

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

*Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису*

РАДІОНОВА ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.33-002-06:616.379-008.64-03

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Спеціальність: 222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня *доктора філософії*

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ Т.О. Радіонова

Науковий керівник
Скрипник Ігор Миколайович
доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України

Полтава – 2020

АНОТАЦІЯ

Радіонова Т.О. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Українська медична стоматологічна академія, МОЗ України, Полтава, 2020.

Актуальність. Протягом останніх десятиліть зростає увага до проблематики коморбідної патології. Цукровий діабет 2 типу та його ускладнення залишаються у центрі уваги клініцистів та науковців усього світу. За різними даними, до 90% хворих на цукровий діабет мають гастроентерологічні скарги, що свідчить про часту асоціацію цукрового діабету із захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту. У хворих на цукровий діабет розвиваються специфічні функціональні та структурні зміни шлунку, проте залишається недостатньо вивченим як впливає наявність порушень вуглеводного обміну на перебіг хронічного гастриту. Зважаючи на недостатню клінічну ефективність існуючих лікувальних стратегій, у тому числі стандартної антихелікобактерної терапії, у хворих на цукровий діабет 2 типу, актуальним залишається питання розробки нових терапевтичних підходів з урахуванням патогенетичних особливостей перебігу хронічного гастриту за умови його поєднання із цукровим діабетом 2 типу.

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування *Helicobacter pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих із цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу синтропії шляхом включення еупатіліну на фоні потрійної антихелікобактерної терапії та пробіотика.

Завдання дослідження: визначити клінічні особливості перебігу захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет 2 типу у порівнянні з хворими на цукровий діабет 1 типу; провести аналіз

клініко-ендоскопічних змін у хворих на хронічний гастрит у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та інфекції *H.pylori*, а також вивчити вплив *H.pylori* та синдрому надмірного бактеріального росту на характер клінічних проявів; дослідити стан системи антиоксидантного захисту та вираженість ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гастрит у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та інфекції *H.pylori*; вивчити стан резистентності слизового бар'єру та морфологічні зміни слизової оболонки шлунку у хворих на хронічний гастрит у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та інфекції *H.pylori*; оцінити зміни у системі оксиду азоту у хворих на хронічний гастрит у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та *H.pylori*; вивчити вплив поєднання хронічного гастриту та цукрового діабету 2 типу на психоемоційний стан та фізичний статус хворих за шкалою SF-36; обґрунтувати доцільність призначення еупатіліну на фоні стандартної потрійної антихелікобактерної терапії хворим на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу.

Методи дослідження: загально-клінічне обстеження хворих, оцінка стану ментального та фізичного здоров'я за допомогою опитувальника SF-36; біохімічні дослідження – визначення рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну, вмісту окисно-модифікованих білків, N-ацетилнейрамінової кислоти, фукози, не зв'язаної з білками, молекул середньої маси, нітритів, активності каталази, сумарної, конститутивних та індукцибельної синтаз оксиду азоту у сироватці крові, фекального антигену *H.pylori*; інструментальні методи дослідження – дихальний водневий тест з глюкозою, верхня ендоскопія з одномоментною рН-метрією та біопсією. Вивчали гістологічні препарати слизової оболонки шлунку, проводили морфометрію (вимірювали середню товщину слизової оболонки шлунку, глибину шлункових ямок, визначали співвідношення між паренхіматозним та стромальним компонентами залоз шлунку). Обстеження здійснювалось до початку лікування, через 1 та 3 місяці після лікування.

Наукова новизна одержаних результатів. Продовжено вивчення клінічного перебігу хронічного гастриту на фоні цукрового діабету 2 типу. Вперше визначені клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу у порівнянні з хворими на цукровий діабет 1 типу та особами без супутнього цукрового діабету з урахуванням їх *H.pylori*-статусу та наявності синдрому надмірного бактеріального росту.

Вперше виявлено, що на спектр гастроінтестинальних симптомів у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу статистично достовірно впливає інфекція *H.pylori* та синдром надмірного бактеріального росту. У дисертаційній роботі продемонстровано, що поєднання таких факторів, як цукровий діабет 2 типу та інфікування *H.pylori*, здатні потенціювати дисбаланс у системах оксиду азоту, про- та антиоксидантного захисту, суттєво послаблювати резистентність слизового бар'єру шлунку, а також викликати метаболічну ендогенну інтоксикацію. Вперше доведено, що поєднання хронічного гастриту з цукровим діабетом 2 типу призводить до зниження якості життя хворих не лише за рахунок погіршення психоемоційного статусу, але й різкого порушення сприйняття їх фізичного здоров'я.

Знайшло подальшого розвитку обґрунтування доцільності призначення еупатіліну у хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Розроблено спосіб оптимізації антихелікобактерної терапії із додаванням пробіотика та еупатіліну. Доведено, що запропонована комбінація препаратів у хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу дозволяє вплинути на основні патогенетичні механізми уражень слизової оболонки шлунку.

Практичне значення одержаних результатів: проведене дослідження дало змогу визначити клінічні, ендоскопічні та патогенетичні особливості перебігу хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу у залежності від їх *H.pylori*-статусу та оптимізувати лікувальну тактику ведення хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з супутнім цукровим діабетом 2 типу шляхом впливу на додаткові патогенетичні ланки формування

уражень шлунку на фоні цукрового діабету 2 типу. Показано, що хворим на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу доцільно додатково призначати еупатилін на фоні стандартної потрійної антихелікобактерної терапії з пробіотиком, що дозволяє підвищити клінічну ефективність лікування із досягненням тривалої клінічної ремісії, покращити стан вуглеводного обміну, системи оксиду азоту, антиоксидантного захисту та слизової оболонки шлунку. Отримані результати мають теоретичне та практичне значення у наступних галузях медицини: терапії, сімейній медицині, гастроентерології, ендокринології.

Результати. Цукровий діабет 2 типу є фактором ризику безбольового перебігу уражень гастродуоденальної зони (RR=2,92; 95%CI 1,18-7,26; p<0,05), тоді як цукровий діабет 1 типу є фактором ризику виникнення епігастрального больового синдрому (RR=1,74; 95%CI 1,02-3,00; p<0,05). У хворих на цукровий діабет 2 типу зростає також ризик безбольового перебігу, зокрема, хронічного гастриту (RR=4,70, 95%CI 2,57-8,60; p<0,05), що відбувається за рахунок супутньої діабетичної нейропатії (RR=1,53, 95% CI 1,10-2,14; p<0,05). Наявність цукрового діабету 2 типу підвищує ризик виникнення *H.pylori*-позитивного хронічного гастриту (RR=1,29, 95%CI 1,04-1,59; p<0,05), який, на відміну від *H.pylori*-негативного хронічного гастриту, асоціюється із зростанням частоти епігастрального болю (RR=2,51, 95%CI 1,01-6,27; p<0,05) та синдрому надмірного бактеріального росту (RR=1,71, 95% CI 1,28-2,30; p<0,05), який у свою чергу, характеризується переважанням у клінічній картині симптомів метеоризму (RR=3,27, 95%CI 1,48-7,20; p<0,05) та нудоти (RR=1,96, 95%CI 1,16-3,32; p<0,05).

Цукровий діабет 2 типу у хворих на хронічний гастрит – фактор ризику погіршення їх ментального здоров'я за рахунок показників життєздатності (RR=2,26, 95% CI 1,59-3,21; p<0,05) та соціального функціонування (RR=1,27, 95% CI 1,06-1,53; p<0,05), а також фізичного здоров'я (RR=3,04, 95% CI 1,91-4,86; p<0,05) за рахунок показників фізично-рольового функціонування

(RR=1,90, 95% CI 1,50-2,39; $p<0,05$), фізичного болю (RR=1,25, 95% CI 1,09-1,45; $p<0,05$) та загального сприйняття здоров'я (RR=1,30, 95% CI 1,09-1,57; $p<0,05$).

Поєднання позитивного *H.pylori*-статусу та цукрового діабету 2 типу викликає дисбаланс у про- та антиоксидантній системах: у сироватці крові у 1,3 рази ($p<0,05$) зростає активність каталази та у 1,3 рази ($p<0,05$) підвищується вміст окисно-модифікованих білків, що потенціює розвиток ендогенної інтоксикації та супроводжуються збільшенням вмісту молекул середньої маси у 1,1 рази ($p<0,05$) порівняно з хворими на *H.pylori*-негативний хронічний гастрит без супутнього цукрового діабету.

У порівнянні з пацієнтами, що мали *H.pylori*-негативний хронічний гастрит без ознак порушень вуглеводного обміну, найбільш виражене зростання у сироватці крові показників резистентності слизового бар'єру шлунку спостерігається у хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу: вміст N-ацетилнейрамінової кислоти підвищується у 3,6 разів ($p<0,05$), фукози – у 1,6 разів ($p<0,05$).

H.pylori-позитивний хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу асоціюється з підвищенням продукції нітритів та активацією загальної NO-синтази у 5,0 разів ($p<0,05$) на фоні зростання активності індукцйбельної NO-синтази у 7,9 разів ($p<0,05$) та зниження конститутивних NO-синтаз у 2,7 разів ($p<0,05$) у сироватці крові у порівнянні з хворими на *H.pylori*-негативний хронічний гастрит без цукрового діабету 2 типу.

На фоні антихелікобактерної терапії з призначенням пробіотика *Saccharomyces boulardii* (базисна терапія), включення еупатіліну дозволяє досягти клініко-ендоскопічної ремісії у 86,1% хворих на *H.pylori*-позитивний хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу проти 62,9% серед хворих, що приймали лише базисну терапію. Рівень ерадикації *H.pylori* становить 83,3% проти 77,1% відповідно.

У хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу ад'ювантна терапія еупатіліном на фоні базисного лікування дозволяє посилити антиоксидантний захист, про що свідчить зростання активності

каталази у сироватці крові у 1,2 рази ($p < 0,05$) та зниження вмісту окисно-модифікованих білків у 1,2 рази ($p < 0,05$); підвищити резистентність слизової оболонки шлунку, що супроводжується зниженням показників N-ацетилнейрамінової кислоти у 3,2 рази ($p < 0,05$) та фукози, не зв'язаної з білками, у 1,8 рази ($p < 0,05$), які статистично не відрізняються від показників практично здорових осіб; покращити стан системи NO за рахунок зниження вмісту у сироватці крові нітритів у 1,5 рази ($p < 0,05$) та пригнічення активності загальної NO-синтази у 1,1 рази ($p < 0,05$) за рахунок зменшення потенціалу індукцибельної NO-синтази у 1,2 рази ($p < 0,05$) та підвищення активності конститутивних NO-синтаз у 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з хворими на H.pylori-асоційований хронічний гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу, які приймали базисну терапію.

Дані біохімічні зміни супроводжуються покращенням морфологічних характеристик слизової оболонки шлунку у вигляді зменшення її запальної інфільтрації, рівномірного покриття епітеліоцитів поверхневим шаром слизу, збільшення товщини слизової оболонки до $562,00 \pm 28,84$ мкм (проти $453,10 \pm 10,79$ мкм до лікування ($p < 0,05$)) та поліпшення стану мікроциркуляторного русла, що характеризується відновленням кровотоку в артеріолах та дрібних артеріях, зменшенням явищ венозного повнокрів'я, периваскулярного набряку та плазмоцитарної інфільтрації стінок судин.

Висновки. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що виявляється у розкритті патогенетичних механізмів розвитку хронічного гастриту в залежності від H.pylori статусу у хворих на цукровий діабет 2 типу та удосконаленні лікувальної тактики ведення пацієнтів із даною синтропією.

Ключові слова: хронічний гастрит, цукровий діабет 2 типу, еупатилін, антихелікобактерна терапія, резистентність слизової оболонки шлунку.

ABSTRACT

Radionova T.O. Clinico-pathogenetic peculiarities of chronic gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus. – Qualification scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for obtaining Doctor of Philosophy (PhD) Degree in speciality 222 – Medicine. – Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2020.

Actuality. Attention to the problems of comorbid pathology has been arising for the past decades. Diabetes mellitus type 2 and its complications are still in the focus of doctors and scientists all over the world. According to the different data, up to 90% of patients with diabetes mellitus suffer from gastrointestinal symptoms, which highlight the strong association between diabetes mellitus and gastrointestinal pathology. There is a wide range of known various functional and structural changes of stomach resulted from diabetes mellitus. However, it is still unknown if disturbances of the carbohydrate metabolism influence the course of chronic gastritis. Considering insufficient clinical outcomes of some usual treatment strategies in patients with type 2 diabetes mellitus, including standard antihelicobacter therapy, it is necessary to develop new therapeutic approaches to the treatment of chronic gastritis in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus taking into account possible specific pathogenetic pathways in case of such comorbidity.

The aim of the study – based on the study of clinical and pathogenetic peculiarities of syntropy, to enhance the efficacy of Helicobacter pylori-associated chronic gastritis treatment in patients with type 2 diabetes mellitus by eupatilin addition to the triple antihelicobacter therapy with probiotic.

Research objectives: to detect the clinical peculiarities of disorders of upper gastrointestinal tract in patients with type 2 diabetes mellitus in comparison to those with type 1 diabetes mellitus; to conduct the analysis of clinical and endoscopic changes in patients with chronic gastritis depending on the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus and H.pylori, to detect if there is the influence of H.pylori and

small intestinal bacterial overgrowth on the clinical symptoms; to investigate the state of antioxidant system and endogenous metabolic intoxication in patients with chronic gastritis depending on the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus and H.pylori; to study the resistance of stomach mucosal barrier and morphological changes of gastric mucosa in patients with chronic gastritis depending on the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus and H.pylori; to assess the changes in nitric oxide system in patients with chronic gastritis depending on the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus and H.pylori; to investigate the influence of such comorbidity as chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus on psychoemotional and physical state of patients using the scale SF-36; to substantiate the relevance of eupatilin prescription to the standard triple antihelicobacter therapy in patients with H.pylori-associated chronic gastritis and concomitant type 2 diabetes mellitus.

Research methods: general clinical examination of patients, an assessment of mental and physical health with SF-36 questionnaire; biochemical investigations – fasting glucose, glycosylated hemoglobin, oxidatively modified proteins, N-acetylneuraminic acid, fucose not bound to proteins, molecules of average mass, nitrites, activity of catalase, general, constitutional and inducible nitric oxide synthases in the blood serum, fecal antigen of H.pylori; instrumental investigations – hydrogen breath test with glucose, upper endoscopy with one-moment pH-metry and biopsy. Histological samples of stomach mucosa were studied using morphometry technique (mean thickness of mucosa, depth of gastric pits, ratio of parenchymal to stromal components of gastric glands). The examination was performed before the treatment, in one month, and 3 months after the treatment.

Scientific novelty of the results. Further investigation of clinical course of chronic gastritis associated with type 2 diabetes mellitus was performed. The peculiarities of chronic gastritis pathogenesis in patients with diabetes mellitus type 2 were studied and compared to those with type 1 diabetes mellitus and subjects with no signs of carbohydrate metabolism disturbances regarding their H.pylori-status and presence of small intestinal bacterial overgrowth.

It was established for the first time that clinical spectrum of gastrointestinal symptoms in patients with chronic gastritis and diabetes mellitus type 2 is significantly defined by H.pylori-infection and small intestinal bacterial overgrowth. The research shows that combination of such factors, as diabetes mellitus type 2 and H.pylori infection may potentiate the imbalance in nitric oxide system, weaken the antioxidant defense system, decrease resistance of stomach mucosal barrier, induce metabolic endogenous intoxication. We improved for the first time that association of chronic gastritis and diabetes mellitus type 2 leads to decreased quality of life of patients, not only through psychoemotional state worsening but also through marked physical state deterioration.

The substantiation of eupatilin prescription was further developed in patients with H.pylori-associated chronic gastritis and diabetes mellitus type 2. The option for antihelicobacter therapy optimization was proposed with the addition of probiotic and eupatilin. Such combination of drugs allows to affect pathogenetic mechanisms of stomach mucosal injury in patients with H.pylori-associated chronic gastritis and diabetes mellitus type 2.

The practical value of the results: the scientific investigation provided the opportunity to detect clinical, endoscopic, and pathogenetic peculiarities of chronic gastritis in patients with concomitant diabetes mellitus type 2 depending on their H.pylori-status and to optimize the therapeutic approach of managing the patients with H.pylori-positive chronic gastritis and diabetes mellitus type 2. The last was achieved by influence on additional pathogenetic pathways of stomach mucosal injury in case of concomitant diabetes mellitus type 2. Eupatilin addition to the standard triple therapy is a rational treatment option in patients with chronic H.pylori-associated gastritis and concomitant diabetes mellitus type 2, which induces the clinical efficacy of therapy with longstanding clinical remission and allows to improve carbohydrate metabolism, the state of nitric oxide system, antioxidative defense, state of stomach mucosa. The obtained results have theoretical and practical importance in the next fields of medicine: internal medicine, family medicine, gastroenterology, endocrinology.

Results. Diabetes mellitus type 2 is the risk factor for painless course of gastroduodenal disorders (RR=2.92; 95%CI 1.18-7.26; $p<0.05$), while diabetes mellitus type 1 is the risk factor for epigastric pain syndrome (RR=1.74; 95%CI 1.02-3.0; $p<0.05$). Diabetes mellitus type 2 increases the risk for painless chronic gastritis in particular (RR=4.70, 95%CI 2.57-8.60; $p<0.05$) due to the diabetic neuropathy (RR=1.53, 95% CI 1.10-2.14; $p<0.05$). Diabetes mellitus type 2 also increases the risk of H.pylori-associated chronic gastritis (RR=1.29, 95%CI 1.04-1.59; $p<0.05$), with the elevated frequency of epigastric pain (RR=2.51, 95%CI 1.01-6.27; $p<0.05$), and small intestinal bacterial overgrowth (RR=1.71, 95% CI 1.28-2.30; $p<0.05$), in which meteorism (RR=3.27, 95%CI 1.48-7.20; $p<0.05$) and nausea (RR=1.96, 95%CI 1.16-3.32; $p<0.05$) are predominantly reported.

Additionally, diabetes mellitus type 2 is a risk factor for mental health worsening with an influence on vitality (RR=2.26, 95% CI 1.59-3.21; $p<0.05$) and social functioning (RR=1.27, 95% CI 1.06-1.53; $p<0.05$) subscales, as well as physical health worsening (RR=3.04, 95% CI 1.91-4.86; $p<0.05$) with an influence on role physical (RR=1.90, 95% CI 1.50-2.39; $p<0.05$), bodily pain (RR=1.25, 95% CI 1.09-1.45; $p<0.05$) and general health (RR=1.30, 95% CI 1.09-1.57; $p<0.05$) subscales in patients with chronic gastritis.

The association of positive H.pylori status and diabetes mellitus type 2 induces marked changes in antioxidant system: the activity of catalase increases 1.3 times more ($p<0.05$), rate of oxidatively modified proteins – 1.3 times more ($p<0.05$), which potentiates endogenous intoxication and results in the rise of average mass molecules content 1.1 times more ($p<0.05$) compared to the patients with H.pylori-negative chronic gastritis without diabetes mellitus.

The most pronounced elevations of mucosal barrier resistance serum markers were observed among the patients with H.pylori-associated chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus: level of N-acetylneuraminic acid increased 3.6 times more ($p<0.05$) and fucose – 1.6 times more ($p<0.05$) in comparison to the patients with H.pylori-negative chronic gastritis without type 2 diabetes mellitus.

H.pylori-positive chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus are associated with the rise of blood serum nitrites level and activation of general NO-synthase – 5.0 times more ($p<0.05$) due to the increased activity of inducible NO-synthase – 7.9 times more ($p<0.05$) and decreased activity of constitutional NO-synthases – 2.7 times less ($p<0.05$) in comparison to the subjects with H.pylori-negative chronic gastritis without type 2 diabetes mellitus.

Eupatilin prescription additionally to the antihelicobacter therapy with probiotic *Saccharomyces boulardii* (basic therapy) allows to achieve clinical and endoscopic remission among 86.1% of patients with H.pylori-associated chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus vs 62.9% in patients, who underwent only basic therapy. H.pylori eradication levels are 83.3% vs 77.1% accordingly.

In patients with H.pylori-associated chronic gastritis and type 2 diabetes adjuvant eupatilin therapy added to the basic treatment enhances antioxidative defense through blood serum catalase activity increase 1.2 times more ($p<0.05$), level of oxidatively modified proteins decrease 1.2 times less ($p<0.05$); improves the resistance of stomach mucosal barrier through N-acetylneuraminic acid decrease 3.2 times less ($p<0.05$), fucose – 1.8 times less ($p<0.05$) that statistically do not differ from the readings of healthy individuals; improves the state of NO system by nitrites level decrease 1.5 times less ($p<0.05$) and suppression of general NO-synthase activity 1.1 times less ($p<0.05$) due to the reduction of inducible NO-synthase potential 1.2 times less ($p<0.05$) and increase of constitutional NO-synthase activity 1.5 times more ($p<0.05$) in comparison to the patients with H.pylori-associated chronic gastritis and concomitant type 2 diabetes mellitus who underwent only basic therapy.

These biochemical changes are accompanied by improved morphological characteristics of stomach mucosa: decreased inflammatory infiltration, uniform superficial mucous layer on epitheliocytes, thickening of the mucosa up to 562.0 ± 28.84 mcm (vs 453.10 ± 10.79 mcm before the treatment, $p<0.05$), and improved state of microcirculation, which was characterized by the restoration of blood supply in small arteries and arterioles, leveled plethora in venules, decreased perivascular edema and plasmocytic infiltration of blood vessels walls.

Conclusions. The thesis represents theoretical generalization and a new solution to the scientific problem that manifests itself in the disclosure of the pathogenetic mechanisms of chronic gastritis considering *H.pylori* status in patients with diabetes mellitus type 2, and shows the approach to the improvement of the therapeutic schemes for the patients with such syntropy.

