабет 2 типу: матеріали наук.-практ. конф. [“Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров’я”], (Харків, 11 квітня 2006 p.). – X.: Харків, 2006. – С. 11. *Здобувач провів* *інформаційний пошук, написав тези, підготував їх до друку.*

**АНОТАЦІЯ**

**Можина Т. Л. Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції шлункових дисритмій у хворих на цукровий діабет 2-го типу. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгіївського МОЗ України, Симферопіль, 2008.

Дисертація присвячена вивченню клініко-лабораторно-інструментальних особливостей шлункових дисритмій у хворих з вторинним та первинним порушенням МЕФШ; оцінці можливості корекції уповільненої ШСШ за допомогою мосаприду. Встановлено частоту зустрічальності шлункових дисритмій у хворих на ЦД 2-го типу. Уточнено патогенетичні взаємозв’язки між рівнем Ghr, G-17 та МЕФШ. Вивчено кореляційні взаємозв’язки між лабораторно-інструментальними особливостями різних типів порушення ШСШ.

Встановлено, що призначення мосаприду (15 мг/добу) хворим на ЦД 2-го типу зі значним уповільненим спорожненням шлунку дозволяє забезпечити патогенетичну корекцію шлункової дисритмії.

**Ключові слова:** шлункові дисритмії, швидкість спорожнення шлунку, моторно-евакуаторна функція шлунку, грелін, гастрін-17, компенсація глікемії, мосаприд.

**АННОТАЦИЯ**

**Можина Т. Л. Клинико-патогенетическое обоснование коррекции желудочных дисритмий у больных сахарным диабетом 2-го типа. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского МЗ Украины, Симферополь, 2008.

Диссертация посвящена изучению клинических особенностей желудочных дисритмий у больных с вторичным (на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД)) и первичным (на фоне функциональной диспепсии (ФД)) нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка; оценке возможности коррекции замедленной скорости опорожнения желудка (СкОЖ) при помощи мосаприда.

В результате комплексного обследования 105 пациентов (72 больных СД и 33 больных ФД) установлено, что желудочные дисритмии как первичного, так и вторичного генеза характеризуются разнообразием клинико-лабораторно-инструменальных проявлений в зависимости от типа и степени выраженности моторно-эвакуаторной функции желудка. Уточнены патогенетические взаимосвязи между уровнем гастроинтестинальных гормонов и моторно-эвакуаторной функцией желудка.

Полученные в ходе выполнения работы данные свидетельствуют, что замедление СкОЖ при ФД сопровождается многочисленными диспепсическими жалобами (неприятное чувство полноты в эпигастрии после приема обычного количества пищи, быстрая насыщаемость), а при СД 2-го типа – минимальным количеством диспепсических жалоб (чувство «задержки» пищи в желудке, отрыжка воздухом или пищей, вздутие, бурчание в животе), несмотря на более значительное нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка.

При УЗИ моторно-эвакуаторной функции желудка выявлено, что больным СД 2-го типа свойственны разнообразные виды желудочных дисритмий. Так, 56,9 % больных СД 2-го типа имеют нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка в виде ее умеренного (63,4 %) или выраженного (36,6 %) замедления; 23,6 % пациентов свойственно ускорение эвакуации пищи из полости желудка; 19,4 % больных СД 2-го типа имеют неизмененную СкОЖ.

Установлены патогенетические взаимосвязи между содержанием грелина (Ghr), гастрина-17 (G-17) и моторно-эвакуаторной функцией желудка: замедление СкОЖ при СД 2-го типа ассоциируется со снижением концентрации G-17 (rs = 0,4; р < 0,005), Ghr (rs = 0,4; р < 0,002), с неудовлетворительной компенсацией уровня гликемии натощак (rs = (-0,4); р < 0,005), значительной инсулинорезистентностью (rs = (-0,4); р < 0,01).

Доказано, что замедление СкОЖ при ФД происходит на фоне менее выраженных изменений уровня G-17 (rs = 0,5; p < 0,008) и Ghr (rs = 0,4; p < 0,02), не сопровождается нарушением углеводного обмена.

Ускорение СкОЖ при СД 2-го типа обусловлено повышением концентрации Ghr (rs = 0,8;   
p < 0,0001) и не ассоциируется с нарушением чувствительности к инсулину.