Key words: chronic gastritis, type 2 diabetes mellitus, eupatilin, antihelicobacter therapy, resistance of stomach mucosa.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Радіонова ТО. Особливості перебігу захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17(4): 207–210.
2. Скрипник ІМ, Радіонова ТО. Особливості клінічних проявів та лікування захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет. Український терапевтичний журнал. 2018;1: 72–79. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та систематизація даних, написання тексту. Співавтор: проф. Скрипник І.М. - редагування тексту, консультативна допомога під час обстеження хворих)*
3. Радіонова ТО. Вплив синдрому надмірного бактеріального росту на ефективність антихелікобактерної терапії у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(1): 38–42. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.1.38>
4. Радіонова ТО, Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Криворучко ІГ, Скрипник РІ. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатіліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156): 149–154. doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-149-154 *(Здобувачем проведено*

літературний пошук, відбір хворих, визначення біохімічних показників, аналіз результатів та їх узагальнення, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – концепція та дизайн дослідження, редагування висновків, доц. Гопко О.Ф. – визначення біохімічних показників у сироватці крові та їх аналіз, Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. – визначення біохімічних показників в сироватці крові)

5. Радіонова ТО, Скрипник ІМ, Акімов ОЄ, Костенко ВО, Вірченко ВІ. Корекція стану системи оксиду азоту у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2): 79–85. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.79 (Здобувачем проведено літературний пошук, відбір хворих, аналіз результатів та їх узагальнення, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – концепція та дизайн дослідження, редагування висновків, Акімов О.Є. – визначення біохімічних показників у сироватці крові, проф. Костенко В.О. – консультативна робота щодо інтерпретації та узагальнення отриманих біохімічних даних, Вірченко В.І. – проведення верхньої ендоскопії, опис візуалізованих змін, забір біопсійного матеріалу)
6. Radionova TO, Skrypnyk IM, Maslova GS. Do *H.pylori* status and small intestinal bacterial overgrowth determine the clinical course of chronic active gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus? *Wiad Lek.* 2020;73(6): 1223–1228. doi: 10.36740/WLek202006127 (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку. Співавтори: проф. Скрипник І.М. - концепція та дизайн дослідження, редагування висновків, доц. Маслова Г.С. - консультативна допомога у наборі хворих, аналізі та інтерпретації отриманих результатів)

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Скрипник ІМ, Радіонова ТО, Маслова ГС, Особливості ураження гастродуоденальної зони у хворих на цукровий діабет. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини»; 2017 верес 7; Харків. Харків: ХНМУ; 2017; с.71–72. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту, доц. Маслова Г.С. – аналіз отриманих результатів)*
8. Радіонова ТО, Прогностичні фактори неефективності антихелікобактерної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів присвяченої Дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя»; 2019 трав 23; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»; 2019; с.37.
9. Skrupnyk I, Radionova T, Small intestinal bacterial overgrowth as predictor of Helicobacter pylori eradication inefficacy in diabetes mellitus patients. EHMSG – XXXIInd International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer; 2019 Sept 5-7; Innsbruck. Innsbruck: John Wiley & Sons Ltd; 2019; Vol.24(Suppl.1); p.59–60. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту)*
10. Радіонова ТО, Підвищення ефективності антихелікобактерної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2019 лист 22; Полтава. Полтава: УМСА; 2019; с.23.
11. Maslova G, Skrupnyk I, Radionova T, Optimal treatment option for anti-Helicobacter therapy in patients with Helicobacter-associated gastritis and concomitant diabetes mellitus type 2. West Meets East: Functional Meets Organic

- in Gastrointestinal Disease; 2019 Nov 29-30; Singapore. Freiburg: Falk Foundation e.V.; 2019; p.25. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, статистичну обробку результатів. Співавтори: доц. Маслова Г.С. – відбір хворих, аналіз отриманих результатів, проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту)*
12. Радіонова ТО, Клініко-патогенетичні особливості хронічного антрального гастриту у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки; 2020 трав 22; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»; 2020; с.36.
13. Skrupnyk I, Radionova T, How to enhance a resistance of gastric mucosal barrier in patients with Helicobacter pylori associated chronic gastritis and concomitant type 2 diabetes mellitus? UEG Week; 2020 Oct 11-13; Amsterdam. United European gastroenterology: UEG Journal; 2020; Vol.8; p.260. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту)*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

14. Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Радіонова ТО, Криворучко ІГ, Скрипник РІ. Спосіб оптимізації лікування хронічного гастриту, асоційованого з Helicobacter pylori, у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №119-2020. Випуск з проблеми «Терапія». К.; 2020; 4с. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту, доц. Гопко О.Ф. - аналіз та інтерпретація отриманих результатів, Криворучко І.Г. – аналіз отриманих результатів, Скрипник Р.І. – аналіз отриманих результатів)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
1.1. Особливості клінічних проявів та діагностики хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет	29
1.2. Провідні механізми уражень шлунку у хворих на цукровий діабет	32
1.3. Поширеність інфікування <i>Helicobacter pylori</i> , особливості стану мікробіоти шлунково-кишкового тракту та їх роль у патогенезі хронічного гастриту у поєднанні з цукровим діабетом	43
1.4. Сучасні підходи та проблемні питання терапії хронічного гастриту у поєднанні з супутнім цукровим діабетом	50
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	60
2.1. Характеристика об'єктів і методів дослідження	60
2.2. Клініко-лабораторні методи дослідження	69
2.3. Інструментальні методи дослідження	71
2.4. Метод оцінки якості життя	72
2.5. Методи математико-статистичного аналізу	73
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ ТА ХАРАКТЕРУ ЕНДОСКОПІЧНИХ ЗМІН ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТА 2 ТИПІВ (ЗА ДАНИМИ АРХІВНОГО МАТЕРІАЛУ)	74
3.1. Порівняльна оцінка частоти та спектру гастроінтестинальних симптомів на фоні цукрового діабету 1 та 2 типів	74

3.2. АНАЛІЗ ЕНДОСКОПІЧНИХ ЗМІН ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТА 2 ТИПІВ	78
--	----

РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ТА ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ. 82

4.1. ХАРАКТЕР КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ	82
4.2. ЕНДОСКОПІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНФІКУВАННЯ <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	91
4.3. АКТИВНІСТЬ КАТАЛАЗИ, ВМІСТ ОКИСНО-МОДИФІКОВАНИХ БІЛКІВ ТА МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНФІКУВАННЯ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> ТА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	104
4.4. СТАН РЕЗИСТЕНТНОСТІ СЛИЗОВОГО БАР'ЄРУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНФІКУВАННЯ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> ТА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	107
4.5. ОЦІНКА СТАНУ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНФІКУВАННЯ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> ТА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	111
4.6. ХАРАКТЕРИСТИКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ SF-36	113

РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕУПАТІЛІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА *HELICOBACTER PYLORI*-АСОЦІЙОВАНИЙ ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ У ПОЄДНАННІ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ..... 118

5.1. ОЦІНКА КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНІЧНОГО <i>HELICOBACTER PYLORI</i> -АСОЦІЙОВАНОГО ГАСТРИТУ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ.....	119
---	-----

5.2. Вплив комбінованої антихелікобактерної терапії з еупатіліном на активність каталази, вміст молекул середньої маси та окисно-модифікованих білків у сироватці крові хворих на хронічний <i>Helicobacter pylori</i> -асоційований гастрит та цукровий діабет 2 типу	133
5.3. Вплив комбінованої антихелікобактерної терапії з еупатіліном на стан резистентності слизового бар'єру хворих на хронічний <i>Helicobacter pylori</i> -асоційований гастрит та цукровий діабет 2 типу	135
5.4. Вплив комбінованої антихелікобактерної терапії і еупатіліну на стан системи оксиду азоту у хворих на хронічний <i>Helicobacter pylori</i> -асоційований гастрит та цукровий діабет 2 типу	137
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	141
ВИСНОВКИ.....	160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	164
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	165
ДОДАТКИ.....	202

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АХБТ – антихелікобактерна терапія
ГДЗ – гастродуоденальна зона
ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
ДВТ – дихальний водневий тест
ДЖВШ – дисфункція жовчовивідних шляхів
ДЖМ – дисфункція жовчного міхура
ДН – діабетична нейропатія
ДПК – дванадцятипала кишка
ЕГДС – езофагогастродуоденоскопія
ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба
ІМТ – індекс маси тіла
ІПП – інгібітори протонної помпи
ІХС – ішемічна хвороба серця
МСМ – молекули середньої маси
НАДФН – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
ОМБ – окисно-модифіковані білки
ПЗ – практично здорові
ПЦЗП – пероральні цукрознижуючі препарати
СНБР – синдром надмірного бактеріального росту
СО – слизова оболонка
СОШ – слизова оболонка шлунку
СПК – синдром подразненого кишечника
УЗД – ультразвукове дослідження
ХГ – хронічний гастрит
ЦД – цукровий діабет
ЦНС – центральна нервова система
ШКТ – шлунково-кишковий тракт

BP – показник фізичного болю
cNOS – конститутивні синтази оксиду азоту
eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту
GH – показник загального сприйняття здоров'я
gNOS – сумарна синтаза оксиду азоту
H₂ – водень
HbA1c – глікозильований гемоглобін
H₂O₂ – пероксид водню
HP – *Helicobacter pylori*
iNOS – індуцибельна синтаза оксиду азоту
MCS – загальний показник стану ментального здоров'я
MH – показник ментального здоров'я
NANA – N-ацетилнейрамінова кислота
nNOS – нейрональна синтаза оксиду азоту
NO – оксид азоту
NOS – синтази оксиду азоту
O₂⁻ – супероксид
PCS – загальний показник стану психічного здоров'я
PF – показник фізичного функціонування
pH – водневий показник (ступінь кислотності)
RE – показник емоційного рольового функціонування
RNS – активні форми азоту
RP – показник фізичного рольового функціонування
ROS – активні форми кисню
SF – показник соціального функціонування
VT – показник життєздатності (життєвої енергійності)

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) вважається світовою неінфекційною епідемією XXI століття, що заслуговує пильної уваги медичних фахівців та науковців [1]. Кількість хворих на ЦД невпинно зростає, а його ускладнення можуть призводити до порушення функції усіх органів і систем людського організму, що негативно впливає не лише на якість життя хворих, а й визначає високі показники летальності від ЦД та несе вагомі соціально-економічні наслідки для країн в цілому [2]. У структурі захворюваності на ЦД серед дорослого населення переважає ЦД 2 типу, який складає понад 90% усіх випадків, при цьому все частіше його діагностують у осіб молодших вікових груп [3–5]. Така тенденція може пояснюватись зменшенням показників фізичної активності, нераціональним харчуванням та іншими факторами, що призводять до ожиріння та розвитку метаболічного синдрому [6].

За різними даними [2, 7–9], від 75% до 92% хворих на ЦД мають гастроінтестинальні симптоми, що може свідчити про значну асоціацію ЦД із функціональними чи органічними змінами шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Це вказує на необхідність подальшого вивчення патогенетичних механізмів розвитку захворювань органів ШКТ на фоні ЦД, визначення їх особливостей та розробки диференційованих підходів до лікування хворих із синтропією.

Окремої уваги потребує дослідження патології шлунку, яка досить часто виникає у пацієнтів із ЦД [10–16]. При цьому важливо розглядати не лише такі ускладнення ЦД як діабетична гастропатія та гастропарез, але й автоімунні та кислотозалежні захворювання шлунку, що напряду не пов'язані з ЦД [17–19].

Ураження шлунку на фоні ЦД є мультифакторним процесом. V. Chedid et al. [8] висунули гіпотезу, що патофізіологія гастроінтестинальних симптомів у хворих на ЦД не завжди пов'язана з моторними порушеннями, як це раніше вважалось, а є більш комплексним механізмом. У широкому сенсі, зміни у роботі шлунку хворих на ЦД є результатом дисбалансу у функціонуванні ряду структур на вісі кишківник-мозок [9, 20, 21]. Тобто, окрім автономної нейропатії, що є

частим ускладненнями ЦД, важливу роль відіграють зміни у роботі центральної нервової системи (ЦНС). Серед інших чинників – посилення або послаблення процесів шлункової перцепції, гостра чи хронічна гіпер- та гіпоглікемія, психологічні розлади та прийом деяких медикаментів [9, 22]. Актуальними, але дискусійними у хворих на ЦД залишаються питання частоти інфікування *Helicobacter pylori* (HP) [23–25] та особливостей стану мікробіоти кишечника [5, 18, 26–30], а також їх вплив на вуглеводний обмін.

Спільними патогенетичними механізмами, що лежать в основі розвитку як ЦД, так і власне уражень шлунку, є оксидативний стрес із вільнорадикальним пошкодженням клітин [31–36], а також дисбаланс у системі оксиду азоту (NO) [37–41]. Остання регулює ендотеліальну функцію, впливає на передачу нервового імпульсу між нейронами, здатна визначати моторику органів ШКТ, а також забезпечувати захисні механізми слизової оболонки шлунку (СОШ), у тому числі імунний захист [42–44]. Проте, до сьогодні не вивчалися особливості стану про-, антиоксидантної та NO систем у хворих на хронічний гастрит (ХГ) із супутнім ЦД 2 типу.

Недостатня ефективність відомих методів лікування ХГ у хворих на ЦД, у тому числі стандартної антихелікобактерної терапії (АХБТ) [45, 46], змушує науковців досліджувати та розробляти нові стратегії лікування цієї категорії пацієнтів з урахуванням патогенетичних механізмів, що лежать в основі патології шлунку на фоні ЦД [47–49].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму» (номер держреєстрації 0117 У 000300). Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначеної теми.

Мета – підвищити ефективність лікування *Helicobacter pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих із цукровим діабетом 2 типу на

підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу синтропії шляхом включення еупатіліну на фоні потрійної АХБТ та пробіотика.

Завдання дослідження:

1) Визначити клінічні особливості перебігу захворювань верхніх відділів ШКТ у хворих на ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ЦД 1 типу.

2) Провести аналіз клініко-ендоскопічних змін у хворих на ХГ у залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу та НР-статусу, а також вивчити вплив НР та синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) на характер клінічних проявів.

3) Дослідити стан системи антиоксидантного захисту та вираженість ендогенної інтоксикації у хворих на ХГ у залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу та інфекції НР.

4) Вивчити стан резистентності слизового бар'єру та морфологічні зміни СОШ у хворих на ХГ у залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу та інфекції НР.

5) Оцінити зміни у системі NO у хворих на ХГ у залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу та НР.

6) Вивчити вплив поєднання ХГ та ЦД 2 типу на психоемоційний стан та фізичний статус хворих за шкалою SF-36.

7) Обґрунтувати доцільність призначення еупатіліну на фоні стандартної потрійної АХБТ із пробіотиком хворим на НР-асоційований ХГ та супутній ЦД 2 типу.

Об'єкт дослідження – порушення стану СОШ та його корекція з урахуванням патогенетичних механізмів ураження шлунку на фоні інфекції НР та ЦД 2 типу.

Предмет дослідження – особливості патогенезу ХГ на фоні ЦД 2 типу та диференційований підхід до лікування НР-асоційованого ХГ у хворих із супутнім ЦД 2 типу.

Методи дослідження: проводили опитування та загально-клінічне обстеження хворих, оцінку стану ментального та фізичного здоров'я за

допомогою опитувальника SF-36. Визначали стан вуглеводного обміну за вмістом глюкози у крові натще та рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c); про- та антиоксидантної систем організму за вмістом окисно-модифікованих білків (ОМБ) та активністю каталази; системи NO за рівнем нітритів, як стабільних метаболітів NO, а також активністю сумарної синтази оксиду азоту (gNOS) та її ізоформ – конститутивних (cNOS) та індукцибельної (iNOS). Резистентність слизового бар'єру шлунку оцінювали за вмістом N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) та фукози, не зв'язаної з білками, у сироватці крові. За вмістом молекул середньої маси (МСМ) встановлювали вираженість метаболічної ендогенної інтоксикації. Наявність інфекції НР діагностували шляхом визначення фекального антигену НР. З інструментальних методів дослідження застосовували дихальний водневий тест (ДВТ) з глюкозою з метою виявлення СНБР, езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС) з одномоментною рН-метрією та біопсією. Вивчали гістологічні препарати СОШ, проводили морфометрію (вимірювали середню товщину СОШ, глибину шлункових ямок, визначали співвідношення між паренхіматозним та стромальним компонентами залоз шлунку). Обробку отриманих результатів проводили з використанням методів математико-статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Проведено подальше вивчення клінічного перебігу патології шлунку на фоні ЦД 2 типу. Вперше вивчені особливості патогенезу ХГ у хворих на ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ЦД 1 типу та особами без супутнього ЦД з урахуванням їх НР-статусу та наявності СНБР. Показано, що поєднання таких факторів, як ЦД 2 типу та інфікування НР здатні потенціювати дисбаланс у системі NO, антиоксидантного захисту, знижувати резистентність слизового бар'єру шлунку, викликати метаболічну ендогенну інтоксикацію. Вперше доведено, що поєднання ХГ з ЦД 2 типу призводить до зниження якості життя хворих не лише за рахунок погіршення психоемоційного статусу, але й різкого порушення їх фізичного стану. Уперше встановлено, що на спектр гастроінтестинальних симптомів у

хворих на ХГ у поєднанні з ЦД 2 типу статистично достовірно впливає НР-інфекція та СНБР.

Знайшло подальшого розвитку обґрунтування доцільності призначення еупатіліну у хворих на НР-асоційований ХГ із супутнім ЦД 2 типу. Розроблено спосіб оптимізації АХБТ із додаванням пробіотика та еупатіліну. Доведено, що запропонована комбінація препаратів у хворих на НР-асоційований ХГ та ЦД 2 типу дозволяє статистично достовірно знизити у сироватці крові показники ОМБ, NANA, фукози, нітритів, iNOS, збільшити активність каталази, cNOS, підвищити резистентність СОШ, а також досягти тривалої клінічної ремісії ХГ та стійкої компенсації вуглеводного обміну у порівнянні з пацієнтами, які приймали виключно АХБТ.

Практичне значення одержаних результатів. Проведене дослідження дало змогу визначити клінічні, ендоскопічні та патогенетичні особливості перебігу ХГ у хворих на ЦД 2 типу у залежності від їх НР-статусу та оптимізувати лікувальну тактику ведення хворих на НР-асоційований ХГ у поєднанні з супутнім ЦД 2 типу, шляхом впливу на додаткові патогенетичні ланки формування уражень шлунку на фоні ЦД 2 типу. Показано, що у хворих на ХГ за наявності НР та супутнього ЦД 2 типу доцільно на фоні стандартної потрійної АХБТ із пробіотиком застосовувати еупатілін, який підвищує клінічну ефективність лікування та дозволяє покращити показники вуглеводного обміну, стан NO системи, посилити антиоксидантний захист організму, поліпшити ендоскопічні та морфологічні характеристики СОШ та досягти тривалої клінічної ремісії ХГ. Отримані результати мають теоретичне та практичне значення у наступних галузях медицини: терапії, сімейній медицині, гастроентерології, ендокринології.

Результати роботи використовуються у навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії, внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, внутрішньої медицини 2 і

фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», внутрішньої медицини №2 та медсестринства ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту Сумського державного університету.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність терапевтичного відділення КП «Обласна клінічна лікарня відновного лікування та діагностики з обласними центрами планування сім'ї та репродукції людини, медичної генетики Полтавської обласної ради», гастроентерологічного центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», гастроентерологічного відділення КП «Харківська обласна клінічна лікарня Харківської обласної ради», відділення гастроентерології і терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (Харків), гастроентерологічних відділень КНП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», відділення реабілітації хворих на цукровий діабет санаторію «Березовий гай» ПрАТ «Миргородкурорт» СКК «Миргород».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, що виконане на базі кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії. Визначення біохімічних показників проведено на базі кафедри біологічної та біоорганічної хімії та кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії. Здобувачем особисто проведений огляд сучасної наукової літератури за темою, що вивчається, виконано відбір пацієнтів, їх опитування та обстеження, визначення основних сироваткових біохімічних показників, проведено їх систематичний аналіз, розроблено спосіб підвищення ефективності лікування НР-асоційованого ХГ на фоні ЦД 2 типу. У роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає в проведенні літературного пошуку, виконанні клінічних досліджень, аналізі та інтерпретації результатів, написанні тексту. Здобувачем самостійно проведено аналіз одержаних

результатів, їх математично-статистичну обробку. Мета, завдання, висновки та практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях: X Український гастроентерологічний тиждень (Дніпро, 27-28 вересня 2018), «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта», присвяченої 75-річчю з дня народження професора І.І. Дегтярьової (Полтава, 7-8 листопада 2018), «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (Харків, 23 травня 2019), «Від нових наукових концепцій в терапії до конкретного пацієнта, присвяченої 100-річчю з дня народження професора М.А. Дудченка» (Полтава, 29 серпня 2019), XI Український гастроентерологічний тиждень (Одеса, 3-4 жовтня 2019), «Сучасні діагностичні та лікувальні алгоритми в гастроентерології» (Полтава, 19 лютого 2020), II міжнародному конгресі з питань про- та пребіотичної терапії (Київ, 21 лютого 2020), I міжнародному конгресі «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини» (Київ, 3-5 квітня 2020), науково-практичній конференції «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (Харків, 22 травня 2020), XII Українському гастроентерологічному тижні (Дніпро, 24-25 вересня 2020), міжнародних симпозіумах: 32nd Workshops of the European Helicobacter and Microbiota Study Group (Innsbruck, September 5-7, 2019), «West meets east: functional meets organic in gastrointestinal diseases» (Singapore, November 29-30, 2019), 28th United European Gastroenterology Week (Amsterdam (online), October 11-13, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць: 6 статей, із них 5 – у фахових наукових виданнях України, 1 – у закордонному виданні, що входить до наукометричної бази даних «Scopus»; 7 тез у матеріалах з'їздів та конференцій; видано 1 інформаційний лист. 2 наукових роботи надруковані без співавторів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 142 сторінках основного тексту. Робота складається зі

вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який містить 312 посилань (із них 46 кирилицею, 266 латиницею). Дисертація проілюстрована 25 таблицями, 11 рисунками, містить 3 клінічні випадки, має додатки.

РОЗДІЛ 1

ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ

(огляд літератури)

1.1. Особливості клінічних проявів та діагностики хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет

За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), у 2019 році налічувалося близько 463 мільйонів хворих на ЦД віком 20-79 років, що склало 9,3% усього населення світу даної вікової групи. Варто зазначити, що існує певна тенденція до виникнення ЦД з віком, особливо щодо ЦД 2 типу. Так, серед осіб 20-24 років поширеність ЦД складає менше 3%, тоді як серед пацієнтів 65-99 років цей показник зростає до 15,3-24,2%, при цьому у всіх вікових групах переважають особи чоловічої статі [3, 6].

Проблематика ЦД займає одне з центральних місць у системі охорони здоров'я практично усіх країн світу, хоча відомо, що 79% хворих на ЦД проживають у країнах з низьким та середнім рівнями доходу [3, 6]. У країнах Європи розповсюдженість ЦД серед дорослого населення становить 8,9%, в Україні – 7,6%, проте епідеміологічна ситуація обтяжується проблемами гіподіагностики ЦД, що призвело до того, що у світі у понад 50% хворих ЦД залишається не діагностований. Кожен 13-й дорослий на планеті має порушену толерантність до глюкози, яка може прогресувати до ЦД. Саме тому за прогнозами IDF очікується, що у 2030 році на ЦД буде страждати 578 мільйонів дорослих планети, у 2040 році – 642 мільйони, а у 2045 році – близько 700 мільйонів, тобто на 51% більше у порівнянні з 2019 роком [3, 50].

Відомо, що в основі патогенезу ЦД 2 типу лежить периферична інсулінорезистентність, яка призводить до гіперглікемії, тобто зростання вмісту глюкози у плазмі крові ≥ 7 ммоль/л [51]. З метою зниження рівня глюкози в крові, бета-клітини підшлункової залози виробляють вищі дози інсуліну, що в

подальшому може призвести до структурних змін підшлункової залози та її часткової або повної втрати здатності до секреції інсуліну [6]. Усі ці процеси, в свою чергу, є причиною розвитку ряду ускладнень з боку серцево-судинної системи, пошкоджень нервових волокон (нейропатій), ниркових структур (нефропатій) та захворювань очей (ретинопатій, що можуть супроводжуватися порушенням зору чи його повною втратою) [8, 25, 34, 52–54]. Особливістю ЦД 2 типу є те, що тривалий час він може перебігати безсимптомно [8], тому, нажаль, його часто встановлюють вже на етапі появи ускладнень, серед яких найпоширенішими є діабетична ангіопатія та діабетична нейропатія (ДН) [7]. Ці поняття часто є нерозривними, оскільки ДН патогенетично є наслідком мікроvasкулярних порушень [53, 54] та вважається найбільш частим та раннім ускладненням ЦД. На фоні ЦД 2 типу ураження нервових волокон, як правило, розпочинається ще на етапі мінімальної дизрегуляції обміну глюкози на стадії предіабету, до того, як гіперглікемія буде визначатися в крові [55, 56]. Автономну нейропатію підрозділяють на периферичну та автономну (соматичну), яка зазвичай і є причиною порушення функції різних органів і систем. Найбільш розповсюдженими формами автономної нейропатії є кардіальна, урогенітальна та гастроінтестинальна [53, 57, 58].

М. Asgharnejhad et al. [7] встановили, що пацієнти з ЦД виказують гастроінтестинальні скарги у 2,2 рази частіше, ніж особи без ознак порушення вуглеводного обміну. Серед факторів ризику появи шлунково-кишкових розладів на фоні ЦД називають старший вік хворих [7, 8], асоціацію з ЦД 2 типу [8, 59], жіночу стать [2, 7, 9], незадовільний стан контрольованості глікемії [4, 59], тривалість ЦД [60], наявність діабетичної ангіопатії та ДН [2, 8, 61]. Варто зазначити, що ЦД є фактором ризику розвитку кровотеч на фоні виразкової хвороби [62], виникнення онкологічних процесів шлунку [63–66] та більш тривалого відновлення СОШ після проведення інвазивних процедур [67]. Тобто існує певна тенденція до більш тяжкого перебігу патології ШКТ на фоні ЦД.

Класичними проявами порушення функції ШКТ на фоні ЦД вважаються постпрандіальне переповнення шлунку, відчуття раннього насичення під час їжі,

нудота, здуття живота, абдомінальний біль, діарея та закрепи [2, 7, 8, 57, 60, 68–71], хоча дані щодо переважання тієї чи іншої симптоматики у хворих на ЦД 2 типу значно різняться та потребують подальшого вивчення. Так, за результатами одного з останніх крос-секційних досліджень було встановлено, що 91,4% з 255 хворих на ЦД головним чином скаржаться на флатуленцію (33,0%), за грудинний біль (14,9%), відрижку (13,7%), відчуття переповнення шлунку після їжі (12,5%) та закрепи (11,4%) [7]. Інше дослідження за участю 108 хворих на ЦД, 77 з яких мали ЦД 2 типу, встановило переважання у клінічній картині таких скарг, як нудота (80,6%), блювання (53,7%), абдомінальний біль (52,8%), відчуття раннього насичення під час їжі (35,2%) [8].

Гастроінтестинальні прояви у пацієнтів з ЦД часто пояснюють незадовільним глікемічним контролем, побічною дією гіпоглікемічних препаратів та зниженням загальної якості життя хворих, тоді як у пацієнта може мати місце гастропарез – сповільнене випорожнення шлунку за відсутності механічної обструкції шлунку та дванадцятипалої кишки, що виникає у 30% хворих на ЦД 2 типу та потребує корекції [2, 70]. Поряд з тим існує інший термін, що часто використовується в якості діагнозу на фоні ЦД – гастропатія, яка, на відміну від гастропарезу, не обов'язково супроводжується сповільненням моторики шлунку, але передбачає наявність схожих клінічних симптомів [9].

Порушення моторної функції шлунку, що часто є результатом діабетичної ангіопатії та ДН, є не лише причиною неприємних відчуттів хворого, але й перешкодою на шляху адекватного контролю глікемії, оскільки сповільнена евакуаторна здатність шлунку призводить до зрушення часу абсорбції вуглеводів після вживання їжі, значної варіабельності рівня глюкози в крові та дисоціації між рівнем глікемії та дією введеного інсуліну [2, 72, 73]. Іншим питанням є порушення в таких умовах фармакокінетики пероральних цукрознижуючих препаратів (ПЦЗП), тож тривалі проблеми з досягненням контролю глікемії є підґрунтям для обстеження хворого на предмет гастропарезу [2, 70]. В свою чергу, як гостра, так і хронічна гіперглікемія, призводять до сповільнення випорожнення шлунку [9, 73, 74] та прогресування ангіо- та нейропатії, тобто

формується своєрідне «хибне коло» [56, 71, 75]. Важливим фактом є те, що навіть незначне коливання постпрандіальної глікемії в межах фізіологічної норми (до 8 ммоль/л) може провокувати сповільнення спорожнення шлунку та викликати абдомінальний дискомфорт [9]. Однак, не всі дослідники розглядають явище сповільненої евакуації шлункового вмісту як небажане явище. Так, існує думка, що сповільнена перистальтика шлунку запобігає розвитку гіперглікемічних станів, а прискорена – може виступати у ролі компенсаторного механізму на фоні гіпоглікемії [73].

Базовий діагностичний пошук у хворих на ЦД за наявності гастроінтестинальних симптомів з боку верхніх відділів ШКТ передбачає ретельний збір скарг та анамнезу, проведення лабораторних досліджень, ЕГДС, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, діагностику порушень моторики, що може виконуватись з використанням сцинтиграфії, дихальних тестів, манометрії, радіокапсульного дослідження (SmartPill), магнітно-резонансної томографії [15, 76–81]. Важливим є й виключення інфекційних захворювань [81].

Зважаючи на існуючі дані, беззаперечним фактом лишається те, що діагностика та нормалізація функціональної здатності шлунку є надважливою для повноцінного контролю глікемії, а контроль глікемії – обов'язкова умова для попередження розвитку та корекції шлунково-кишкових ускладнень, що підкреслює актуальність вивчення патології шлунку у хворих на ЦД.

1.2. Провідні механізми уражень шлунку у хворих на цукровий діабет

Тривалий час вважалося, що в основі розвитку гастроентерологічної патології на фоні ЦД лежать виключно судинні порушення [2, 4, 5, 7, 8, 53, 57, 61], які призводять до формування ДН та, як результат, сповільненої перистальтики шлунку. Однак, за деякими даними, на фоні ЦД 2 типу частіше визначається прискорена моторна активність шлунку, що вірогідно пов'язано з короткою тривалістю ЦД у досліджуваних групах пацієнтів [69], а

деякі дослідники взагалі спростовують факт порушень евакуаторної здатності шлунку, навіть на фоні тривалого ЦД [82], та роль нейропатії у розвитку гастроінтестинальних симптомів у пацієнтів з ЦД [83].

Найбільш вагомими компонентами регуляції перистальтики ШКТ є ентеральна нервова система та парасимпатична нервова система, де головним нейротрансмітером є ацетилхолін. На фоні ЦД визначається порушення холінергічної передачі нервового імпульсу [84], хоча на сьогодні відомо, що автономна ДН ШКТ також супроводжується ураженням симпатичних вегетативних нервів, ентеральних гліальних клітин, гладком'язових волокон та ендотелію судин, які розташовані поблизу нервових гангліїв ентеральної нервової системи та ендокринних клітин слизової оболонки (СО) [71, 85]. Сучасні дослідження свідчать також про те, що гастропарез може бути пов'язаним із фіброзом гладкої мускулатури шлунку, а у експериментах на мишах, яким було змодельовано діабетичний гастропарез, продемонстровано втрату гладком'язових волокон, яким передувала їх дисфункція [86].

Гіперглікемія сприяє пошкодженню нервових волокон як опосередковано через порушення їх васкуляризації та трофіки внаслідок розвитку мікроангіопатії, так і прямо шляхом активації поліолового шляху обміну глюкози з утворенням сорбітолу, який накопичується у нейронах. При цьому зростає молярність внутрішньоклітинної рідини, а це, в свою чергу, активує надходження рідини всередину клітин та викликає їх набряк. У таких умовах починають страждати клітини Шванна та запускаються процеси демієлінізації нервових волокон [56].

Окрім активації поліолового шляху, на фоні ЦД мають місце процеси безферментної глікації протеїнів, посиленого перекисного окислення ліпідів та глюкози. Таким чином, надлишковий вміст глюкози в організмі підлягає процесам «аутоокислення», що неминуче веде до надмірної продукції активних форм кисню та азоту (ROS/RNS), таких як супероксид аніон радикал, пероксинітрит, пероксид водню, з розвитком оксидативного та нітрозативного стресу [2, 31, 34, 35, 71, 87]. Це відбувається за рахунок того, що в мітохондріях

частина утилізованого кисню потрапляє до складу молекул води, а решта – перетворюються на вільні радикали кисню з неспареним електроном (O^{\cdot}), що є високореактивними молекулами та здатні перетворюватись на інші агресивні сполуки, такі як $ONOO^-$, OH та H_2O_2 . Все це призводить до пошкодження ряду клітинних структур, у тому числі клітинної ДНК [32, 34, 56, 88–90]. Ситуація обтяжується й тим, що на фоні ЦД, зокрема 2 типу, може мати місце зміна активності, синтезу чи підвищена деструкція ферментів антиоксидантного захисту – каталази, супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази [34, 91, 92]. Хоча деякі дослідження вказують на те, що у хворих на ЦД 2 типу відбувається активація ферментів антиоксидантного захисту на фоні накопичення продуктів оксидативного стресу [93]. Відомо, що оксидативний стрес відіграє важливу роль не лише у розвитку ускладнень ЦД через хронічне ушкодження різних тканин організму, але й у формуванні самого ЦД 2 типу [31, 34, 71]. Оксидативний стрес також є тригером запуску імунної відповіді організму. Встановлено, що інсулінорезистентність на фоні ЦД 2 типу асоціюється з підвищенням у крові вмісту прозапальних цитокінів [56].

Під впливом вищезазначених факторів у ШКТ відбувається пошкодження інтерстиційних клітин Кахаля, які відіграють важливу роль у регуляції скорочень гладких м'язів та є пейсмейкерами гастромоторики [33, 85, 94–96]. Так, у хворих з клінічними ознаками діабетичного гастропарезу було виявлено їх відсутність у шлункових біоптатах, отриманих під час лапаротомії [97]. В експериментальних дослідженнях на щурах неодноразово продемонстровано роль гіперплазії інтерстиційних клітин Кахаля у прискоренні скоротливої здатності шлунку на фоні ЦД [96], що може пояснювати наявність різних патернів моторної функції шлунку на фоні ЦД [8]. У своєму дослідженні M.S. Faussonne-Pellegrini et al. [98] виявили, що у біоптатах з тіла шлунку хворих на ідіопатичний та діабетичний гастропарез мало місце зменшення кількості інтерстиційних клітин Кахаля, втрата та пошкодження нервових волокон ентеральної вегетативної нервової системи та запальна інфільтрація в зонах сплетінь Ауербаха. Остання свідчить про активацію імунної системи на фоні моторних порушень шлунку. До того ж

діабетичний гастропарез супроводжувався потовщенням базальних мембран гладком'язових та нервових волокон, в той час як для ідіопатичного гастропарезу більш характерними були супутні явища фіброзу. Втрата гальмівних та збільшення збуджуючих ентеральних нейронів, а також зменшення синтезу в них сенсорних нейропептидів може бути причиною розвитку не лише гастропарезу, але й езофагеальних розладів, закрепів, діареї, нетримання калу та атонії жовчного міхура, що часто супроводжують симптоматику ЦД [71].

Передача нервового імпульсу між клітинами Кахаля та нейронами Ауербахового сплетення реалізуються за участю системи NO [87, 99], що має неабияке значення в контексті поєднаної патології шлунку та ЦД. Відомо, що на фоні діабетичної гастропатії мають місце пошкодження інгібіторних азотергічних нервових шляхів у проксимальних та дистальних відділах шлунку, нейротрансмітером яких є NO [16, 86].

NO в організмі людини – це, перш за все, внутрішньоклітинний та міжклітинний месенджер, важливий для моторики ШКТ, продукції слизу та бікарбонатів у СО, реалізації запальної відповіді та регуляції тканинного кровотоку [44, 100–104]. NO синтезується з L-аргініну синтазами оксиду азоту (NOS), які існують в 3 ізоформах – iNOS, нейрональній (nNOS) та ендотеліальній (eNOS) [41, 44, 87, 99, 103]. Останні дві іноді об'єднують під терміном «конститутивні» (cNOS) [38]. Кожна з ізоформ виконує в ШКТ певну функцію: nNOS – цитокін-індукована, нейрон-асоційована форма NOS, що важлива для скорочення та розслаблення гладких м'язів, а також формування больових відчуттів; eNOS – ендотелій-асоційована форма бере участь у реалізації захисних функцій слизового бар'єру, вазоконстрикції та вазодилатації, сприяє епітелізації пошкоджень СО; iNOS – зазвичай активується в умовах запалення та під впливом пошкоджуючих агентів [103]. Основним джерелом продукції NO в організмі людини є eNOS, проте на фоні запальних процесів відбувається активація iNOS і у такому випадку високі показники NO зазвичай є результатом експресії останньої [41]. У м'язах ШКТ людини експресія 50% nNOS відбувається в Ауербаховому сплетенні, тоді як у клітинах Кахаля має місце

експресія як nNOS, так і eNOS [99, 105]. Концентрація NO визначає фізіологічні функції ШКТ досить по-різному, не завжди шляхом інгібування. Наприклад, високі концентрації NO сповільнюють моторику та знижують секрецію соляної кислоти, але активують слизоутворення у шлунку [22, 44, 99, 103]. Дисбаланс у NO-системі може супроводжувати перебіг ряду захворювань ШКТ, які пов'язані з запально-деструктивними, моторними, аутоімунними, онкологічними процесами [44,103,106,107].

Часте виникнення порушень мікроциркуляції та ушкоджень нейронів на фоні ЦД призводить до змін експресії у цих хворих eNOS і nNOS [108] та, відповідно, коливань концентрації NO у біологічних рідинах та тканинах. Дані різних досліджень з вивчення стану NO-системи у хворих на ЦД є неоднозначними та навіть суперечливими, проте один з систематичних оглядів та мета-аналізів літературних джерел встановив, що вміст нітритів та нітратів у плазмі крові хворих на ЦД 1 та 2 типів є вищим у порівнянні з особами, що не страждають на ЦД [41]. В нормі NO в умовах *in vivo* окислюється до стабільних продуктів – нітратів та нітритів, концентрація яких у плазмі крові відображає рівень біодоступності NO. З іншого боку нітрити можуть слугувати у якості своєрідного пулу NO [109]. Враховуючи розвиток у хворих на ЦД оксидативного стресу та утворення ROS, гіперпродукція NO у цих умовах може супроводжуватись утворенням токсичних сполук, наприклад пероксинітриту, надмірне утворення якого свідчить про дезактивацію та низьку біодоступність NO [41]. Патологічна дія iNOS реалізується через процеси S-нітрозилювання, нітрозилювання протеїнів та утворення пероксинітриту [38,110], що спостерігається у хворих на ЦД 2 типу [92]. Варто зазначити, що концентрація NO може бути індикатором ендотеліальної дисфункції та предиктором розвитку відстрочених ускладнень у хворих на ЦД 2 типу [39]. Вірогідно, що високі показники NO у цих хворих пов'язані з підвищенням активності NOS [92], зокрема iNOS [41, 111, 112], зростання якої також часто визначається на фоні онкопроцесів у шлунку [107]. Дані механізми можуть пояснювати схильність хворих на ЦД до розвитку раку шлунку [63, 64, 100, 113, 114].

Активация iNOS на фоні ЦД відбувається за участі тих же механізмів, що беруть участь у формуванні інсулінорезистентності, а саме: прозапальних цитокінів, ожиріння, вільних жирних кислот, гіперглікемії, ендотоксинемії, оксидативного стресу [111, 115]. Саме тому сьогодні вивчається вплив NO на секрецію інсуліну та метаболізм глюкози. Вважається, що порушення гомеостазу в системі NO супроводжується розвитком інсулінорезистентності та ЦД 2 типу [38], що було підтверджено в генетичних дослідженнях. Так виявлено, що поліморфізм гену eNOS, а саме варіанти G894T [116], rs891512, rs1799983, rs2070744 та rs869109213 [37] можуть бути біомаркерами ЦД 2 типу. Усі 3 ізоформи NOS експресуються у β -клітинах підшлункової залози: у інсулін-секретуючих гранулах головним чином міститься nNOS, у той час функція та фізіологічна роль eNOS є менш дослідженою, а експресія iNOS відбувається під впливом високої концентрації глюкози у цитоплазмі вище базального рівня. До того ж, у метаболізм вуглеводів залучена nNOS скелетних м'язів та eNOS адипоцитів і гепатоцитів. NO, що утворюється в результаті активності cNOS може посилювати секрецію інсуліну, поліпшувати чутливість клітин до нього, підвищувати захоплення глюкози клітинами на периферії, знижувати глюконеогенез у печінці. На противагу цьому, NO, що синтезується під впливом iNOS, сприяє формуванню інсулінорезистентності [38].

Шлункова патологія на фоні ЦД може поєднуватись і зі зміною секреції гормонів, у тому числі інтестинальних (мотиліну, греліну) та гормоноподібних пептидів-інкретинів (глюкагоноподібний пептид-1), які визначають моторику ШКТ, впливають на апетит та регулюють вуглеводний обмін [10, 56, 73, 77, 117–119]. Зниження інсулінового фактору росту-1 на фоні тривалого ЦД та незадовільного контролю глікемії викликає атрофію гладких м'язів, знову таки сприяючи моторній дисфункції шлунку [2].

Дискутабельним залишається питання диференційної діагностики та розмежування діагнозів «ХГ» та «діабетична гастропатія/гастропарез». ХГ являє собою запальний процес у СОШ, що зазвичай супроводжується її інфільтрацією плазматичними клітинами, лімфоцитами та може призводити до атрофії

залозистого епітелію та кишкової метаплазії [120, 121]. Відомо, що хворі на ЦД більш схильні до розвитку гастриту з віком [14], при цьому на фоні ЦД 1 типу переважають явища поверхневого гастриту, тоді як для ЦД 2 типу більш характерні атрофічні зміни СО з елементами кишкової метаплазії [122]. Для встановлення діабетичної гастропатії необхідною передумовою є виключення патології СОШ, а для діабетичного гастропарезу важливим є додаткове об'єктивне підтвердження сповільненої моторики шлунку за відсутності механічної обструкції [58, 81, 123]. Тобто «гастрит» є морфологічним діагнозом [124, 125], а його наявність у хворих із супутнім ЦД 2 типу виключає діагноз діабетичної гастропатії та гастропарезу. У той же час J. Harberson et al. [94] у своїй роботі з вивчення гістопатологічних змін шлунку у хворих на рефрактерний діабетичний гастропарез виявили, що у 50% обстежених поряд із нервово-м'язовими порушеннями у антральному відділі шлунку визначалась лімфоцитарна інфільтрація, зокрема Т-лімфоцитами, що свідчить про те, що діабетична гастропатія супроводжується запальними процесами у стінці шлунку.

Кількість досліджень, що мають на меті вивчення перебігу хронічного гастриту у хворих на ЦД є досить обмеженою, хоча у цієї категорії пацієнтів неможливо повністю виключити наявність на фоні запального процесу СОШ супутніх змін, характерних для діабетичної гастропатії у вигляді мікроциркуляторних та нейрогенних пошкоджень, що може впливати на клінічний перебіг та ефективність терапії кислотозалежних захворювань шлунку.

Своєчасна діагностика хронічного гастриту у хворих на ЦД має певні труднощі, оскільки в більшості випадків він протікає безсимптомно [68, 126, 127]. Навіть важкі форми гастриту, ерозивний гастрит та виразкова хвороба шлунку можуть супроводжуватись зниженням перцепції в результаті вісцеральної нейропатії, та перебігати зовсім непоміченими або з мінімальними диспепсичними розладами [128]. Поряд з цим, деякі дослідники наводять протилежні дані: у пацієнтів із діабетичною гастропатією має місце активація ноцицептивних нейронів, що призводить до явищ гіперальгезії та розвитку

епігастрального больового синдрому [129]. ЦД статистично достовірно асоціюється з виразковою хворобою шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК) [130, 131], а ерозивний езофагіт, стравохід Барета, неопластичні процеси шлунку та кишечника у хворих на ЦД діагностуються частіше, ніж у загальній популяції [131]. Супутній ЦД є фактором ризику розвитку й більш важких форм гастриту, таких як емфізематозний гастрит [132]. При цьому може бути відсутня будь-яка залежність від віку, статі хворого, тривалості ЦД, рівня HbA1c, інфекції НР, соціально-економічного статусу [128, 130]. Тож питання діагностики шлункової патології на фоні ЦД є важливим та заслуговує уваги клініцистів та науковців.

Таким чином, явища оксидативного стресу, ішемії, запалення та накопичення кінцевих продуктів посиленого глікозилювання призводять з одного боку до автономної нейропатії, зокрема пошкодження волокон блукаючого нерву, та неспроможності релаксації дна шлунку з можливим пілороспазмом, з іншого – до інфільтрації стінки шлунку запальними елементами та пошкодження клітин Кахаля, а також міжм'язового нервового сплетення, що в подальшому призводить до гастральної дизритмії з некоординованими скороченнями антрального відділу шлунку чи його дилатацією [5].

Окрім органічних та функціональних порушень ШКТ, гастроінтестинальні симптоми у хворих на ЦД можуть бути викликані побічною дією ПЦЗП. Відомо, що такі групи цукрознижуючих препаратів, як агоністи рецепторів глюкагон-подібних пептидів та метформін можуть загострювати проблему моторних порушень шлунку (до 10% випадків) та викликати побічні ефекти з боку органів ШКТ, тому їх часто змінюють на інші препарати, хоча у більшості випадків уникнути цієї проблеми можливо за допомогою повільного титрування доз препаратів [2, 9, 133].

Метформін зазвичай проявляє побічні ефекти у вигляді абдомінального больового та диспепсичного синдромів, що виникає у приблизно 30% хворих, переважно жінок та осіб старшого віку [134]. Вірогідність розвитку небажаних явищ на фоні його прийому вища за умови супутнього хронічного гастриту. Це

може пояснюватись декількома механізмами. По-перше, метформін після початку його прийому акумулюється в тканинах шлунку та тонкої кишки, по-друге, у хворих з ХГ може спостерігатись сповільнена моторика шлунку, по-третє, гастроінтестинальні симптоми можуть бути пов'язані зі збільшенням рівня лептину, вміст якого зростає на фоні інфекції НР, та підвищенням чутливості рецепторів до нього на фоні лікування метформіном [126]. Окрім цього, вірогідність розвитку небажаних явищ при прийомі метформіну пов'язують із одночасним прийомом інгібіторів протонної помпи (ІПП) та трициклічних антидепресантів [134], що може бути зумовлено як фармакологічною взаємодією препаратів, так і захворюваннями, що є причиною їх прийому, що потребує подальшого вивчення. Незважаючи на те, що зазвичай побічна дія метформіну на органи ШКТ виникає на початку лікування та на фоні зміни його дози чи кратності прийому, інфекція НР та наявність передуючої патології шлунку підвищують ризик непереносимості метформіну [135]. Дозозалежного ефекту на гастроінтестинальні прояви метформін не має, 1000 мг та 2000 мг на добу мають однакову частоту виникнення побічних явищ з боку органів ШКТ. Проте, доза 2000 мг дозволяє значно покращити глікемічну картину. Тому, уникання високих доз препарату з метою профілактики небажаних явищ з боку органів травлення є необґрунтованим. Якщо пацієнт має добру переносимість метформіну у дозі 1000 мг на добу, раціональним кроком є її підвищення до 2000 мг [133]. У протилежному випадку дозу рекомендується збільшувати поступово [135].

Використання агоністів рецепторів глюкагон-подібних пептидів може асоціюватись з розвитком нудоти та блювання, ризик чого зростає у хворих жіночої статі та осіб, що паралельно вживають ІПП, Н2-блокатори чи мають супутню діабетичну ретинопатію [136]. У свою чергу інгібітори дипептидилпептидази-4 мають найнижчу вірогідність розвитку гастроінтестинальних симптомів на фоні їх прийому у порівнянні з метформіном, аналогами глюкагон-подібного пептиду-1, інгібіторами α -глюкозидаз [137]. Ці дані можуть бути використані під час вибору оптимальної

гіпоглікемічної терапії у хворих на ЦД з наявними факторами ризику чи супутньою патологією ШКТ для попередження погіршення симптоматики.