Прием мосаприда в дозе 7,5 мг/сутки способствует нормализации СкоЖ у больных с умеренным замедлением моторно-эвакуаторной функции желудка как на фоне СД 2-го типа   
(R = (-4,5); p < 0,0001), так и на фоне ФД (R = (-5,0); p < 0,0001); применение мосаприда в указанной дозировке не сопровождается значимыми изменениями концентраций гастроинтестинальных гормонов в сыворотке крови: G-17 (R = (-0,6); p > 0,5; R = (-0,4); p > 0,7) соответственно) и Ghr (R = (-1,8); p > 0,7 и R = (-1,8); p < 0,07).

Продемонстрировано патогенетическое действие мосаприда в дозе 15 мг/сутки – прием препарата в указанной суточной дозе обуславливает достоверное повышение сывороточной концентрации Ghr (R = (-3,4); p < 0,001), что способствует восстановлению моторно-эвакуаторной функции желудка (R = (-5,6); p < 0,001) у больных СД 2-го типа с сопутствующим выраженным замедлением моторики желудка.

Обоснована целесообразность назначения мосаприда больным СД 2-го типа с выраженным замедлением СкОЖ в суточной дозе 15 мг с целью коррекции желудочной дисритмии (восстановление моторно-эвакуаторной функции желудка на фоне отсутствия негативных изменений углеводного обмена – достоверное снижение гликемии натощак – R = (-2,3); р < 0,02; недостоверное изменение уровня HbA1c и Ins – R = (-0,7); p > 0,5 и R = (-1,8); р < 0,08 соответственно).

**Ключевые слова:** желудочные дисритмии, скорость опорожнения желудка, моторно-эвакуаторная функция желудка, грелин, гастрин-17, компенсация гликемии, мосаприд.

**ANNOTATION**

**T. L. Mogina. Clinical and pathogenetic substantiation of gastric dysrhythmia correction in type II diabetes mellitus. – Manuscript.**

Dissertation for a Candidate’s of Medical Sciences degree by specialty 14.01.02 – internal diseases. – Crimean Medical University named after S.I. Georgievsky of Health Ministry of Ukraine, Simferopol, 2008.

The dissertation was to investigate the clinical characteristic, prevalence and type of gastric dysrhythmia in patients with secondary (type 2 diabetes mellitus) and primary (functional dyspepsia) abnormalities of gastric motor function; factors determining the development of gastric emptying abnormalities and estimation of delay gastric emptying (secondary and primary genesis) corrections with mosapride. As a result of complex observation it has been established that secondary and primary gastric dysrhythmia are characterized by various clinical and instrumental manifestation depending on the type of gastric emptying rate abnormalities. Prevalence of gastric dysrhythmia in patients with type 2 diabetes mellitus was determined. Pathogenic relations between the level of gastrointestinal peptides (Ghr, G-17) and gastric motor function were studied. Correlations of clinical, laboratorial and instrumental data of various abnormalities of gastric peristaltic activity were established. Based on the results of this study, we conclude that mosapride 15 mg/day may provide for pathogenic correction of delay gastric emptying in patients with type 2 diabetes mellitus without negative influence on plasma glucose level.

**Key words:** gastric dysrhythmia, gastric emptying rate, gastric motor function, ghrelin, gastrin-17, glycemic control, mosapride.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| ВООЗ – | Всесвітня Організація Охорони Здоров’я |
| ІМТ – | індекс маси тіла |
| МЕФШ | моторно-евакуаторна функція шлунку |
| МРТ – | магнітно-резонансна томографія |
| 13С – | ізотоп вуглецю |
| УЗД – | ультразвукове дослідження |
| ФД – | функціональна диспепсія |
| ЦД – | цукровий діабет |
| ШКТ – | шлунково-кишковий тракт |
| ШСШ – | швидкість спорожнення шлунку |
| D2 – | дофаміновий рецептор 2-ї групи |
| G-17 – | гастрин-17 |
| Ghr – | грелін |
| H. pylori – | гелікобактер пілорі |
| HbA1c – | глікозильований гемоглобін |
| HOMА – | «гомеостатична модель» Homeostasis Model Assessment |
| HOMA-IR – | індекс інсулінорезистентності, розрахований згідно з HOMА |
| Ins – | інсулін |
| NO – | оксид азоту |
| Т50 – | час напівспорожнення шлунку |
| 5-HT3 – | гідрокситриптаміновий рецептор 3-ї групи |
| 5-HT4 – | гідрокситриптаміновий рецептор 4-ї групи |

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>