Не останню роль у розвитку симптоматики з боку органів ШКТ відіграє психологічний статус пацієнтів. Так, у 90% хворих на ХГ та супутній ЦД визначається астеноневротичний синдром [138], а депресія, підвищена тривожність та інші психоемоційні порушення у хворих на ЦД пов'язані з виникненням гастроінтестинальних симптомів [2, 9, 124, 139–141], що свідчить про вагомому роль психоемоційного статусу за умови такої коморбідності. Наприклад, у дослідженні N. Talley et al. [142] було встановлено, що у хворих на ЦД за умови супутньої депресії, тривожності та симптомів нейрокортицизму гастроінтестинальні симптоми визначались у 2 рази частіше, ніж у хворих без супутніх психоемоційних розладів. Гастроінтестинальні симптоми на фоні ЦД 1 та 2 типу частіше зустрічаються у жінок, у яких спостерігається більш виражений психосоціальний дистрес, ніж у чоловіків [9, 143]. Хоча існують й інші дані, які свідчать, що серед хворих на ХГ та супутній ЦД 2 типу найвищі показники стресу визначаються у осіб чоловічої статі [144]. Саме тому ряд рекомендацій щодо лікування патології органів ШКТ, у тому числі у хворих на ЦД, містять таку терапевтичну складову, як діагностика та корекція психологічного статусу та лікування психіатричних розладів [13, 15, 57, 76, 140, 144, 145].

Варто зазначити, що наявність самого ЦД знижує якість життя хворих, сприяючи формуванню психоемоційної лабільності, що посилюється у зв'язку з широким спектром та високою частотою виникнення коморбідних станів у цих хворих [15, 143]. У структурі коморбідної захворюваності у хворих на ЦД, переважно у жінок молодого віку, друге місце після гіпертонічної хвороби займає депресія [143]. Наявність депресивного синдрому у хворих на ЦД 2 типу є предиктором значного погіршення якості життя хворих протягом 2 років, при цьому кількість коморбідних станів не впливає на показники якості життя хворих [139]. Відомо, що виражена депресія призводить до зниження у сироватці крові нейротрофічного фактору мозку, який відіграє важливу роль у функціонуванні нейронів, їх регенерації та володіє гіпоглікемічним ефектом через регуляцію

апетиту та зниження інсулінорезистентності [90]. Тобто депресивні стани у хворих на ЦД можуть сприяти розвитку самого ЦД, а також його ускладнень, зокрема це стосується нейропатій. Дане твердження підтверджується й тим, що депресія названа одним з факторів ризику ЦД [146]. З іншого боку, ЦД подвоює ризик виникнення коморбідної депресії у хворих [147].

Дослідження Д.Д. Казаріна із співавт. [148] встановило, що наявність ХГ у хворих на ЦД обтяжує прогноз перебігу ЦД та викликає харчові розлади, що у свою чергу потребує залучення до лікування психотерапевта. Такі хворі у зв'язку з наявністю больових та диспепсичних симптомів можуть порушувати дієту та провокувати цим значне коливання рівня глюкози в крові. Це додатково посилює тривогу та неспокій хворих на ЦД з приводу їх здоров'я.

Психологічний статус у хворих на ЦД погіршує перебіг й самого ЦД та його ускладнень через формування психологічної резистентності до інсуліну, що проявляється у вигляді відмови хворих від інсулінотерапії [145]. Тобто психоемоційний фон у хворих на ЦД важливо враховувати як у контексті терапії захворювань ШКТ, так і забезпечення адекватної корекції вуглеводного обміну [145]. Сьогодні для його оцінки широко використовуються опитувальники якості життя хворих, показники яких суттєво знижуються на фоні ЦД [15, 18, 60, 75, 139, 148–151].

Дослідження патогенетичних особливостей розвитку шлунково-кишкових уражень, їх діагностика та лікування потребують детального вивчення. Незважаючи на те, що наявність кислотозалежних захворювань є критерієм виключення таких діагнозів, як діабетична гастропатія та гастропарез [152], не можна повністю виключити, що у хворих на ЦД в основі патогенезу виразкової хвороби чи хронічного гастриту можуть лежати додаткові механізми ураження шлунку, схожі на ті, що виникають за умови діабетичної гастропатії та гастропарезу. Тобто лікування кислотозалежних захворювань у хворих на ЦД 2 типу має проводитись з урахуванням наявності автономної нейропатії та інших факторів, що можуть визначати ефективність терапії у цій категорії пацієнтів.

1.3. Поширеність інфікування *Helicobacter pylori*, особливості стану мікробіоти шлунково-кишкового тракту та їх роль у патогенезі хронічного гастриту у поєднанні з цукровим діабетом

НР визнаний провідним чинником розвитку ряду патологічних станів шлунку. Перш за все, ця бактерія є етіологічним фактором кислотозалежних та онкологічних захворювань ШКТ. Незважаючи на це, велика частка інфікованих хворих не має взагалі ніяких проявів даної інфекції [153, 154], що призводить до гіподіагностики та встановлення діагнозу вже на етапі формування у ШКТ важких незворотних змін.

Колонізація НР може бути пов'язана не лише із запальними захворюваннями СОШ, але й з розвитком діабетичного гастропарезу. Також встановлено, що клінічна симптоматика гастропарезу може загострюватися на фоні й інших інфекцій, а саме цитомегаловірусної, вітряної віспи та вірусу Епштейна-Барр [56], що вказує на актуальність вивчення впливу мікроорганізмів на перебіг ЦД та його ускладнень.

НР – патогенна грам-негативна бактерія з джгутиками, колонізація якої відбувається у СОШ. Провідним фактором її вірулентності є білок CagA, що здатний проникати у епітеліальні клітини шлунку та модифікувати в них експресію генів, призводячи до порушень мітозу та хромосомної нестабільності [155]. Бактерія НР має у своїй структурі фермент уреазу, яка надає їй здатності продукувати аміак та виживати у кислому середовищі шлунку, нейтралізуючи соляну кислоту. Спостерігаються у СО і метаболічні зміни, що свідчать про зниження резистентності слизового захисту гастродуоденальної зони (ГДЗ) внаслідок посилення деградації сіалопротеїдів та значного зниження продукції фукопротеїдів слизу, які забезпечують антипротеолітичну та бар'єрну функції [156, 157]. Усі ці процеси зазвичай супроводжується розвитком запальних змін у шлунку [9, 36, 158–162], що, у свою чергу, можуть впливати на метаболізм глюкози та ліпідів, перш за все, за рахунок порушення моторних функцій ШКТ та процесів абсорбції [154, 159, 162]. Індуковане бактерією НР запалення у

шлунку супроводжується зростанням у сироватці крові концентрації С-реактивного протеїну, IL-6, IL-1 β , TNF- α , пепсиногену-1 та пепсиногену-2 [24, 130, 163]. З часом, коли явища гастриту прогресують, вміст пепсиногену-1 знижується, у той час як пепсиногену-2 залишається стабільним [130]. НР здатний змінювати й секрецію гастроінтестинальних гормонів епітеліальними клітинами шлунку – греліну та лептину, однією з фізіологічних функцій яких є підтримка моторики та адекватного вуглеводно-жирового обміну [130, 159, 164]. Тож, враховуючи наявність механізмів, які сприяють розвитку дисглікемії на фоні інфекції НР, ЦД є одним із факторів ризику інфікування НР [165]. Колонізації НР в товщі слизу шлунку у хворих на ЦД сприяє зміна біохімічних властивостей слизового бар'єру на фоні порушеного обміну глюкози [166], сприятливі мікросудинні порушення [24] та альтерація у клітинної та гуморальної імунної відповіді [159, 167], що підвищує сприйнятливність хворих на ЦД до хронічної інфекції.

З іншого боку, інфекція НР сьогодні розглядається в якості можливого фактору формування метаболічного синдрому та ЦД 2 типу [20, 162, 163, 168]. К. Mansori et al. [168] у проведеному мета-аналізі 2227 джерел встановили, що персистенція НР в організмі людини підвищує ризик розвитку ЦД на 27%. Вірогідно це відбувається за рахунок індукції секреції прозапальних цитокінів, які призводять до зміни структури інсулінових рецепторів, формування інсулінорезистентності [26, 166] та активації Toll-подібних рецепторів ліпополісахаридами НР [168]. Тобто існує певна біполярність у взаємозв'язку між НР та ЦД.

За різними даними, НР у хворих на ЦД діагностується у 37-85% випадках [26]. Незважаючи на те, що підвищена частота інфікування НР серед хворих на ЦД встановлена у ряді сучасних досліджень [26, 35, 130, 167, 169–171], дана асоціація не є достовірним, одностайно доведеним фактом [24, 172–174]. Так, за даними [162, 175], персистенція НР в організмі хворих на ЦД 2 типу не тільки діагностується достовірно частіше у порівнянні з пацієнтами, що не страждають на ЦД (56% проти 44%), але й сприяє розвитку його ускладнень. Ці результати

були підтверджені в одному з мета-аналізів літературних даних за 1996-2016 роки, у якому встановлено, що інфекція НР асоціюється з ЦД 2 типу, але не ЦД 1 типу [176].

Ще одним суперечливим питанням є стан контрольованості глікемії у хворих на ЦД у залежності від НР-статусу, який зазвичай визначається за показником HbA1c – продукту неферментного глікозилювання гемоглобіну, зростання у крові якого є золотим стандартом діагностики ЦД [166]. Існують дані, що високі показники HbA1c та атерогенний ліпідний профіль достовірно асоціюються з НР-позитивним статусом у хворих на ЦД 2 типу, при цьому ступінь важкості хронічного запального процесу в шлунку, вираженість атрофії залоз, масивність нейтрофільної інфільтрації та наявність кишкової метаплазії корелюють з високими показниками глікемії та значною дисліпідемією [166]. Підвищення рівня HbA1c (але не глюкози натще, що є надто мінливим показником) у хворих з НР-позитивним статусом були виявлені і в інших дослідженнях [164, 168, 170, 171], хоча деякі вчені заперечують цей факт, стверджуючи, що НР ніяк не впливає на показники вуглеводного обміну [26, 35, 154, 162, 173, 177].

Неоднозначність результатів досліджень щодо асоціації між інфекцією НР та ЦД 2 типу можуть бути зумовлені неоднорідністю вибірки хворих за тривалістю ЦД, наявністю інших факторів ризику ЦД чи НР, обраною тактикою лікування, тривалістю диспепсичних проявів, контролем глікемії та використанням різних методів діагностики інфекції НР [159, 162, 167, 168], а також пов'язані з країнами з різними епідеміологічними показниками загальної захворюваності на НР, у яких проведено дослідження [24, 35]. Оскільки ряд досліджень, що виявили залежність показників глікемічного контролю від наявності НР, використовували у своєму дослідженні визначення сироваткових антитіл до НР, що не завжди відображає активну інфекцію, можна зробити висновок, що на вуглеводний обмін впливає як неактивна, так і активна інфекція НР, що було доведено у дослідженні L. Cheng et al. [154].

ЦД супроводжується порушеннями антиоксидантної та NO систем. Інфекція НР також неминуче веде до запуску хронічної імунної відповіді та індукції оксидативного стресу за рахунок формування ROS та RNS у СОШ на фоні ушкодження клітин епітелію та активації нейтрофілів, що необхідно для реалізації захисної функції організму проти збудника. Так, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФН-оксидаза), що міститься на поверхні клітин, у тому числі епітеліальних, каталізує утворення вільних радикалів з метою знешкодження бактерії НР. Активація НАДФН-оксидази необхідна для відщеплення електрону від НАДФН, який має приєднатися до молекули кисню з утворенням супероксиду (O_2^-). За участю іншого ферменту – супероксиддисмутази відбувається подальше утворення пероксиду водню (H_2O_2), що у каскаді біохімічних процесів здатен трансформуватись у більш токсичні сполуки – гідрохлорну кислоту чи гідроксил-радикали, які здатні знешкодити будь-яку бактерію всередині нейтрофілу. Тобто H_2O_2 фактично володіє бактерицидною дією. Проте, у разі НР-інфекції описані механізми є недостатньо ефективними, що призводить до їх надмірної активації та хронізації процесу. В решті-решт невпинне утворення вільних радикалів може завершитись канцерогенезом [35, 36, 178].

Окрім оксидативного стресу, НР-інфекція супроводжується індукцією нітрозативного стресу. За умови активації фагоцитозу макрофаги та нейтрофільні лейкоцити продукують iNOS, що запускає утворення NO [42]. У СОШ існують й специфічні IgA-продукуючі плазматичні клітини, що активуються на фоні НР інфекції та є основним джерелом iNOS [179]. NO реагує з іонами металів та O_2^- з формуванням знову ж таки H_2O_2 [36, 102]. Однак, НР може протистояти шкідливій дії NO завдяки активності ферменту аргінази, яка пригнічує бактерицидну дію макрофагів через зменшення утворення NO. Відомо, що L-аргінін є незамінною амінокислотою та важливим субстратом активації Т-клітин. Тобто експресія аргіназ НР та, як результат, зменшення концентрації L-аргініну перешкоджає активації CD3 клітин та мультиплікації Т-лімфоцитів. Також аргіназі відводиться роль у запуску апоптозу макрофагів, що

реалізується через ROS, та пригніченні експресії iNOS у результаті дії сперміну – продукту обміну аргініну [180].

Оскільки важкий оксидативний та нітрозативний стрес призводять не лише до ушкодження ДНК, але й перешкоджають її відновленню [36], можна зробити припущення, що за умови комбінації такої коморбідності, як інфекція НР та ЦД, процеси вільнорадикального окислення та дисбаланс в NO-системі будуть більш інтенсивними, що вплине на перебіг та результати лікування НР-асоційованих захворювань у цієї категорії хворих. Ця думка була підтримана у дослідженні W. Nasif et al. [35], у якому було продемонстровано, що хворі на ЦД 2 типу з НР-позитивним статусом мали найвищі показники окислених ліпопротеїнів низької щільності та 8-гідроксидезоксигуанозину у крові, як біомаркерів оксидативного стресу, у порівнянні з хворими на ЦД 2 типу з НР-негативним статусом та особами з НР-позитивним статусом без ЦД. У іншому дослідженні було продемонстровано, що хворі на НР-асоційований ХГ та супутній ЦД 2 типу мають більш важкі форми запалення у СОШ у порівнянні з хворими без ознак порушення вуглеводного обміну. При цьому особи чоловічої статі та хворі, що не приймали інсулін були більш схильні до розвитку запальних змін СО у тілі шлунку, в той час як у жінок з ЦД 2 типу запалення визначалось у антральному відділі шлунку [113]. Однак, у подібних дослідженнях з вивчення кислотозалежної патології шлунку у хворих на ЦД 2 типу та НР-асоційований гастрит стан NO-системи не аналізувався.

Незважаючи на дискутабельність питання підвищеної розповсюженості НР серед хворих на ЦД та стану їх глікемічного профілю, майже беззаперечним фактом є покращення показників глікемії у хворих на ЦД, яким проведено АХБТ [153, 154, 159, 181], що може пояснюватись поліпшенням моторно-евакуаторної функції шлунку, нормалізацією секреції соляної кислоти та зниженням продукції прозапальних цитокінів, таких як IL1, IL2, IL6, IL8 та гострофазних білків [159, 182]. При цьому у разі наявності навіть безсимптомної НР інфекції, хворі на ЦД потребують більш інтенсивної гіпоглікемічної терапії з додаванням препаратів сульфонілсечовини [154]. Варто зазначити, що у подібних

дослідженнях не враховувався стан мікробіоти ШКТ, що також може впливати на вуглеводний гомеостаз [182].

Як патологія шлунку, так і наявність ЦД часто асоціюється не лише з інфекцією НР, але й надмірним бактеріальним ростом у кишечнику [5, 18, 26–30]. Варто зазначити, що рак шлунку, фактором ризику якого є ЦД, також асоціюється з надмірним бактеріальним ростом [183]. У хворих з діарейним синдромом та супутнім ЦД, СНБР у тонкій кишці діагностується у 40% випадків [2], а у пацієнтів з хронічним панкреатитом наявність ЦД вважається фактором ризику розвитку СНБР [30, 184]. Окрім ЦД 2 типу, несприятливими факторами виникнення СНБР є вік хворих старше 60 років, тоді як наявність супутнього гастриту та індекс маси тіла (ІМТ) понад 22 кг/м² виступають у ролі захисних факторів проти СНБР [30]. Однак, у останньому дослідженні не враховувались показники кислотності шлункового вмісту, що може значно впливати на отримані результати. Так, Т.В. Сорокман із співавт. [185] встановили, що у дітей з хронічним гастритом на фоні зниженої кислотності шлунку, СНБР діагностується приблизно у 44% випадків. Асоціація ЦД з СНБР вірогідно пов'язана із уповільненим спорожненням шлунку, збільшенням часу транзиту їжі по кишечнику, зменшенням кислотності шлункового вмісту, альтерацією функціональної здатності лейкоцитів та гіперглікемією, що у сукупності створює сприятливі умови для розмноження бактерій та інших мікроорганізмів у шлунку та ДПК [21, 27, 28, 167, 186]. Так, у хворих на ЦД дисбаланс мікрофлори ШКТ проявляється у вигляді значного зменшення лактобацил, біфідобактерій, розебурій на фоні росту клостридій та бактероїдів [21, 118, 187]. ЦД 2 типу, на відміну від ЦД 1 типу, сприяє збільшенню кількості бактерій роду Firmicutes, що прямо пов'язано зі зниженням бактеріального захисту СО кишечника та розвитком хронічного запалення у його стінці [188]. Окрім цього, існують дані, що прийом метформіну може призводити до надмірного росту лактобацил та ешерихій у просвіті кишечника [189, 190].

Відомо, що СНБР асоціюється з тривалістю ЦД більше 10 років, станом декомпенсації вуглеводного обміну та діабетичною автономною нейропатією

[29]. За наявності гастроінтестинальних скарг у хворих на ЦД рекомендується виключити наявність СНБР [15]. СНБР визначається як контамінація проксимальних відділів тонкої кишки бактеріями у кількості $>10^5$ КУО/мл [28, 191]. Хоча золотим стандартом діагностики СНБР є біопсія з постбульбарного відділу ДПК з подальшим мікробіологічним дослідженням [191, 192], сьогодні існує можливість неінвазивної діагностики СНБР за допомогою ДВТ з лактулозою чи глюкозою. При цьому останній вважається більш специфічним [191, 193–195] та дозволяє, перш за все, діагностувати СНБР у проксимальних відділах тонкої кишки [196].

В основі патогенезу ушкоджень клітин організму на фоні СНБР лежать ті ж самі механізми, що на фоні інфекції НР, при цьому еубіоз виступає в якості антиоксидантного фактору, а дисбіоз є джерелом оксидативного стресу [180]. Аналогічно інфекції НР, мікробіота кишечника може чинити вплив не лише на органи ШКТ, але й на розвиток ЦД. Проведений метааналіз літературних джерел з вивчення взаємозв'язку між кишечною мікробіотою та розвитком ЦД 1 типу дозволив встановити, що у дітей, в період між появою в крові аутоантитіл, характерних для ЦД 1 типу, та клінічною маніфестацією захворювання, визначається зменшення різноманіття кишечної мікрофлори, а також скорочення кількості бактерій, які продукують лактат та бутират. Роль останнього полягає у забезпеченні енергетичним субстратом епітеліальних клітин товстої кишки та регуляції проникності стінки кишечника, що пов'язується з ЦД 1 типу [187]. Тобто порушення мікробіому можуть сприяти розвитку аутоімунної реакції проти β -клітин підшлункової залози та маніфестації ЦД 1 типу. Оскільки мікробіота кишечника залучена до регуляції енергетичного гомеостазу організму, існує теорія, що вона може провокувати розвиток метаболічного синдрому – ожиріння та ЦД 2 типу [197]. Шляхами реалізації даного патологічного процесу можуть виступати хронічна метаболічна ендотоксемія, модуляція секреції інтестинальних пептидів та зміна складу біологічно активних жирних кислот у тканинах, що виникають на фоні дисбіотичних змін. Каскад сигнальних реакцій, що запускаються на фоні ендотоксемії під впливом

бактеріальних ліпополісахаридів на Toll-подібні рецептори 4, викликає порушення у роботі β -клітин [118].

Таким чином, мікробіотичний пейзаж кишечника та інфекція НР можуть визначати перебіг ЦД та патології ШКТ через реалізацію спільних патогенетичних механізмів, що викликає зацікавленість до подальшого дослідження цих взаємозв'язків.

1.4. Сучасні підходи та проблемні питання терапії хронічного гастриту у поєднанні з супутнім цукровим діабетом

Фундаментальним підходом до нормалізації стану шлунку у хворих на ЦД вважається забезпечення адекватного глікемічного контролю та попередження коливань рівня глюкози в крові [2], оскільки стійкий рівень глюкози вище 288-360 мг/дл призводить до прогресування ускладнень ЦД [56, 79]. У хворих на ЦД 1 типу це забезпечується за допомогою препаратів інсуліну, а у пацієнтів з ЦД 2 типу – модифікацією способу життя та вчасним призначенням ПЦЗП. Згідно сучасних рекомендацій, першою лінією терапії ЦД 2 типу є метформін [135, 198, 199]. У разі, якщо цільового рівня HbA1c досягнути не вдається, можливе призначення комбінованої терапії з інгібіторами дипептидилпептидази-4, агоністами рецепторів глюкагон-подібного пептиду-1, піоглітазонами, препаратами сульфонілсечовини, інгібіторами натрій-глюкозного транспортера-2 [199]. Якщо терапія у складі двох чи більше гіпоглікемічних агентів не забезпечує підтримки показника HbA1c на рівні меншому за 7%, переходять до інсулінотерапії. Проблемними аспектами на шляху до контролю вуглеводного обміну може стати забезпеченість пацієнтів гіпоглікемічними засобами [200] та психологічні перешкоди щодо їх прийому, зокрема це стосується інсулінотерапії [145]. Тому досягти комплаєнсу та підтримувати рівень глікемії у рекомендованих межах часто буває складно, що призводить до неконтрольованого стану ЦД та прогресування його ускладнень, у тому числі тих, що впливають на стан та роботу органів ШКТ. Тож важливою

є соціальна підтримка, лікування депресії, забезпечення можливості хворих самостійно контролювати свій стан та попереджати розвиток ускладнень ЦД через високу усвідомленість та обізнаність в питаннях перебігу та ведення ЦД [145, 201].

При виборі гіпоглікемічних препаратів важливо враховувати наявність симптоматики та коморбідної патології з боку органів ШКТ. Так, метформін на початку терапії та при зміні його дози часто викликає гастроінтестинальний дискомфорт [135], а агоністи рецепторів глюкагон-подібного пептиду-1 здатні сповільнювати випорожнення шлунку [56]. При цьому частота побічної дії на органи ШКТ у інгібіторів дипептидил-пептидази-4 є найменшою у порівнянні з іншими групами [137].

Серед нефармакологічних заходів корекції глікемії рекомендують дотримання дієти та регулярну фізичну активність [199, 202]. Дієтичні рекомендації є важливими й у лікуванні автономної ДН ШКТ. Вони базуються на вживанні їжі невеликими порціями, через однакові проміжки часу 4-6 разів на день зі зниженим вмістом жирів, збагаченої розчинними харчовими волокнами, з достатнім вмістом вітамінів, мікро- та макроелементів, рідини. Рекомендується виключити з раціону жирну їжу, сирі фрукти, газовані напої [56, 68, 72, 77, 150, 202, 203]. Паління та вживання алкоголю також може сповільнювати перистальтику шлунку, що потребує відмови від них [77].

Лікування ДН, що часто лежить в основі гастроентерологічної патології на фоні ЦД, на сьогодні не має рекомендацій та загальновизнаних високоефективних методів лікування, тож єдиним надійним способом боротьби з нею є профілактика через контроль показників глікемічного профілю, проведення регулярного скринінгу та розпізнавання її ранніх симптомів [53, 57].

Пацієнтам із ознаками порушення моторної функції шлунку призначають емпіричну симптоматичну терапію прокінетиками [2, 77, 79, 149, 204–206], хоча у хворих із прискороною перистальтикою таке лікування може погіршити симптоматику, що потребує оцінки моторної функції шлунку та індивідуалізованого підходу до вибору препаратів [8, 69]. Зазвичай

призначаються антагоністи дофамінових рецепторів, такі як домперидон, ітоприд та метоклопрамід, який є єдиним препаратом, що рекомендується FDA для лікування гастропарезу [207], хоча його використання обмежується неможливістю тривалого прийому та розвитком низки небажаних явищ [208]. Останній у важких випадках використовується внутрішньовенно [56, 205]. Левосульпірид – антагоніст дофамінових рецепторів DA2 продемонстрував здатність прискорювати евакуаторну здатність шлунку у хворих на ЦД та покращувати глікемічний контроль при прийомі протягом 6 місяців, що може вказувати на переваги даного прокінетичного засобу у пацієнтів з ЦД [205]. Агоністи серотонінових рецепторів, зокрема мосаприд, має недостатню ефективність у лікуванні діабетичної гастропатії [205], хоча на фоні використання мосаприду у пацієнтів можуть покращуватись показники глікемічного профілю [209]. Сучасні дані вказують на те, що на фоні терапії прокінетиками відсутній взаємозв'язок між покращенням моторної функції та симптоматикою, при цьому більшість прокінетичних препаратів у зв'язку з розвитком побічних ефектів показані до прийому короткими курсами, що дещо обмежує їх використання [15]. Сьогодні досліджується препарат, який може використовуватись для тривалого прийому (до 12 тижнів), реламорелін – синтетичний аналог греліну, що проходить 3-ю фазу клінічних досліджень та вже продемонстрував високу здатність до прискорення моторної функції шлунку, покращення клінічної симптоматики та добру переносимість у хворих на ЦД [15, 77, 210]. Прокінетичними властивостями також володіють деякі антибіотики – представники групи макролідів еритроміцин та азитроміцин, що є агоністами мотилінових рецепторів та здатні підвищувати тиск нижнього стравохідного сфінктера, ініціювати активність мігруючого моторного комплексу в антральному відділі шлунку та проксимальних відділах тонкої кишки. При цьому азитроміцин володіє деякими перевагами у порівнянні з еритроміцином: його ефекти на моторику ШКТ є більш тривалими, він менше взаємодіє з іншими препаратами та не метаболізується системою цитохрому P450 [149]. Існують певні складнощі терапії прокінетиками у хворих на ЦД, що можуть бути

зумовлені наявністю гіперглікемії, яка знижує ефективність прокінетиків [56]. Це повертає до думки про необхідність забезпечення повноцінного контролю глікемії на фоні призначення гастроентерологічних препаратів чи потенціювання ефектів прокінетиків за допомогою додаткового призначення, наприклад, α -ліпоєвої кислоти [211].

У хворих на ЦД, у яких була відсутня відповідь на терапію прокінетиками, використання низьких доз трициклічних антидепресантів дозволяє зменшити клінічні прояви [15], що вказує на необхідність діагностики та корекції психоемоційного стану у хворих на ЦД, що мають гастроінтестинальні скарги. Отже, лікування хворих з такою коморбідністю має бути комплексним і включати мультидисциплінарний підхід, що передбачає спільну роботу ендокринологів, гастроентерологів, психологів. Слід проводити скринінгові обстеження на наявність супутньої психіатричної патології, включаючи тривожність та депресію, та проводити їх лікування у разі виявлення [15].

Окрім диспепсичних розладів, що потребують застосування прокінетиків, необхідною є й терапія абдомінального больового синдрому. Проте, дані щодо лікування абдомінального болю у хворих на фоні ЦД є лімітованими. Оскільки біль у такому випадку може бути нейропатичного генезу, доцільно використовувати препарати, дія яких спрямована на нервовий компонент. З цією метою доцільно застосовувати трициклічні антидепресанти, а також селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та габапентиноїди (габапентин, прегабалін), які можна застосовувати окремо або в комбінації [15]. Неправильним вважається застосування наркотичних анальгетиків з опіїдним ефектом, оскільки вони можуть викликати інший больовий стан – наркотичний кишковий синдром, який надто важко купіювати [13]. Варто пам'ятати, що біль також може бути результатом вживання певних лікарських засобів або бути вторинним, наприклад, пов'язаним із проблемами пасажу по ШКТ чи СНБР, що відповідно потребують диференційованих підходів до лікування.

До складу лікувальних комплексів широкого спектру захворювань органів ШКТ входять ІПП. Для хворих на ЦД препаратом вибору має бути пантопразол,

який є більш ефективним за рахунок зв'язування одразу з двома цистеїнами протонної помпи – 813 та 822, тривалого часу дії (до 46 годин) та відсутності конкурентної взаємодії з кларитроміцином, що має принципове значення у разі призначення кларитроміцин-вмісної АХБТ [212].

Важливою ланкою терапії захворювань шлунку у XXI сторіччі є діагностика та ерадикація інфекції НР, що у хворих на ЦД сприятливо впливає й на стан вуглеводного обміну [153, 154, 159]. Першою лінією АХБТ, згідно рекомендацій «Маастрихт V», є призначення стандартної потрійної терапії, що складається з ІПП у стандартній дозі, кларитроміцину у дозі 500 мг, амоксициліну у дозі 1000 мг 2 рази на день. У разі наявності високих рівнів антибіотикорезистентності у різних регіонах світу, складові терапії можуть змінюватись і включати наступні схеми: ІПП у стандартній дозі, кларитроміцин 500 мг, метронідазол 1000 мг 2 рази на день; ІПП у стандартній дозі 2 рази на день, вісмуту субцитрат 120 мг 4 рази на день, метронідазол 250 мг 4 рази на день, тетрациклін 500 мг 4 рази на день протягом 10-14 днів. Ще одним варіантом є послідовна терапія, коли у перші 5 днів пацієнт приймає ІПП у стандартній дозі та амоксицилін 1000 мг, а протягом наступних 5 днів – ІПП у стандартній дозі, кларитроміцин 500 мг та тинідазол 500 мг 2 рази на день [153, 213]. Доцільною вважається ад'ювантна терапія пробіотиками, що зменшують негативний вплив АХБТ на мікробіоту кишечника, зокрема *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausi*, бактерії роду *Lactobacillus*, *S.boulardii* та деякі штами родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, що можуть додатково підвищувати ефективність ерадикації НР за рахунок відновлення нормальної мікрофлори ШКТ та конкурування її представників з НР за поживні речовини, адгезію до поверхні клітин організму господаря та подальшу колонізацію [158, 213, 214]. У декількох вітчизняних дослідженнях продемонстровано доцільність призначення пробіотиків до АХБТ у якості ад'ювантної терапії з метою підвищення рівня ерадикації НР, у тому числі хворим на ЦД 2 типу [215, 216]. Інше пояснення покращення результатів АХБТ на фоні прийому пробіотиків – їх здатність стимулювати імунний захист СО через активацію презентації антигенів місцевими макрофагами та модуляції

цитокінінового профілю, продукувати антиоксидантні та антимікробні речовини, змінювати кислотність середовища, стимулювати вироблення муцинів [214].

На жаль, відомо, що у хворих на ЦД 2 типу стандартні схеми АХБТ є менш ефективними, ніж у пацієнтів без супутнього ЦД, що змушує науковців розробляти шляхи інтенсифікації терапії. Зокрема, достовірно нижчі показники ерадикації НР у хворих на ЦД у порівнянні з пацієнтами без ЦД спостерігаються на фоні застосування стандартної потрійної 7-денної (74,1% проти 85,3%) [45], 10-денної (50% проти 85%) [217] та 14-денної терапії першої лінії (42,9% проти 79,3%) [218]. Це може пояснюватись особливостями стану мікроциркуляторного русла у хворих на ЦД, високою антибіотикорезистентністю у хворих на ЦД та більш частим використанням антибактеріальних засобів порівняно з пацієнтами без ЦД у зв'язку з більшою схильністю до інфекційних захворювань [217, 219, 220]. На противагу отриманим у попередніх дослідженнях результатам у одному з мультицентрових досліджень за участі 144 хворих було встановлено, що на ефективність 7-денної потрійної терапії супутній ЦД не впливає, оскільки ерадикації було досягнуто серед 73,5% хворих на ЦД та 76,5% пацієнтів без ЦД. Однак, рівень $HbA1c \geq 7,5\%$ був фактором ризику неуспішності ерадикації НР, що підкреслює необхідність нормалізації вуглеводного обміну у хворих, що мають НР-асоційовані стани на фоні ЦД [46]. Беззаперечним залишається факт високої резистентності хворих на ЦД до кларитроміцину, що потребує застосування у них інших схем, наприклад, квадротерапії [45, 221]. Дослідження Y-J. Yang [221] продемонструвало, що у хворих на ЦД 2 типу високих показників ерадикації НР до 96,4% можна досягти за умови призначення 10-денної квадротерапії з левофлоксацином, що є більш ефективною схемою, яка також має кращу переносимість, у порівнянні із стандартною кларитроміцин-вмісною терапією. Тож питання ефективності АХБТ у хворих на ЦД та її оптимізації залишаються недостатньо вивченими, а високі рівні антибіотикорезистентності серед хворих на ЦД змушують шукати додаткові шляхи інтенсифікації АХБТ без додавання нових антибактеріальних засобів.

Пробіотики можуть бути корисними не лише для нормалізації мікрофлори ШКТ, лікування та профілактики СНБР, підсилення АХБТ та попередження її побічних ефектів, але й чинити сприятливий вплив на вуглеводний обмін у хворих на ЦД, покращувати оксидативний статус та зменшувати запальні процеси в кишечнику [222, 223]. У експериментальному дослідженні на мишах даний ефект базується на здатності гастроінтестинальних бактерій поглинати та метаболізувати глюкозу, реалізуючи таким чином гіпоглікемічну дію. Досліджувані штами *B. longum*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. animalis* та *L. plantatum* при прийомі протягом 1 місяця продемонстрували здатність до зниження рівня глюкози у крові на 30% менше порівняно з групою тварин, яким вводили глюкозу без додавання пробіотиків [224]. В контексті ожиріння та метаболічних порушень, пробіотичні засоби можуть моделювати апетит, зменшуючи жагу до надмірного споживання їжі, та, як результат, покращувати показники маси тіла та підвищувати толерантність до глюкози. Такі позитивні ефекти можуть бути досягнуті без модуляції споживання кількості калорій [225].

Окрім використання пробіотиків, виявлено підвищення ефективності АХБТ за умови її поєднання з препаратами 25-гідроксिवітаміну D [226]. У якості ад'ювантної до АХБТ терапії також досліджувалось використання статинів, H₂-гістаміноблокаторів, аспірину, вітамінів С та Е, проназ, що мало позитивні результати [47]. В одному з досліджень навіть виявлено, що використання метформіну знижує ризик інфікування НР [227]. Однак, дані щодо використання цих препаратів для ерадикації НР є обмеженими, а існуючі дослідження проводились за участі невеликої кількості пацієнтів.

Перспективним напрямком є розробка та використання препаратів рослинного походження, що дають змогу інтенсифікувати АХБТ. А.Judaki et al. [48] продемонстрували ефективність куркумину у якості додаткової терапії до стандартної потрійної АХБТ, що дозволило покращити стан антиоксидантного захисту СОШ, значно зменшуючи активність запального процесу за даними гістологічного дослідження у хворих на ХГ з супутнім ЦД у порівнянні з пацієнтами, що приймали АХБТ без додавання куркумину. Антихелікобактерну

та протизапальну активність було виявлено й у іншого препарату рослинного походження – еупатіліну, активні дослідження якого й досі тривають [47].

Еупатілін – фармакологічно активний флавоноїд, що є компонентом екстракту листя полину *Artemisiae* [228–232]. Найбільш вивченими на сьогодні є його антиоксидантні, протизапальні, протипухлинні, нейропротекторні та антихелікобактерні властивості [228, 233, 234].

В умовах *in vitro* виявлено ще один важливий для корекції стану ШКТ ефект еупатіліну – стабілізація мембранного потенціалу гладком'язових клітин кишечника, тобто він має вплив на гастроінтестинальну моторику. Проте, сьогодні існують дані лише щодо його впливу на функціонування нижніх відділів ШКТ: еупатілін пригнічує перистальтику тонкої та товстої кишок. Однак, дослідження проводилось *in vivo* на здорових клітинах, тому невідомо як еупатілін проявляє свої властивості в умовах патології [234].

У контексті гастроентерологічної патології, варто звернути увагу й на протипухлинні властивості еупатіліну, оскільки рак шлунку є одним із нерідких ускладнень захворювань шлунку, ризик якого значно зростає у пацієнтів з ЦД. Активація каспази-3 і зниження активності NF-κB під впливом еупатіліну дозволяє в подальшому зменшити запальну дію цитокін-опосередкованої металопротеїнази та інгібувати проліферацію ракових клітин шлунку MKN-1 [230, 235], а завдяки його здатності блокувати ангиогенез у пухлинних утвореннях, еупатілін виявляє не лише протипухлинну, але й протиметастатичну дію [236]. Існують дані, що еупатілін може пригнічувати проліферацію ракових клітин не лише за умови шлункової онкопатології, але й на фоні раку стравоходу [229].

Описані ефекти еупатіліну були підтверджені у ряді досліджень, результати яких вказують на переваги у застосуванні еупатіліну для лікування патології шлунку, печінки, нирок, серця, репродуктивної системи [91, 233, 237–239]. Одне з останніх досліджень встановило, що флавоноїди, отримані з рослин *Artemisia macrocephalla*, зокрема еупатілін, проявляють гіпоглікемічні властивості [231], що вірогідно реалізуються завдяки його здатності

підвищувати секрецію інсуліну підшлунковою залозою та посилювати метаболізм глюкози у клітинах печінки [240]. Незважаючи на усі існуючі дані, найбільш вивченим еупатілін є у якості гастроцитопротекторного засобу [91, 241]. Завдяки здатності збільшувати продукцію слизу у СОШ та підвищувати продукцію простагландинів, він є високоефективним препаратом у лікуванні ХГ та виразкової хвороби шлунку [234]. Відомо, що eupatilin може використовуватись не лише для лікування, але й профілактики патології ШКТ. Так, експериментальні дослідження продемонстрували, що призначення eupatilinu дозволяє попередити розвиток індометацин-індукованих ушкоджень стравоходу [241], індометацин- та етанол-індукованих ушкоджень шлунку [242], а у клінічній практиці він вже знайшов своє широке застосування для профілактики гастропатій, пов'язаних із прийомом нестероїдних протизапальних засобів [243]. Нажаль, eupatilin не може використовуватись у якості препарату, що попереджає розвиток шлунково-кишкових кровотеч, тому з цією метою більш надійним залишається застосування ІПП, ребаміпиду та мізопростолу [244]. Варто зазначити, що ребаміпід, завдяки його здатності активізувати синтез простагландинів та глікопротеїнів, покращувати кровообіг у СОШ та посилювати секрецію гідрокарбонатів, рекомендується для застосування у хворих з ЦД 2 типу не лише для лікування органічної шлункової патології, але й усунення гастроінтестинального дискомфорту [245, 246].

Використання eupatilinu може мати значні переваги у складі комплексної терапії НР-асоційованих захворювань шлунку у хворих на ЦД. Дане припущення ґрунтується на здатності eupatilinu впливати на основні спільні патогенетичні механізми розвитку патології СОШ та ускладнень ЦД, які в свою чергу можуть погіршувати перебіг захворювань ШКТ. Проте, сьогодні його ефективність у лікуванні хворих за наявності даної коморбідної патології не вивчалась.

Таким чином, тісний взаємозв'язок між функціональним станом шлунку та рівнем глікемії є беззаперечним фактом, що підкреслює актуальність обраної для дослідження теми. Такі ускладнення ЦД, як нейро- та ангіопатія впливають на фізіологічний стан органів ШКТ, у тому числі шлунку, що може призводити до

виникнення діабетичної гастропатії, гастропарезу. При цьому корекція функціонального стану шлунку може полегшувати контроль вуглеводного обміну у хворих на ЦД. Однак, залишаються недостатньо вивченими патогенетичні особливості перебігу кислотозалежних захворювань шлунку, зокрема ХГ, за умови коморбідності з ЦД 2 типу, оскільки у такому разі можуть мати місце «перехресні» механізми: типовий перебіг ХГ може супроводжуватись ангіо-нейропатичними змінами, які можуть ускладнювати його перебіг, а також знижувати ефективність лікування. Розв'язанню вищезазначених актуальних проблем внутрішньої медицини присвячене дисертаційне дослідження.

Список власних публікацій за результатами, які наведені в даному розділі (огляд літератури):

1. Скрипник ІМ, Радіонова ТО. Особливості клінічних проявів та лікування захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет. Український терапевтичний журнал. 2018;1:72–79. [245]

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика об'єктів і методів дослідження

Перший етап дослідження передбачав проведення ретроспективного аналізу 100 амбулаторних карт хворих на ЦД, що перебували на стаціонарному лікуванні у ендокринологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», яким під час обстеження було проведено ЕГДС. У процесі аналізу, із дослідження виключено 7 амбулаторних карт, у яких за морфологічним заключенням проведеної ЕГДС було виявлено ознаки онкологічних захворювань стравоходу чи шлунку, що не було предметом дослідження. Таким чином, у подальшому проведено аналіз 93 амбулаторних карт пацієнтів з ЦД, серед яких у 43 (46,2%) хворих був встановлений ЦД 1 типу, а у 50 (53,8%) – ЦД 2 типу. Аналізували спектр та частоту гастроінтестинальних скарг хворих, характер уражень СО верхніх відділів ШКТ, за даними ЕГДС, стан кислотоутворюючої функції шлунку, за даними одномоментної рН-метрії, та наявність супутніх гастроінтестинальних захворювань.

На другому етапі наукової роботи виконано клінічне проспективне, відкрите, контрольоване, мультицентрове дослідження. Кінцевою метою набору пацієнтів був відбір 100 хворих на ХГ без ознак порушення вуглеводного обміну та 100 хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу. Під час проведення дослідження 12 пацієнтів вийшли з нього за власним бажанням, а 16 хворих були виключені за рішенням лікаря-дослідника. Таким чином, до дослідження включено 172 хворих на ХГ, з них 63 (36,6%) жінки та 109 (63,4%) чоловіків, середній вік яких склав $57,1 \pm 9,8$ років, що перебували на стаціонарному лікуванні у гастроентерологічному, ендокринологічному відділеннях та відділенні судинної хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», терапевтичному відділенні КП «Обласна клінічна

лікарня відновного лікування та діагностики з обласними центрами планування сім'ї та репродукції людини, медичної генетики Полтавської обласної ради», а також на санаторно-курортному лікуванні у санаторії «Березовий гай» філії ПрАТ «Миргородкурорт» санаторно-курортного комплексу «Миргород». Середній вік хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу складав $61,6 \pm 9,0$ років, а у хворих на ХГ без коморбідності у вигляді ЦД – $54,0 \pm 13,5$ років. Серед хворих на ХГ із ЦД 2 типу 63 (68,5%) становили чоловіки та 29 (31,5%) – жінки, тоді як серед хворих на ХГ без ЦД кількість чоловіків складала 46 (57,5%), а жінок – 34 (42,5%).

Додатково сформовано групу з 22 практично здорових (ПЗ) осіб, серед яких 11 (50,0%) жінок і 11 (50,0%) чоловіків, середній вік $25,5 \pm 5,6$ років. Дослідження проведено з дотриманням принципів Етичного Кодексу ученого України, Етичного Кодексу лікаря України, Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації. Усі хворі надали інформовану добровільну згоду для участі у дослідженні.

Основним критерієм включення до дослідження був клінічно, ендоскопічно та гістологічно верифікований діагноз ХГ у фазі загострення. Для хворих із супутнім ЦД 2 типу обов'язковим додатковим критерієм був документально підтверджений діагноз ЦД 2 типу, що на момент включення пацієнта у дослідження мав бути у стадії суб- чи компенсації вуглеводного обміну ($HbA1c \leq 8\%$ [51]).

Критеріями виключення із дослідження були: наявність онкологічної патології, будь-яких хронічних захворювань у стадії декомпенсації/періоді загострення, аутоімунних захворювань, В12-дефіцитної анемії, хіміко-токсичних форм гастриту (типу С за Сіднейською класифікацією Х'юстонського перегляду 1996 року), атрофічного гастриту, ВХ шлунку та/або ДПК, базальна кислотність шлунку за даними одномоментної рН-метрії ≥ 7 (анацидність), ЦД 1 типу, ЦД 2 типу у стадії декомпенсації вуглеводного обміну, нецукрового діабету, а також відсутність інформованої згоди пацієнта для участі у дослідженні. Для хворих контрольної групи обов'язковим критерієм була

відсутність ознак порушення вуглеводного обміну в анамнезі та на момент включення до дослідження.

З метою оцінки стану здоров'я пацієнтів на момент їх включення у дослідження, усім хворим до призначення лікування проводили загальноклінічне обстеження, що передбачало збір скарг, анамнестичних даних, фізикальне обстеження, а також оцінку якості життя за шкалою SF-36. На автоматичному аналізаторі виконано наступні лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза, α -амілаза, лужна фосфатаза, загальний білок, загальний білірубін, креатинін, сечовина, холестерин), визначення глюкози у плазмі крові натще та рівня HbA1c (лише для хворих на ЦД 2 типу). Визначали фекальний антиген НР. У якості додаткових біохімічних показників у сироватці крові до та після лікування визначали: активність каталази, вміст ОМБ, gNOS та її ізоформ cNOS та iNOS, нітритів, MCM, NANA та фукози, не зв'язаної з білками. З інструментальних методів обстеження проводили ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, ДВТ з глюкозою, а також ЕГДС з одномоментною рН-метрією, біопсією та подальшим гістологічним дослідженням.

Діагноз ХГ у фазі загострення встановлювали на основі наявності типової клінічної симптоматики у вигляді диспепсичного та/або абдомінального больового синдромів з урахуванням клініко-анамнестичних даних, результатів ЕГДС, патоморфологічного заключення відповідно до міжнародних рекомендацій WGO, UEG, ESGE, AGA та наказу МОЗ України від 13 червня 2005 року № 271 із останніми внесеними змінами від 10 вересня 2014 року №638 [125, 247].

У всіх 172 (100%) хворих, за даними ЕГДС з біопсією, встановлено неатрофічний антральний активний ХГ, що у 119 (69,2%) випадках, за даними стул-тесту, був асоційований із інфекцією НР. У клінічній картині 108 (62,8%) хворих переважав абдомінальний больовий синдром, тоді як диспепсичні прояви

спостерігались у 146 (84,9%) хворих. Тривалість ХГ складала від 6 місяців до 15 років.

У 128 (74,4%) хворих ендоскопічна картина характеризувалась наявністю еритематозних змін у антральному відділі шлунку, у 44 (25,6%) хворих виявлено поодинокі ерозії 0,1-0,3 мм у діаметрі у антральному відділі шлунку. У 76 (44,2%) пацієнтів ураження СОШ поєднувались з еритематозною дуоденопатією та у 8 (4,7%) – з ерозивною дуоденопатією. У 47 (27,3%) хворих виявлено ерозивну форму гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) стадій А та В за Лос-Анджелеською класифікацією. Зниження кислотоутворюючої функції шлунку ($\text{pH} \geq 2,1$) виявлено у 88 (51,2%) хворих, нормаацидний стан ($\text{pH} = 2,0-1,6$) спостерігався у 46 (26,7%) хворих, гіперацидність шлункового вмісту ($\text{pH} \leq 1,5$) визначено у 38 (22,1%) пацієнтів. У 8 (4,7%) пацієнтів спостерігалися ознаки гастростазу, у 1 (0,8%) хворого був виявлений фітобесоар. Активність запального процесу визначалась гістологічно за переваженням у клітинному запальному інфільтраті СО нейтрофільних лейкоцитів, тоді як для неактивного ХГ характерна лімфоцитарна інфільтрація, а про хронічне запалення свідчила наявність плазматичних клітин [125, 160]. У одиничних біоптатах окремих хворих визначалися ознаки атрофічних змін, проте їх кількість та вираженість була недостатньо для встановлення діагнозу атрофічного гастриту. У 12 (6,9%) хворих виявлено ознаки кишкової метаплазії.

Діагноз ЦД 2 типу встановлювався на основі даних амбулаторних та стаціонарних карт хворих, у яких було зафіксовано підтвердження діагнозу у вигляді підвищення рівня $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ та/або глюкози плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л та/або підвищення показників перорального тесту толерантності до глюкози з 75 г глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л, що проводились більше 2-х разів [51]. Верифікація діагнозу ЦД 2 типу проводилось на основі рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, ADA, IDF та наказу МОЗ України від 21 грудня 2012 року № 1118 із останніми внесеними змінами МОЗ України від 29 грудня 2014 року наказом №1021 [51, 248]. Ускладнення ЦД, а саме діабетичної

ангіопатії нижніх кінцівок, ДН, діабетичної ретинопатії та діабетичної нефропатії оцінювались за заключениями відповідних спеціалістів.

Супутній ЦД 2 типу мали 92 (53,5%) хворих на ХГ, які були включені у дослідження. Середній рівень HbA1c становив $6,4 \pm 1,0\%$, рівень глюкози сироватки крові натще – $7,3 \pm 2,4$ ммоль/л, що відповідало стадіям суб- та компенсації вуглеводного обміну. Корекція вуглеводного обміну проводилась у 55 (59,8%) ПЦЗП (метформін, гліклазид, глібенкламід), 7 (7,6%) пацієнтів використовували монотерапію інсуліном, 10 (10,9%) – інсулінотерапію у комбінації з ПЦЗП, а 20 (21,7%) контролювали рівень глікемії за допомогою дієти та модифікації стилю життя.

У залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу та НР-статусу, усі хворі на ХГ були розподілені на чотири групи (I та II – основні групи; III та IV – контрольні групи):

- I (n=71) – пацієнти з НР-позитивним ХГ та супутнім ЦД 2 типу;
- II (n=21) – пацієнти з НР-негативним ХГ та супутнім ЦД 2 типу;
- III (n=48) – пацієнти з НР-позитивним ХГ без супутнього ЦД 2 типу;
- IV (n=32) – пацієнти з НР-негативним ХГ без супутнього ЦД 2 типу.

Наявність супутньої патології реєстрували за даними амбулаторних та стаціонарних медичних карт (на основі консультативних висновків суміжних спеціалістів).

У обстежених хворих була виявлена наступна супутня патологія: гіпертонічна хвороба мала місце у 84 (48,8%) хворих, ішемічна хвороба серця (ІХС) – у 85 (49,4%), неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – у 69 (40,1%), ГЕРХ – у 24 (14,0%), дисфункція жовчного міхура та/чи жовчовидільних шляхів (ДЖМ та ДЖВШ) – у 51 (29,7%), хронічний панкреатит – у 27 (15,7%), хронічний холецистит – у 49 (28,5%), жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) – у 8 (4,7%), синдром подразненого кишечника (СПК) – у 51 (29,7%), ожиріння – у 46 (26,7%), вузловий зоб – у 9 (5,2%), кісти нирок – у 12 (6,9%), хронічний простатит – у 69 (40,1%), дисциркуляторна енцефалопатія, у тому

числі з астено-невротичним та астено-депресивним синдромами – у 55 (32%) (табл. 2.1).

Табл. 2.1

Коморбідна патологія у хворих на ХГ із урахуванням супутнього ЦД 2 типу

Коморбідні стани	Хворі на ХГ без ознак порушення вуглеводного обміну (n=80)	Хворі на ХГ із супутнім ЦД 2 типу (n=92)
Гіпертонічна хвороба	27 (33,8%)	57 (62,0%)
ІХС	32 (40,0%)	53 (48,8%)
ГЕРХ	9 (11,3%)	15 (16,3%)
НАЖХП	8 (10%)	61 (66,3%)
ДЖМ/ДЖВШ	17 (21,3%)	34 (37,0%)
Хронічний холецистит	20 (25%)	29 (31,5%)
ЖКХ	3 (3,8%)	5 (5,4%)
Хронічний панкреатит	10 (12,5%)	17 (18,5%)
СПК	19 (23,8%)	32 (34,8%)
- з переважанням діареї	5 (6,3%)	18 (19,6%)
- з переважанням закріпів	8 (10,0%)	8 (8,7%)
- змішаного типу	6 (7,5%)	6 (6,5%)
Кісти нирок	5 (6,3%)	7 (7,6%)
Хронічний простатит	27 (33,8%)	42 (45,7%)
Ожиріння	10 (12,5%)	36 (39,1%)
Вузловий зоб	3 (3,8%)	6 (6,5%)
Дисциркуляторна енцефалопатія	24 (30,0%)	31 (33,7%)
- у тому числі з астено-невротичним синдромом	10 (12,5%)	17 (18,5%)
- у тому числі з астено-депресивним синдромом	6 (7,5%)	11 (12,0%)

Серед хворих на ЦД 2 типу зустрічались наступні ускладнення ЦД: 35 (38%) хворих мали діабетичну ангіопатію нижніх кінцівок, 51 (55,4%) – периферичну ДН, 21 (22,8%) – діабетичну ретинопатію, 4 (4,3%) – діабетичну нефропатію. Усі супутні захворювання знаходились у стадії компенсації/ремісії.

У зв'язку із наявністю супутньої патології, зокрема кардіологічної, 27 (15,7%) хворих на постійній основі приймали: антигіпертензивні засоби (інгібітори АПФ, сартани, β -адреноблокатори), статини (аторвастатин, розувастатин), ацетилсаліцилову кислоту в низьких дозах до 75 мг на добу.

Лікувальні комплекси для терапії ХГ були обрані у відповідності до клінічної картини, наявності відповідних показань та сучасних стандартів лікування патології шлунку з використанням диференційованих підходів у кожній з груп пацієнтів. Оскільки асоціація саме НР-позитивного ХГ та ЦД 2 типу призводила до найбільш тяжких клініко-ендоскопічних змін, корекція лікування проводилась у групах хворих з НР-позитивним статусом. Хворих на НР-асоційований ХГ методом випадкової вибірки було розподілено на підгрупи з метою вивчення ефективності еупатіліну («Стилен», виробництва «Донг-А СТ Ко., Лтд.», Республіка Корея) на фоні базисної терапії, що включала 10-денну АХБТ та пробіотик *Saccharomyces boulardii* 250 мг («Ентерол», виробництва компанії «Біокодекс», Франція) протягом 24 днів. Таким чином, у подальшому до дослідження було включено лише пацієнтів I та III клінічних груп, які у залежності від обраних терапевтичних схем були розподілені на підгрупи:

- I-A (n=35) – приймали стандартну потрійну 10-денну АХБТ, пробіотик *Saccharomyces boulardii* 250 мг 2 рази на добу протягом 24 днів;
- I-B (n=36) – отримували стандартну потрійну 10-денну АХБТ, пробіотик *Saccharomyces boulardii* 250 мг 2 рази на добу протягом 24 днів, еупатілін 60 мг 3 рази на добу протягом 28 днів;
- III-A (n=24) – приймали стандартну потрійну 10-денну АХБТ, пробіотик *Saccharomyces boulardii* 250 мг 2 рази на добу протягом 24 днів;

- III-Б (n=24) – отримували стандартну потрійну 10-денну АХБТ, пробіотик *Saccharomyces boulardii* 250 мг 2 рази на добу протягом 24 днів, еупатилін 60 мг 3 рази на добу протягом 28 днів.

У відповідності до положень Маастрихтського консенсусу-V, базисна потрійна АХБТ включала ІПП – пантопразол у стандартній дозі 40 мг, амоксицилін у дозі 1000 мг – напівсинтетичний антибіотик широкого спектру дії групи пеніцилінів, що має антихелікобактерну активність, а також кларитроміцин у дозі 500 мг – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів. Усі компоненти АХБТ приймалися хворими 2 рази на добу протягом 10 днів, що згідно сучасних рекомендацій є мінімальним терміном проведення АХБТ [213]. Призначення кларитроміцину має додаткові переваги у лікуванні хворих на ЦД, у яких нерідко спостерігаються явища гастростазу, оскільки препарати, що є похідними еритроміцину, володіють прокінетичними властивостями [15, 76].

Обґрунтуванням застосування пробіотиків на фоні АХБТ є їх здатність підвищувати ефективність ерадикаційної терапії та попереджувати розвиток побічних ефектів [213, 215, 216]. Одним із пробіотиків, що має найбільш переконливу доказову базу та рекомендується у консенсусі Маастрихт-V є *Saccharomyces boulardii* [213].

ІПП пантопразол був обраний як оптимальний ефективний та безпечний препарат для лікування кислотозалежної патології у хворих на ЦД 2 типу, у тому числі у складі АХБТ [204, 215, 249]. Його здатність пригнічувати шлункову секрецію шляхом блокування H^+/K^+ АТФази парієтальних клітин шлунку сприяє ерадикації НР, а також покращенню захисного бар'єру СОШ. Це відбувається за рахунок поліпшення функціональних властивостей клітин імунного захисту, перш за все, нейтрофілів, та підвищення ефективності антибіотиків. Враховуючи супутній прийом пацієнтами інших лікарських препаратів, перевагою пантопразолу є його низький потенціал взаємодії з іншими лікарськими засобами, оскільки він найменше, у порівнянні з іншими ІПП, пригнічує цитохром СYP2C19, а відсутність кумулятивного ефекту дозволяє застосовувати

його у хворих із захворюваннями нирок та печінки. При цьому доза пантопразолу не потребує корекції у хворих старших вікових груп [249].

На сьогодні роль еупатіліну у якості додаткового препарату до АХБТ у хворих на НР-асоційований ХГ на фоні супутнього ЦД 2 типу не вивчалась. Проте, у ряді досліджень виявлено його гастропротекторні, антихелікобактерні, протизапальні та антиоксидантні властивості [228, 230, 233, 242, 244, 250, 251]. На експериментальних моделях продемонстровано його гіпоглікемічний ефект, що може надавати йому переваг у терапії хворих на ЦД [231, 240, 252]. Окрім цього, у деяких наукових роботах еупатілін описується як нейропротектор [253, 254] та ангиопротектор [237, 253, 254], який має здатність позитивно впливати на моторику ШКТ [234]. Таким чином, використання еупатіліну може бути ефективним для лікування патології шлунку на фоні ЦД та його ускладнень, за рахунок його впливу на основні ланки патогенезу розвитку уражень шлунку у хворих на ЦД 2 типу.

Еупатілін призначався хворим у складі препарату «Стилен», що містить 60 мг екстракту листя полину *Artemisiae Argyi* м'якого (20:1), який включає 0,48-1,44 мг еупатіліна та 0,15-0,45 мг джейсеозидина, екстракт етанол 95% (№ держреєстрації UA/15426/01/01 від 22.11.2016 до 22.11.2021). Завдяки здатності флавоноїдів, до яких належить еупатілін, стимулювати синтез білка і покращувати місцеве кровопостачання, Стилен чинить репаративну та загоювальну дію. Стилен володіє і вираженими антиоксидантними властивостями, які запобігають розвитку перикисного окислення ліпідів і перешкоджають утворенню реактивних форм кисню. Пригнічення вивільнення лейкотрієну D4 на фоні інфекції НР та зниження активації транскрипційного фактора NF- κ B, асоційованого із запаленням, дозволяють використовувати Стилен у якості протизапального засобу. Стилен захищає СОШ від дії таких факторів, як алкоголь і нестероїдні протизапальні засоби за рахунок не лише антиоксидантних властивостей, але й пригнічення активності ксантиноксидази, активації вивільнення ендогенного простагландину E2 з перитонеальних нейтрофілів та зменшення продукції простагландину F1 α . Стилен стимулює

секрецію слизу епітелієм шлунку без впливу на секреторну та кислотоутворюючу функції шлунку [234, 255].

Через 1 місяць від початку лікування проводили повторну оцінку клінічних симптомів, стану фізичного та психічного здоров'я за шкалою SF-36, визначення додаткових біохімічних показників (каталази, gNOS, cNOS, iNOS, ОМБ, МСМ, нітритів, фукози, NANA), ДВТ з глюкозою, ЕГДС з біопсією. Через 1,5 місяці визначали ефективність АХБТ шляхом проведення аналізу на наявність фекального антигену НР. Через 3 місяці оцінювали віддалені результати, що прямо впливають на якість життя хворих, а саме клінічну симптоматику, стан психічного та фізичного здоров'я. Усім хворим із супутнім ЦД 2 типу проводили динамічну оцінку рівня глюкози крові натще та HbA1c у динаміці (через 1 місяць та через 3 місяці від початку лікування).

2.2. Клініко-лабораторні методи дослідження

Збір скарг пацієнта, анамнезу хвороби та життя виконувався шляхом опитування із внесенням даних до карти спостереження хворих. Проводили об'єктивне фізикальне обстеження, результати якого вносили до карти спостереження за хворим.

Результати загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічного аналізу крові (АЛТ, АСТ, креатинін, сечовина, загальний білок, загальний білірубін, загальний холестерин), глюкози крові натще та HbA1c, що були виконані протягом не більше як 1 місяць до початку дослідження, отримували з амбулаторних та стаціонарних карт хворих, виписних епікризів та заносили до карт спостереження за хворими.

Діагностику інфекції НР до та після лікування проводили усім пацієнтам із використанням експрес-тесту на визначення фекального антигену НР («Cito test H. pylori Ag», Pharmasco), що є надійним та високочутливим неінвазивним методом діагностики та контролю ерадикації НР [153, 256].

Вираженість ендогенної метаболічної інтоксикації оцінювали на основі визначення вмісту МСМ у сироватці крові хворих із використанням методики осадження грубодисперсних білків під дією трихлороцтової кислоти із подальшою фотометрією на довжині хвилі 254 нм [257].

Стан про- та антиоксидантної систем організму оцінювали за вмістом у крові ОМБ та активністю каталази. Концентрацію ОМБ визначали за методом Дубиніної Е.Е. [258], принцип якого базується на реакції взаємодії окислених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідрaziном із утворенням карбонільних похідних білків, оптичну щільність яких вимірювали на довжині хвилі 430 нм, що відображає вміст аліфатичних альдегіддинітрофенілгідразонів та вважається маркерною хвилею для вимірювання ОМБ [259]. Активність каталази також визначали за допомогою спектрофотометричного методу з використанням розчину молібдату амонія та пероксиду водню за методом Королюка М.А. [260], в основі якого лежить здатність пероксиду водню утворювати з солями молібдену стійкі забарвлені комплекси [93].

Для оцінки стану СОШ та її слизоутворюючої функції визначали вміст NANA та фукоглікопротеїнів (фукози) у сироватці крові. NANA вимірювали за допомогою оцтово-сірчанокислого реактива Геса [261]: безбілкову частину сироватки крові піддавали гідролізу, в результаті чого зі складу сіалоглікопротеїдів виділяються сіалові кислоти, які в умовах підвищеної температури взаємодіють з оцтовою та сірчаною кислотами з формуванням забарвлених комплексів, інтенсивність кольору яких залежить від концентрації сіалових кислот. Визначення фукози, не зв'язаної з білками, виконували за методом Шараєва П.Н. та співавт. [262], що ґрунтується на принципі фотометрії хромогену, утвореного в результаті послідовного впливу на фукозу сірчаної кислоти та солянокислого цистеїну.

Вивчали стан системи NO шляхом визначення стабільних метаболітів NO (нітритів) та активності NOS. Рівень нітритів оцінювали за допомогою реакції із сульфаніловою кислотою, в результаті якої утворюються діазосполуки, з наступним проведенням реакції із застосуванням α -нафтилетилендіаміну. При

цьому існує пряма залежність між концентрацією нітритів та інтенсивністю забарвлення кінцевих метаболітів. У залежності від різниці концентрації нітритів до і після інкубації гомогенату тканин оцінювали активність NOS та її ізоформ [110].

Вимірювання екстинцій у вищеназваних аналізах виконували на спектрофотометрах «СФ-46» та «Ulab-101».

2.3. Інструментальні методи дослідження

Дані проведеного УЗД органів черевної порожнини, що були виконані протягом не більше як за 1 місяць до початку дослідження, отримували з даних амбулаторних та стаціонарних карт, а також виписних епікризів хворих.

З метою виявлення СНБР проводили ДВТ з глюкозою, принцип роботи якого ґрунтується на здатності кишкової мікрофлори метаболізувати глюкозу із утворенням водню (H_2), що виділяються із видихуванним повітрям. Враховуючи, що глюкоза повністю абсорбується у проксимальних відділах тонкої кишки, не досягаючи дистальних, ДВТ з глюкозою є високоінформативним методом діагностики проксимальних форм СНБР [196]. Концентрацію H_2 визначали за допомогою прибору «Gastrolyzer» до вживання 50 г глюкози, розчиненої у 250 мл води [196], а також на 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 хвилинах. Позитивним вважалось зростання $H_2 \geq 20$ ppm відносно базового рівня протягом перших 90 хвилин [194].

ЕГДС із біопсією проводилась з використанням відеогастроскопу «Fujinon WG-88FP». Біоптати СОШ брали із 5 ділянок: з великої кривизни та малої кривизни антрального відділу, кута шлунку, а також з великої та малої кривизни тіла шлунку. Одномоментну рН-метрію виконували за допомогою індикатора кислотності шлунку «ИКЖ-2». За базальну нормаацидність приймалась рН в межах 1,6-2,2, гіперацидність – менше 1,5, гіпоацидність – вище 2,3, анацидність – вище 7,0.

Отриманий під час ЕГДС гістологічний матеріал СОШ фіксували у забуференому 10% розчині нейтрального формаліну протягом 1-2 діб із подальшою парафіноюю проводкою за стандартними методиками за допомогою станції для заливки парафінових блоків «Microm». З парафінових блоків на ротаційному мікротомі отримували зрізи товщиною 4–5 мкм, що в подальшому забарвлювали гематоксиліном та еозином [263].

Вивчення гістологічних препаратів проводилось на цифровому світловому мікроскопі «Olympus BX-41» фірми «Olympus Medical Systems Corporation» з використанням окуляру $\times 10$ та об'єктивів $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$, а їх фотозйомка – на цифрову фотокамеру фірми «Olympus C 4040» із програмним забезпеченням «Olympus DP-Soft». Визначали наступні морфометричні показники мікропрепаратів: середню товщину СОШ (мкм), глибину шлункових ямок (мкм), співвідношення між паренхіматозним та стромальним компонентами залоз шлунку (%).

2.4. Метод оцінки якості життя

З метою оцінки стану фізичного та психічного здоров'я усі пацієнти заповнювали паперову версію опитувальника SF-36, результати якого опрацьовувались у комп'ютерній програмі Optum® SF-36v2® (номер ліцензії на некомерційне використання QM042860).

Опитувальник SF-36 є швидким та надійним методом оцінки якості життя хворих з аналізом шкал «стан фізичного здоров'я» (PCS) та «стан психічного здоров'я» (MCS), які містять 8 додаткових показників: фізичне функціонування (PF), фізичне рольове функціонування (RP), фізичний біль (BP), загальне сприйняття здоров'я (GH), ментальне здоров'я (MH), соціальне функціонування (SF), емоційне рольове функціонування (RE), життєздатність (життєва енергійність) (VT). PF, RP, BP та GH є субшкалами PCS, тоді як MH, SF, RE та VT – субшкалами MCS [144, 151]. Даний опитувальник широко використовується у дослідженнях, метою яких є оцінка якості життя хворих на ЦД 2 типу [144, 148].

Аналіз отриманих результатів анкет усіх пацієнтів проводився за допомогою програмного забезпечення «Optum» відповідно до його стандартних налаштувань. За норму кожної з підшкал приймався показник 50 балів.

2.5. Методи математико-статистичного аналізу

Отримані дані біохімічних, інструментальних методів дослідження обробляли методом варіаційної статистики. Визначали середнє значення для кожного варіаційного ряду та середньоквадратичне відхилення ($M \pm m$). Для порівняння досліджуваних виборок використовували t-критерій Стьюдента, у разі нормального розподілу, та непараметричний критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні за відсутності нормального розподілу показників. Кореляційний аналіз проводився за Пірсоном, визначення впливу певних факторів на розвиток тих чи інших наслідків виконувалось з використанням розрахунку відносного ризику (RR) та відношення шансів (OR) із визначенням довірчих інтервалів (CI). Статистична обробка даних проводилась за допомогою персонального комп'ютера із використанням програми Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft, США). Статистично значущими вважались результати при значенні $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ
СИМПТОМАТИКИ ТА ХАРАКТЕРУ ЕНДОСКОПІЧНИХ ЗМІН
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ 1 ТА 2 ТИПІВ
(за даними архівного матеріалу)

3.1. Порівняльна оцінка частоти та спектру гастроінтестинальних симптомів на фоні цукрового діабету 1 та 2 типів

Існують дані, що клінічна картина захворювань ШКТ відрізняється у пацієнтів із супутнім ЦД 1 та 2 типів [8, 264, 265]. Однак, питання наявності особливостей клінічних проявів патології шлунку на фоні ЦД, у тому числі безсимптомного перебігу кислотозалежних захворювань ШКТ, залишаються дискутабельними. Метою написання даного розділу дисертаційної роботи було проведення оцінки характеру клінічної картини та ендоскопічних змін СОШ у хворих із супутнім ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами, які мали супутній ЦД 1 типу, що може мати особливе значення для визначення діагностичної тактики ведення даної категорії пацієнтів.

Порівняльна оцінка клініко-ендоскопічних змін з боку верхніх відділів ШКТ проводилась на основі ретроспективного аналізу 93 стаціонарних карт хворих на ЦД 1 та 2 типів, яким було виконано ЕГДС. Усі хворі у період з 2016 по 2017 рік перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського. Серед них 43 (46,2%) хворих на ЦД 1 типу та 50 (53,8%) – на ЦД 2 типу.

Середній вік хворих на ЦД 2 типу, яким було проведено ЕГДС, склав $59,0 \pm 9,2$ років, тоді як у хворих на ЦД 1 типу – $35,7 \pm 10,6$ років. Відомо, що ЦД 2 типу частіше діагностується у пацієнтів старших вікових груп, тому отримані вікові характеристики відповідають розподілу ЦД у залежності від його типу у загальній популяції [3, 6]. Середня тривалість ЦД 1 типу склала $12,5 \pm 9,4$ років, а

ЦД 2 типу – $11,3 \pm 8,4$ років. Зважаючи на відсутність достовірної різниці між тривалістю ЦД у хворих на ЦД 1 та 2 типів, які мали гастроентерологічні симптоми ($p > 0,05$), вірогідно, даний показник не мав вирішального значення у розвитку симптоматики з боку верхніх відділів ШКТ у залежності від типу ЦД. Гендерне співвідношення чоловіків/жінок серед хворих на ЦД 1 типу було 22 (51,2%) та 21 (48,8%), а серед пацієнтів з ЦД 2 типу – 22 (44,0%) та 28 (56,0%) відповідно. Спостерігається тенденція до переважання осіб жіночої статі, тобто вони є більш схильними до виникнення гастроінтестинальних розладів на фоні ЦД, ніж чоловіки. Це може бути зумовлено їх психоемоційним статусом, оскільки під час аналізу коморбідної патології, зафіксованої у стаціонарних картах хворих, у 48 (51,6%) пацієнтів із гастроінтестинальними скаргами на фоні супутнього ЦД 1 та 2 типів діагностовано астеноневротичний синдром, із них 43 (89,6%) жінки та 5 (10,4%) чоловіки. Встановлено, що жіноча стать є фактором ризику астеноневротичного синдрому у хворих гастроентерологічного профілю з супутнім ЦД як 1 типу ($RR=8,38$; 95%CI 2,19-32,10; $p < 0,05$), так і 2 типу ($RR=7,07$; 95%CI 2,47-20,29; $p < 0,05$). Отже, порушення психоемоційного статусу вірогідно відіграє важливу роль у розвитку гастроентерологічної симптоматики у хворих на ЦД. Цю ідею підтримує ряд інших дослідників [2, 7, 9, 143].

Відомо, що стан контрольованості глікемії може суттєво впливати на функціонування органів ШКТ [2, 75, 266]. Пацієнти, які були включені у дослідження, проходили лікування у ендокринологічному відділенні та знаходились переважно у стані субкомпенсації, а також декомпенсації вуглеводного обміну. Середній рівень глюкози натще у крові хворих на ЦД 1 типу складав $6,9 \pm 2,8$ ммоль/л та HbA1c – $9,4 \pm 2,5\%$. В цей час показники глікемічного профілю серед хворих на ЦД 2 типу значно не відрізнялися від пацієнтів з ЦД 1 типу ($p > 0,05$): рівень глюкози натще був $7,7 \pm 2,3$ ммоль/л, а HbA1c – $9,1 \pm 2,6\%$. Декомпенсація вуглеводного обміну, критеріями якої вважались рівень HbA1c $\geq 9\%$, глюкози крові натще вище 13,9 ммоль/л, її виділення з сечею у кількості більше 50 г за добу та наявність ознак кетозу [267],

зафіксована у 14 (32,6%) хворих на ЦД 1 типу та у 4 (8,0%) пацієнтів із ЦД 2 типу (табл. 3.1).

Табл. 3.1

Стан вуглеводного обміну у хворих на ЦД, що мали гастроінтестинальні скарги, n (%)

Групи хворих	Компенсація вуглеводного обміну	Субкомпенсація вуглеводного обміну	Декомпенсація вуглеводного обміну
Хворі на ЦД 1 типу (n=43)	8 (18,6%)	21 (48,8%)	14 (32,6%)
Хворі на ЦД 2 типу (n=50)	15 (30,0%)	31 (62,0%)	4 (8,0%)

Тобто кількість хворих на ЦД у стадії декомпенсації вуглеводного обміну була більшою серед пацієнтів із ЦД 1 типу. З цього можна зробити висновок про те, що у хворих на ЦД 1 типу недостатня контрольованість глікемії є фактором ризику виникнення гастроінтестинальних проявів, що було підтверджено статистично (RR=4,07; 95%CI 1,44-11,44; $p < 0,05$), тоді як у хворих на ЦД 2 типу поява гастроінтестинальних симптомів не залежала від наявності декомпенсації вуглеводного обміну (RR=0,24; 95%CI 0,08-0,69; $p > 0,05$).

Корекція глікемії проводилась відповідно до сучасних стандартів. Інсулінотерапія призначалась 43 (100%) пацієнтам із ЦД 1 типу та 28 (56%) хворим на ЦД 2 типу. 22 (44%) хворих на ЦД 2 типу отримували ПЦЗП. Тобто одним із факторів, які впливають на ймовірність формування уражень ШКТ у хворих на ЦД 1 та 2 типів є коливання рівня глюкози, що потребує призначення інсуліну та призводить до розвитку клінічних симптомів абдомінального дискомфорту [9, 73, 74].

У структурі клінічної симптоматики між хворими із супутнім ЦД 1 та 2 типів спостерігались певні відмінності у розподілі скарг з боку верхніх відділів ШКТ (табл. 3.2).

Табл. 3.2

Частота та характер гастроінтестинальних скарг у хворих на ЦД у залежності від його типу, n (%)

Симптоми	Хворі на ЦД 1 типу (n=43)	Хворі на ЦД 2 типу (n=50)
Печія	16 (37,2%)	17 (34,0%)
Абдомінальний біль	21 (48,8%)	14 (28,0%)
Відчуття дискомфорту в епігастрії	17 (39,5%)	19 (38,0%)
Нудота	5 (11,6%)	4 (8,0%)
Здуття живота	3 (6,9%)	9 (18,0%)
Закрепи	5 (11,6%)	6 (12,0%)
Діарея	2 (4,6%)	4 (8,0%)

Перш за все, увагу на себе звертають виражений абдомінальний больовий синдром та нудота, які у хворих на ЦД 1 типу зустрічаються частіше у 1,6 та 1,5 раз відповідно, у порівнянні з хворими на ЦД 2 типу. Тоді як здуття живота переважає у хворих на ЦД 2 типу та виникає у 2,6 разів частіше у порівнянні з пацієнтами, що мають супутній ЦД 1 типу. Таким чином, на фоні ЦД 2 типу спостерігається тенденція до більш частого виникнення закрепів (RR=1,03; 95%CI 0,33-3,14; p>0,05), діареї (RR=1,72; 95%CI 0,33-8,93; p>0,05) та здуття живота (RR=2,58; 95%CI 0,75-3,14; p>0,05), що вірогідно пов'язано із змінами моторики ШКТ [69]. І навпаки, на фоні ЦД 1 типу існує тенденція до більш частого розвитку абдомінального болю (RR=1,74; 95%CI 1,02-3,00; p<0,05), нудоти (RR=1,45; 95%CI 0,41-5,07; p>0,05) та печії (RR=1,09; 95%CI 0,63-1,89; p>0,05). Отже, на відміну від ЦД 2 типу, ЦД 1 типу є статистично достовірним фактором ризику розвитку абдомінального больового синдрому.

Така скарга пацієнтів, як «відчуття дискомфорту» може розглядатись у якості еквіваленту болю [268]. Даний підхід використовувався нами і у дисертаційній роботі, тобто хворі із скаргами на епігастральний дискомфорт були віднесені до пацієнтів із больовим перебігом патології органів ШКТ.

Виявлено, що ЦД 2 типу є фактором ризику безбольового перебігу шлункової патології (RR=2,92; 95%CI 1,18-7,26; $p<0,05$) із переважанням диспепсичних явищ, що спостерігалось у 17 (34,0%) із 50 хворих на ЦД 2 типу та лише 5 (11,6%) із 43 пацієнтів із ЦД 1 типу.

Таким чином, клінічний перебіг гастроентерологічної патології на фоні ЦД 1 та 2 типу має певні відмінності, що проявляється головним чином у вигляді відсутності абдомінального больового синдрому на фоні ЦД 2 типу, що може бути фактором ризику пізньої діагностики ураження СО ГДЗ у пацієнтів даної категорії.

3.2. Аналіз ендоскопічних змін верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів

Враховуючи частий розвиток генералізованих ангіо-нейрональних порушень у організмі людини на фоні ЦД [53, 269], можна зробити припущення про наявність змін трофіки органів ШКТ, у тому числі шлунку, може призводити до його дисфункції та структурної перебудови [52, 270], у тому числі впливати на стан СОШ. Нами була проведена оцінка ендоскопічних змін СОШ за результатами ЕГДС з одномоментною рН-метрією у хворих на ЦД 1 та 2 типів.

Так, виявлені ендоскопічні зміни включали ознаки ГЕРХ, еритематозної, ерозивної чи застійної гастропатії, а також дуоденопатії, дуодено-гастрального рефлюксу, явищ гастростазу (табл. 3.3). Поєднання шлункової та дуоденальної патології на фоні ЦД 1 та 2 типу зустрічалось у 14 (32,5%) та 20 (40,0%) випадків відповідно, а поєднання уражень ГДЗ із ураженнями стравоходу – у 11 (25,6%) та у 13 (26,0%) хворих відповідно.

У жодного з хворих на ЦД 1 типу та гастроінтестинальними скаргами не було виявлено виразкової хвороби шлунку, що може свідчити про низьку частоту даної патології у цієї категорії пацієнтів. З іншого боку отримані дані можуть підтверджувати теорію асимптомного перебігу виразкової хвороби на фоні ЦД [128], що, відповідно, призводить до гіподіагностики уражень СО ГДЗ та може

пояснювати підвищений ризик появи таких ускладнень, як гастроінтестинальні кровотечі чи рак шлунку у хворих на ЦД [11, 62, 65]. Дана гіпотеза підтверджується й наступними отриманими даними: серед 17 хворих на ЦД 2 типу з безбольовою гастроінтестинальною симптоматикою, у 10 (58,8%) випадках було виявлено органічні запальні зміни у вигляді ХГ та виразкової хвороби ДПК. У той же час у 4 (80,0%) із 5 пацієнтів із ЦД 1 типу з безбольовою клінічною картиною верифіковано гастропатію, що має незапальний генез. Тобто у хворих на ЦД 2 типу на фоні безбольового перебігу існує тенденція до більш частого виявлення органічної кислотозалежної патології шлунку чи ДПК ($RR=2,94$; $95\%CI=0,49-17,75$; $p>0,05$), на що потрібно звернути увагу у клінічній практиці. Це може бути пов'язано із змінами перцепції та передачі нервового імпульсу на фоні діабетичної полінейропатії [9, 128], яка була діагностована у 8 (18,6%) та 14 (28,0%) хворих на ЦД 1 та 2 типів відповідно, зокрема у тих, у кого визначався безбольовий перебіг із переважанням у клінічній картині нудоти та здуття живота.

Варто відмітити, що на фоні ЦД 2 типу частіше, ніж у пацієнтів із ЦД 1 типу, спостерігались більш глибокі ураження ГДЗ та стравоходу. Так, незважаючи на відносно невелику різницю у частоті виникнення ГЕРХ на фоні ЦД 1 та 2 типів, у 16 (37,2%) та 17 (34,0%) випадків відповідно ($RR=0,91$, $95\%CI$ 0,52-1,58; $p>0,05$), ерозивна форма ГЕРХ ступеню В визначається у 4 рази частіше у пацієнтів із ЦД 2 типу ($RR=2,01$, $95\%CI$ 0,20-19,03; $p>0,05$). Подібна картина спостерігається і у контексті патології шлунку та ДПК: ерозивна форма гастропатії та дуоденопатії діагностується відповідно у 1,9 ($RR=1,86$, $95\%CI$ 0,77-4,48; $p>0,05$) та у 2 рази ($RR=2,00$, $95\%CI$ 0,55-7,28; $p>0,05$) частіше на фоні ЦД 2 типу ніж на фоні ЦД 1 типу, хоча статистично не відрізняється (табл. 3.3). Підтверджують думку про більш глибокі зміни СО верхніх відділів ШКТ на фоні ЦД 2 типу й ендоскопічні знахідки у вигляді виразок шлунку, що виявляються за умови супутнього ЦД 2 типу майже у 5 разів частіше, ніж у пацієнтів з ЦД 1 типу ($RR=4,40$, $95\%CI$ 0,53-36,23; $p>0,05$), однак підтвердження отриманих даних потребує вивчення на більшій вибірці хворих. Поряд з цим, на фоні ЦД 1 типу

переважають явища застійної гастропатії (RR=3,48, 95%CI 0,74,-16,39; p>0,05), що, перш за все, можуть бути пов'язані із порушенням кровопостачання СОШ, її набряком, змінами моторики, у тому числі гастростазом [28, 85, 271]. Дисмоторні зміни у вигляді дуодено-гастрального рефлюксу та гастростазу переважають серед пацієнтів з ЦД 1 типу у порівнянні з хворими на ЦД 2 типу (табл. 3.3).

Табл. 3.3

Ендоскопічні зміни ГДЗ у хворих на ЦД у залежності від його типу, n (%)

Симптоми	Хворі на ЦД 1 типу (n=43)	Хворі на ЦД 2 типу (n=50)
ГЕРХ	16 (37,2%)	17 (34,0%)
• неерозивна	5 (11,6%)	6 (12,0%)
• ст. А	11 (25,6%)	9 (18,0%)
• ст. В	0 (0%)	2 (4,0%)
Гастропатія	40 (93,0%)	45 (90,0%)
• еритематозна	28 (65,0%)	30 (60,0%)
• ерозивна	6 (14,0%)	13 (26,0%)
• застійна	6 (14,0%)	2 (4,0%)
Дуоденопатія	26 (60,5%)	25 (50,0%)
• еритематозна	18 (41,9%)	15 (30,0%)
• ерозивна	3 (7,0%)	7 (14,0%)
• застійна	5 (11,6%)	3 (6,0%)
Виразкова хвороба шлунку	0 (0%)	5 (10%)
Виразкова хвороба ДПК	6 (13,9%)	9 (18,0%)
Дуодено-гастральний рефлюкс	1 (2,3%)	0 (0%)
Ознаки гастростазу	3 (7%)	1 (2,0%)

У ході подальшої діагностики, у 24 (48,0%) хворих на ЦД 2 типу і 8 (18,6%) пацієнтів із ЦД 1 типу було гістологічно верифіковано діагноз ХГ. Тобто ЦД 2

типу призводить до зростання ризику виникнення уражень СОШ запального генезу (RR=2,58, 95%CI 1,29-5,36; $p<0,05$).

Відомо, що одним із провідних ушкоджуючих факторів СОШ є вплив соляної кислоти, тобто гіперацидні стани [11]. Проте, у хворих на ЦД 1 типу ураження ГДЗ поєднуються переважно із нормоацидним станом шлунку (RR=1,62, 95%CI 0,96-2,74; $p>0,05$), тоді як на фоні ЦД 2 типу переважає базальна гіпоацидність (RR=1,37, 95%CI 0,83-2,26; $p>0,05$) (табл. 3.4).

Табл. 3.4

Показники кислотності у хворих на ЦД у залежності від його типу, n (%)

Базальна рН	Хворі на ЦД 1 типу (n=43)	Хворі на ЦД 2 типу (n=50)
Гіпоацидність (рН\geq2,1)	15 (34,9%)	24 (48,0%)
Нормоацидність (рН 2,0-1,6)	21 (48,8%)	15 (30,0%)
Гіперацидність (рН\leq1,5)	7 (16,3%)	11 (22,0%)

Таким чином, незважаючи на переважання безбольового перебігу гастроінтестинальної патології у хворих на ЦД 2 типу, у них достовірно частіше діагностується ХГ, що має важливе клінічне значення для своєчасної діагностики та лікування кислотозалежної патології шлунку.

Список власних публікацій за результатами, які наведені в даному розділі:

1. Радіонова Т.О. Особливості перебігу захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2017;17(4): 207–210. [272]

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ТА ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

4.1. Характер клінічного перебігу хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу

Метою написання даного підрозділу дисертаційної роботи було визначення клінічних особливостей перебігу ХГ у хворих із супутнім ЦД 2 типу з урахуванням їх НР-статусу та наявності СНБР, що може впливати на характер скарг пацієнтів.

Дослідження проводилось за участі 172 хворих із морфологічно верифікованим діагнозом ХГ. У залежності від наявності ЦД 2 типу та інфікування НР, пацієнти були розподілені на 4 групи: I (n=71) – пацієнти з НР-позитивним ХГ та супутнім ЦД 2 типу; II (n=21) – пацієнти з НР-негативним ХГ та супутнім ЦД 2 типу; III (n=48) – пацієнти з НР-позитивним ХГ без супутнього ЦД 2 типу; IV (n=32) – пацієнти з НР-негативним ХГ без супутнього ЦД 2 типу. З метою встановлення ролі ЦД 2 типу у формуванні симптомів ураження СО верхніх відділів ШКТ виконано порівняння клінічної картини між хворими I і II з III та IV груп.

У розподілі клінічної симптоматики найбільшу увагу привернув абдомінальний біль, що виказували 70 (87,5%) хворих, тобто більшість пацієнтів з ХГ без ознак порушення вуглеводного обміну та лише 38 (41,3%) хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу (табл. 4.1). Тобто наявність ЦД 2 типу у хворих на ХГ підвищує ризик безбольового перебігу ХГ (RR=4,70, 95%CI 2,57-8,60; p<0,05), що має принципово важливе значення для клініцистів та потребує більшої уваги до пацієнтів із ЦД 2 типу із диспепсичним синдромом, навіть за відсутності абдомінального болю. Так, пацієнти з ХГ та супутнім ЦД 2 типу більш часто, у порівнянні з хворими на ХГ без супутнього ЦД виказують наступні скарги:

здуття живота 54 (58,7%) проти 32 (40,0%), відчуття раннього насичення після їжі 44 (47,8%) проти 12 (15,0%), печію 37 (40,2%) проти 24 (30,0%), нудоту 62 (67,4%) проти 42 (52,5%), блювання 6 (6,5%) проти 1 (1,5%), відчуття переповнення шлунку після їжі 46 (50,0%) проти 9 (11,3%), діарею 22 (23,9%) проти 8 (10%) хворих відповідно. Однак, скарги на відрижку повітрям частіше виказували пацієнти без супутнього ЦД 2 типу (34 (42,5%) проти 22 (23,9%)). Усі дані із статистичними показниками наведені у табл. 4.1, відповідно до якої наявність ЦД 2 типу у хворих на ХГ статистично достовірно підвищує ризик виникнення здуття живота, відчуття раннього насичення під час їжі, нудоти, відчуття переповнення шлунку після їжі, а також діареї, що може бути пов'язано із дисмоторними змінами органів ШКТ.

Табл. 4.1

Спектр гастроінтестинальних симптомів у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу та без нього, n (%)

Характер скарг	I та II групи (n=92)	III та IV групи (n=80)	ЦД 2 типу як фактор ризику RR (95%CI)	(p)
Печія	37 (40,2%)	24 (30,0%)	1,34 (0,88-2,04)	>0,05
Відрижка	22 (23,9%)	34 (42,5%)	0,56 (0,36-0,89)	<0,05
Нудота	62 (67,4%)	42 (52,5%)	1,28 (1,00-1,65)	<0,05
Блювання	6 (6,5%)	1 (1,5%)	5,22 (0,64-42,43)	>0,05
Епігастральний біль	38 (41,3%)	70 (87,5%)	0,47 (0,37-0,61)	<0,05
Безбольовий перебіг	54 (58,7%)	10 (12,5%)	4,70 (2,57-8,60)	<0,05
Переповнення шлунку	46 (50,0%)	9 (11,3%)	4,44 (2,32-8,50)	<0,05
Раннє насичення	44 (47,8%)	12 (15,0%)	3,19 (1,82-5,60)	<0,05
Здуття живота	54 (58,7%)	32 (40,0%)	1,47 (1,07-2,02)	<0,05
Закрепи	10 (10,9%)	11 (13,4%)	0,79 (0,35-1,76)	>0,05
Діарея	22 (23,9%)	8 (10%)	2,39 (1,13-5,07)	<0,05

Враховуючи думку ряду дослідників, що ураження органів ШКТ тісно пов'язані із таким ускладненням, як ДН [8, 13, 202, 269, 273], ми проаналізували чи залежить клінічна картина ХГ на фоні ЦД 2 типу від даного ускладнення. У обстежених хворих на ЦД 2 типу не було верифікованого діагнозу автономної нейропатії, проте у 38 (41,3%) із 92 хворих встановлено периферичну полінейропатію, серед яких 28 (73,7%) осіб не мали скарг на абдомінальний біль. Таким чином, наявність периферичної ДН не залежно від ступеню її тяжкості, виявилось фактором ризику безбольового перебігу ХГ у хворих на ЦД 2 типу (RR=1,53, 95% CI 1,10-2,14; p<0,05).

Встановлено, що НР є причиною ХГ у 71 (77,2%) із 92 пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу, та 48 (60,0%) із 80 хворих на ХГ без ЦД. Наявність ЦД 2 типу підвищує ризик виникнення НР-асоційованого ХГ (RR=1,29, 95%CI 1,04-1,59; p<0,05) (табл. 4.2).

Враховуючи, що НР може бути пов'язаним із змінами мікробіотичного пейзажу ШКТ [183, 274], нами було проаналізовано частоту виникнення СНБР, що може впливати на характер клінічних проявів у хворих на ХГ [191]. Так, за результатами ДВТ з глюкозою, СНБР був виявлений у 65 (70,7%) із 92 хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу I та II груп, а також 33 (41,3%) із 80 пацієнтів з ХГ без ознак порушення вуглеводного обміну III та IV клінічних груп. Виявлено, що ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку не лише НР-асоційованого ХГ, але й СНБР (RR=1,71, 95% CI 1,28-2,30; p<0,05) (табл. 4.2).

Табл. 4.2

Частота інфікування НР та виявлення СНБР у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу та без нього, n (%)

Характеристика	I та II групи (n=92)	III та IV групи (n=80)	ЦД 2 типу як фактор ризику RR (95%CI)	(p)
Інфікування НР	71 (77%)	48 (60%)	1,29 (1,04-1,59)	<0,05
Наявність СНБР	65 (70,7%)	33 (41,3%)	1,71 (1,28-2,30)	<0,05

Іншим актуальним питанням стала наявність асоціації між НР та СНБР як прояву дисбіозу. Проаналізувавши розподіл СНБР у групах у залежності від НР-статусу пацієнтів, було встановлено, що СНБР зустрічався у 55 (77,5%) хворих I групи, а також у 10 (47,6%) хворих II групи. Тобто, у хворих I групи з НР-асоційованим ХГ на фоні ЦД 2 типу СНБР зустрічався у 1,6 рази частіше, ніж у пацієнтів II групи. Наявність інфекції НР у хворих на ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку СНБР (RR=1,63, 95%CI 1,02-2,59; $p<0,05$). У хворих на НР-асоційований ХГ без супутнього ЦД 2 типу спостерігалась зворотна динаміка: СНБР у хворих III групи був діагностований у 19 (39,6%) хворих III групи та 14 (43,8%) пацієнтів IV групи, тобто у 1,1 рази рідше (RR=0,91, 95%CI 0,54-1,53; $p>0,05$). Таким чином, наявність НР у хворих на ХГ та супутній ЦД 2 типу супроводжується зростанням випадків СНБР.

Відповідно до мети даної частини дослідження, ми проаналізували яким чином інфекція НР та СНБР у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу впливає на спектр клінічної симптоматики з боку верхніх відділів ШКТ. Встановлено, що хворі на НР-позитивний ХГ на фоні ЦД 2 типу частіше виказують скарги на епігастральний біль, здуття живота, печію, нудоту, відчуття переповнення шлунку після їжі та закрепи, ніж пацієнти з НР-негативним ХГ та ЦД 2 типу (табл. 4.3). При цьому, незважаючи на те, що ЦД 2 типу є фактором ризику виникнення безбольового ХГ, саме наявність НР інфекції є фактором ризику розвитку епігастрального болю у даної категорії хворих (RR=2,51, 95%CI 1,01-6,27; $p<0,05$) [275]. Поряд з цим наявність НР-інфекції у хворих на ХГ з супутнім ЦД 2 типу є фактором ризику й виникнення здуття живота (RR=1,99, 95%CI 1,06-3,72; $p<0,05$). У хворих III групи подібної тенденції щодо асоціації больового синдрому та здуття живота з НР-статусом не спостерігалось.

Хворі на ХГ з супутнім ЦД 2 типу, у яких був діагностований СНБР частіше, ніж ті, у кого СНБР був відсутній, виказували скарги на відрижку повітрям, здуття живота та нудоту. Встановлено, що СНБР у хворих на ХГ та ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку здуття живота (RR=3,27, 95%CI 1,48-7,20; $p<0,05$) та нудоти (RR=1,96, 95%CI 1,16-3,32; $p<0,05$).

Табл. 4.3

Розподіл гастроінтестинальних симптомів у хворих на ХГ у залежності від інфікування НР та наявності супутнього ЦД 2 типу, n (%)

Скарги	I група (n=71)	II група (n=21)	III група (n=48)	IV група (n=32)
Печія	29 (40,9%)	8 (38,1%)	14 (29,2%)	10 (31,3%)
Відрижка	17 (23,9%)	5 (23,8%)	20 (41,7%)	14 (43,8%)
Нудота	51 (71,8%)	11 (52,4%)	26 (54,2%)	16 (50,0%)
Блювання	4 (5,6%)	2 (9,5%)	1 (2,1%)	0 (0%)
Епігастральний біль	34 (47,9%)	4 (19,0%)	42 (87,5%)	28 (87,5%)
Переповнення шлунку	37 (52,1%)	9 (42,9%)	5 (10,4%)	4 (12,5%)
Раннє насичення	27 (38,0%)	17 (80,9%)	7 (14,6%)	5 (15,6%)
Здуття живота	47 (66,2%)	7 (33,3%)	19 (39,6%)	13 (40,6%)
Закрепи	9 (12,7%)	1 (4,8%)	6 (12,5%)	5 (15,6%)
Діарея	6 (8,5%)	16 (76,2%)	5 (10,4%)	9 (9,4%)

Таким чином, наявність ЦД 2 типу у хворих на ХГ є фактором ризику безбольового перебігу захворювання, хоча й не виключає його, а спектр скарг з боку верхніх відділів ШКТ значною мірою визначається персистенцією НР та СНБР, що підтверджується наступними клінічними випадками:

Клінічний випадок 1. Хворий М., 1963 року народження знаходився на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні КП «Обласна клінічна лікарня відновного лікування та діагностики» з 19.10.17 по 27.10.17 з діагнозом: хронічний гастрит, асоційований з НР, зі зниженою кислотоутворюючою функцією шлунку, фаза загострення. Цукровий діабет 2 типу, середньої важкості, період компенсації вуглеводного обміну.

Скарги при поступленні на епігастральний біль «ріжучого» характеру, що виникає через 30 хвилин після прийому їжі, що купіюється прийомом спазмолітиків, здуття живота, відчуття переповнення шлунку після їжі.

Анамнез захворювання. Вважає себе хворим близько 9 років, коли вперше почав відмічати відчуття переповнення шлунку після прийому їжі. За медичною допомогою не звертався, дискомфорт у шлунку усував прийомом їжі малими порціями. З 2016 року відмітив появу ріжучих болей в епігастрії, був обстежений, встановлено діагноз ХГ. Приймав омепразол 20 мг 2 рази на день, пріфінію бромід 5 мг 2 рази на день. Із того часу періодично лікується амбулаторно та стаціонарно. Погіршення стану відмічає останні два тижні, коли почастишали епізоди епігастрального болю за грудиною. Приймав оmez, альмагель, що приносило лише тимчасове полегшення.

Анамнез життя. Хворіє на ЦД 2 типу з 2006 року. З метою корекції вуглеводного обміну приймає метформін 500 мг 2 рази на день. Протягом останніх 6 місяців доза та кратність прийому метформіну не змінювалась. Спадковість не обтяжена. Шкідливих звичок не має.

Об'єктивно. Загальний стан задовільний. Свідомість ясна. Висипів на шкірі немає. Видимі слизові блідо-рожеві. Набряків немає. Підшкірно-жирова клітковина розвинута помірно (ІМТ – 23,6 кг/м², вага 80 кг, зріст 184 см).

Дихання вільне, через ніс. Частота дихальних рухів 17 за хвилину. Перкуторно над легеньми ясний легеневий звук. При аускультатії дихання везикулярне. Пульс 67 за хвилину, ритмічний. Межі серцевої тупості без відхилень від норми. Тони серця звучні, серцева діяльність ритмічна. Артеріальний тиск 120/85 мм. рт. ст. Язик вологий, обкладений білим нальотом на корені. Живіт при пальпації м'який, болючий в епігастрії. Розмір печінки за Курловим 9×8×7 см. Край печінки безболісний. Селезінка не пальпується. Симптом постукування негативний з обох сторін. Щитовидна залоза не пальпується.

Результати обстежень.

Загальний аналіз крові (20.10.17): еритроцити – $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$, НЬ – 153 г/л, лейкоцити – $6,4 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 7 мм/год, тромбоцити – $256 \times 10^9/\text{л}$, еозинофіли – 2%, паличкоядерні – 3%, сегментоядерні – 65%, лімфоцити – 25%, моноцити – 5%.

Загальний аналіз сечі (20.10.17): світло-жовта, прозора, реакція – нейтральна, питома вага – 1010, еритроцити – 0, лейкоцити – 1 – 2 в полі зору, епітелій – поодинокий, білок – не виявлений, цукор – не виявлено.

Біохімічний аналіз крові (20.10.17): загальний білок – 89 г/л, креатинін – 86 мкмоль/л, сечовина – 5,5 ммоль/л, АЛТ – 32 Од/л, АСТ – 30 Од/л, білірубін – 8,15 мкмоль/л, ЛФ – 47 Од/л, холестерин – 5,7 ммоль/л.

Глікемічний профіль (20.10.17): рівень глюкози крові натще – 4,2 ммоль/л, HbA1c – 5,4%.

Додаткові біохімічні показники (19.10.17): gNOS – 1,017 мкмоль/г×хв (сNOS – 0,022 мкмоль/г×хв; iNOS – 0,995 мкмоль/г×хв), рівень нітритів – 20,064 мкмоль/л, каталаза – 2,904 УО/л, ОМБ – 0,779 УО/мг, фукоза – 2,48 ммоль/л, NANA – 7,55 ммоль/л, МСМ – 0,89 УО.

УЗД органів черевної порожнини (23.10.17): патологічних змін візуалізованих органів не виявлено.

ДВТ з глюкозою (19.10.17): негативний.

Якість життя за показниками SF-36 (19.10.17): фізичне здоров'я – 54 бали, психічне здоров'я – 51 бал.

ЕГДС (20.10.17): еритематозна гастропатія, рН – 2,5.

Морфологічне заключення (29.10.17): неатрофічний ХГ, активна фаза.

Таким чином, у пацієнта з ХГ на фоні ЦД 2 типу за умови інфекції НР спостерігається типовий перебіг ХГ з епігастральним больовим синдромом.

Клінічний випадок 2. Хворий К., 1959 року народження знаходився на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні КП «Обласна клінічна лікарня відновного лікування та діагностики» з 21.02.18 по 28.02.18 з діагнозом: хронічний гастрит, неасоційований з НР, зі зниженою кислотоутворюючою функцією шлунку, фаза загострення. Цукровий діабет 2 типу, середньої важкості,

період компенсації вуглеводного обміну. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок II ст. Діабетична енцефалонейропатія I ст. із церебральною та периферичною вегетативною дисфункцією. Діабетична ангіопатія сітківки обох очей, препроліферативна форма

Скарги при поступленні на виражене здуття живота, відрижку повітрям та нудоту, що посилюється через 30-40 хв. після вживання їжі та не супроводжується блюванням.

Анамнез захворювання. Вважає себе хворим близько 12 років, коли вперше почав відмічати відчуття переповнення шлунку після прийому їжі. За медичною допомогою не звертався. З часом дискомфорт зник самостійно без вживання будь-яких лікарських засобів. Протягом останнього року відмітив появу нудоти після їжі, вираженого метеоризму та відрижки повітрям. Приймав панкреатин 8 000 ОД 3 рази на день після їжі, симетикон 40 мг, прийом яких дещо усував зазначені симптоми. У зв'язку з наростанням вираженості нудоти звернувся за медичною допомогою для обстеження та лікування.

Анамнез життя. Перенесені інфекційні захворювання заперечує. Хворіє на ЦД 2 типу з 1998 року. З метою контролю глікемії приймає метформін 500 мг вранці, гліклазид 80 мг ввечері. Протягом останніх 6 місяців доза та кратність прийому ПЦЗП не змінювалась. Спадковість не обтяжена. Шкідливих звичок не має.

Об'єктивно. Загальний стан задовільний. Свідомість ясна. Висипів на шкірі немає. Видимі слизові блідо-рожеві. Набряків немає. Підшкірно-жирова клітковина розвинута надмірно (ІМТ – 26,9 кг/м², вага 94 кг, зріст 187 см).

Дихання вільне, через ніс. Частота дихальних рухів 18 за хвилину. Перкуторно над легенями ясний легеневий звук. При аускультатії дихання везикулярне. Пульс 71 за хвилину, ритмічний. Межі серцевої тупості без відхилень від норми. Тони серця звучні, серцева діяльність ритмічна. Артеріальний тиск 125/80 мм. рт. ст. Язик вологий, обкладений білим нальотом на корені. Живіт при пальпації м'який, чутливий в епігастрії. Розмір печінки за Курловим 9×8×7 см. Край печінки безболісний. Селезінка не пальпується.

Симптом постукування негативний з обох сторін. Щитовидна залоза не пальпується.

Результати обстежень.

Загальний аналіз крові (22.02.18): еритроцити – $4,72 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb – 144 г/л, лейкоцити – $4,8 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 4 мм/год, тромбоцити – $237 \times 10^9/\text{л}$, базофіли – 2%, еозинофіли – 2%, паличкоядерні – 2%, сегментоядерні – 53%, лімфоцити – 31%, моноцити – 10%.

Загальний аналіз сечі (22.02.18): жовта, прозора, реакція – слабо-кисла, питома вага – 1015, еритроцити – 0, лейкоцити – 3-5 в полі зору, епітелій – поодинокий, білок – не виявлений, цукор – не виявлено.

Біохімічний аналіз крові (22.02.18): загальний білок – 71 г/л, креатинін – 65 мкмоль/л, сечовина – 3,6 ммоль/л, АЛТ – 23 Од/л, АСТ – 31 Од/л, білірубін – 9,4 мкмоль/л, ЛФ – 64 Од/л, холестерин – 7,7 ммоль/л.

Глікемічний профіль (22.02.18): рівень глюкози крові натще – 5,7 ммоль/л, HbA1c – 6,2%.

Додаткові біохімічні показники (23.02.18): gNOS – 0,720 мкмоль/г×хв (сNOS – 0,021 мкмоль/г×хв; iNOS – 0,699 мкмоль/г×хв), рівень нітритів – 12,104 мкмоль/л, каталаза – 2,697 УО/л, ОМБ – 0,659 УО/мг, фукоза – 2,19 ммоль/л, NANA – 6,9 ммоль/л, МСМ – 0,66 УО.

УЗД органів черевної порожнини (26.02.18): патологічних змін візуалізованих органів не виявлено.

ДВТ з глюкозою (22.02.18): позитивний (виявлено СНБР).

Якість життя за показниками SF-36 (22.02.18): фізичне здоров'я – 37 балів, психічне здоров'я – 21 бал.

ЕГДС (23.02.18): ерозивна гастропатія (одна ерозія в антральному відділі шлунку діаметром до 0,1 мм), рН – 3,0.

Морфологічне заключення (05.03.18): неатрофічний ХГ, активна фаза.

Таким чином, у хворого з НР-негативним статусом ХГ супроводжується відсутністю больового синдрому, що також може пояснюватись наявністю

супутньої полінейропатії, та переважанням диспепсичних проявів, вірогідно пов'язаних із СНБР.

Дані клінічні випадки ілюструють не лише особливості клінічного перебігу ХГ у хворих на ЦД 2 типу у залежності від наявності у них інфекції НР та СНБР, але й зрушення у антиоксидантній та NO-системах, що відповідно до даних інших дослідників, може асоціюватись як з наявністю супутнього ЦД 2 типу [32, 34, 41, 89], так і персистенцією НР [36, 42, 111], а також надмірним бактеріальним ростом [92]. Варто відмітити й суттєве зниження показників стану психічного здоров'я хворих, що характерно для пацієнтів із коморбідною патологією, яка включає ЦД 2 типу та потребує особливої уваги клініцистів [141, 144, 148].

4.2. Ендоскопічні та морфологічні характеристики слизової оболонки шлунку хворих на хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у залежності від інфікування *Helicobacter pylori*

Ендоскопічні заключення усіх 172 обстежених пацієнтів містили висновки про наявність еритематозної – у 128 (74,4%) випадках, чи ерозивної гастропатії – у 44 (25,6%) осіб. У 1 (0,8%) пацієнта з ЦД 2 типу виявлено фітобестоар, а у 8 (4,7%) – ендоскопічні ознаки гастростазу, що опосередковано свідчить про виражене зниження моторної функції шлунку у хворих на ХГ на фоні ЦД 2 типу. У пацієнтів III та IV груп подібних змін встановлено не було.

Ерозивна форма гастропатії спостерігалась найчастіше у хворих III групи (табл. 4.4), що не мали супутнього ЦД 2 типу, але були інфіковані НР. Водночас відсоток хворих на ЦД 2 типу, у яких було виявлено поодинокі ерозії шлунку, був у 2,7 рази більшим серед осіб із позитивним НР-статусом I групи у порівнянні з пацієнтами II групи.

Таким чином, інфекція НР є фактором ризику розвитку більш глибоких уражень СОШ на фоні ХГ за умови наявності у хворих супутнього ЦД 2 типу (RR=3,99, 95% CI 1,03-15,42; p<0,05). У хворих на ХГ без супутнього ЦД 2 типу

подібної залежності виявлено не було (RR=1,62, 95% CI 0,76-3,46; $p>0,05$). Тобто поєднання НР-інфекції та ЦД 2 типу у хворих на ХГ може призводити до більш тяжкого перебігу ХГ із формуванням ерозивних змін СОШ.

Табл. 4.4

Ендоскопічні характеристики СОШ у хворих на ХГ у залежності від асоціації з НР та наявності супутнього ЦД 2 типу, n (%)

Клінічні групи хворих	Еритематозна гастропатія	Ерозивна гастропатія
I (n=71)	44 (62,0%)	27 (38,0%)
II (n=21)	19 (90,5%)	2 (9,5%)
III (n=48)	31 (64,6%)	17 (35,4%)
IV (n=32)	25 (78,1%)	7 (21,9%)

Варто зазначити, що у хворих I та II груп, які мали супутній ЦД 2 типу на фоні ХГ, спостерігалось переважання гіпоацидного стану шлункового вмісту, не залежно від інфікування НР, тоді як серед пацієнтів III та IV груп ендоскопічна картина суттєво відрізнялася і залежала від наявності НР: у хворих III групи переважала $pH \geq 2,1$, а у пацієнтів IV групи – $pH \leq 1,5$ (табл. 4.5).

Табл. 4.5

Стан кислотності шлунку за даними одномоментної рН-метрії у хворих на ХГ у залежності від інфікування НР та наявності супутнього ЦД 2 типу, n (%)

Клінічні групи хворих	Гіпоацидність (pH \geq 2,1)	Нормоацидність (pH 2,0-1,6)	Гіперацидність (pH \leq 1,5)
I (n=71)	44 (61,9%)	20 (28,2%)	7 (9,9%)
II (n=21)	13 (62,0%)	4 (19,0%)	4 (19,0%)
III (n=48)	23 (47,9%)	15 (31,3%)	10 (20,8%)
IV (n=32)	8 (25,0%)	7 (21,9%)	17 (53,1%)

Наявність ЦД 2 типу у хворих на ХГ є фактором ризику зниженої кислотності шлунку (RR=1,60, 95% CI 1,16-2,20; $p<0,05$). Інфікування НР більш вірогідне на фоні зниженої кислотності шлунку у хворих III групи (RR=1,45, 95% CI 1,03-2,05; $p<0,05$), але не I (RR=1,00, 95% CI 0,80-1,26; $p>0,05$). Отримані дані свідчать про те, що у формуванні «кислотозалежної» патології шлунку на фоні ЦД 2 типу провідну роль відіграє не агресивний вплив соляної кислоти на СОШ, а інші механізми, що вірогідно пов'язані із перебігом ЦД 2 типу.

Під час детального мікроскопічного дослідження, у біоптатах СОШ антрального відділу шлунку хворих на НР-негативний ХГ без супутнього ЦД IV групи визначались найменш виражені патологічні зміни. Так, чітко визначались усі структурні елементи, а саме одношаровий стовпчатий епітелій, власна та м'язова пластинки, підслизова основа. При цьому клітини епітелію, що вкривали СО характеризувались витягнутою формою зі значним переважанням вертикального розміру над поперечним. Зрідка зустрічались дещо сплюснені епітеліоцити, форма яких наближалась до кубічної. На поверхні епітелію практично постійно візуалізувався тонкий шар слизу, що мав вигляд гомогенної еозинофільної субстанції з небагаточисленними клітинними елементами, серед яких визначались як некротизовані епітеліоцити, так і поодинокі клітини лімфо-плазмоцитарного ряду. Загалом, поверхневий рельєф СОШ на мікропрепаратах мав хвилеподібний вигляд за рахунок помірно виражених складок та шлункових ямок. За даними проведеного морфометричного дослідження середня глибина останніх складала $332,29\pm 6,78$ мкм (табл. 4.6).

У власній пластинці СО у значній кількості візуалізувались клітинні інфільтрати, що характеризувались дифузним, відносно рівномірним, розміщенням, переважно у верхніх та середніх відділах (рис.4.1). Серед клітинних елементів переважали лімфоцити та плазматичні клітини, дещо рідше зустрічались макрофаги, еозинофільні чи нейтрофільні лейкоцити.

Кровоносні мікросудини власної пластинки СО характеризувались нерівномірним кровонаповненням, при цьому венозні сегменти містили

надлишкову кількість формених елементів, тоді як в артеріальних судинах вони були відсутні (рис.4.1).

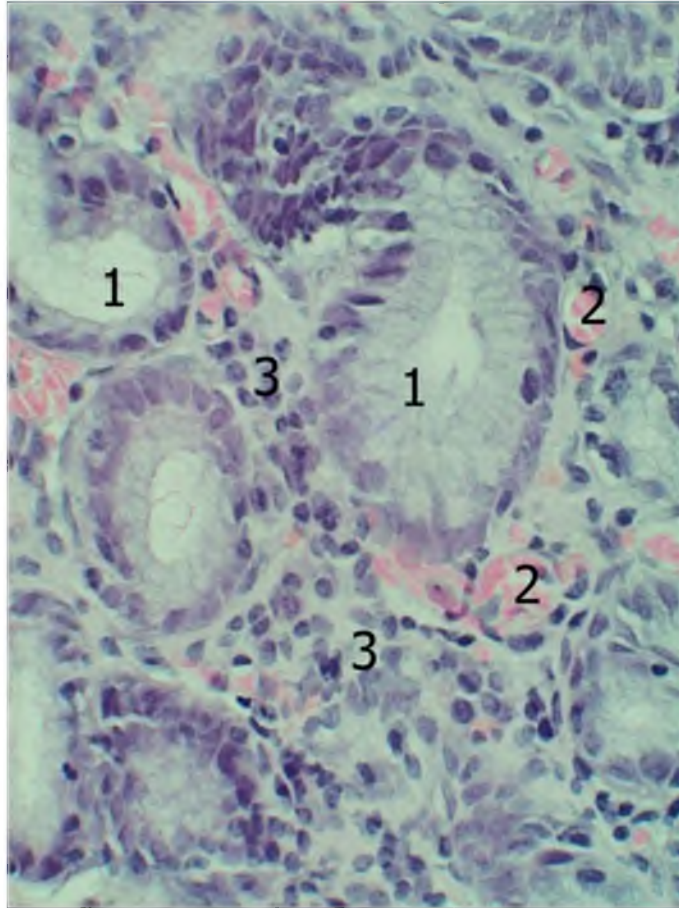


Рис. 4.1. СО антрального відділу шлунку хворої М., 47 років, на НР-негативний ХГ. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Об.40^x, ок. 10^x. 1 – шлункові ямки; 2 – венозні мікросудини з явищами повнокрів'я; 3 – запальна інфільтрація в поверхневих та середніх відділах власної пластинки СО.

У власній пластинці СО розташовані шлункові залози, структура яких не мала ніяких особливостей. Останні були розділені на окремі групові скупчення прошарками пухкої сполучної тканини, при цьому частка залозистої паренхіми складала $79,29 \pm 4,45\%$, а пухкої сполучної тканини – $20,71 \pm 3,45\%$. У цілому, середня товщина СОШ у хворих на НР-негативний ХГ склала $574,43 \pm 5,88$ мкм (табл. 4.6).

Табл. 4.6

Морфометричні характеристики СО антрального відділу шлунку хворих на ХГ у залежності від інфікування НР та наявності супутнього ЦД 2 типу, (M±m)

Клінічні групи	Глибина шлункових ямок, мкм	Товщина СО, мкм	Частка залозистої паренхіми, %	Частка сполучної паренхіми, %
I (n=20)	272,90±5,36 ¹	453,10±10,79 ¹	57,70±2,45 ¹	42,30±2,45 ¹
II (n=10)	313,00±9,10	479,00±16,53	67,60±2,65	32,40±2,65
III (n=20)	293,50±5,82	484,30±7,56	66,90±3,65	33,10±3,65
IV (n=10)	332,29±6,78	574,43±5,88	79,29±4,45	20,71±4,45

Примітки: ¹ - p<0,05 у порівнянні з хворими IV групи.

У порівнянні з попередньо описаною групою хворих на НР-негативний ХГ без супутнього ЦД 2 типу, у більшості пацієнтів на ХГ III групи з НР-позитивним статусом відзначається деяка згладженість рельєфу СО за рахунок сплюснення складок та зменшення глибини ямок, що за даними морфометричного дослідження становило у середньому 293,50±5,82 мкм і мало тенденцію до зменшення у порівнянні з хворими на ХГ із НР-негативним статусом IV групи (p>0,05 за t і W критеріями). При цьому краї ямок, як правило, мали нечіткі контури. У 2 (20%) випадках разом зі сплюсненням рельєфу СО мало місце формування витягнутих, пальцевидних структур, що нагадували будову ворсинок тонкої кишки (рис.4.2), у той час як у загальній популяції частота кишечної метаплазії зустрічається у 25% осіб [276]. Серед клітин поверхневого епітелію СО відмічалась більша кількість сплюснених епітеліоцитів, у порівнянні з IV групою, деякі з них характеризувались наявністю явищ коагуляції чи вакуолізації цитоплазми, каріопікнозу. Описані зміни свідчать про розвиток глибоких, виражених дистрофічних змін стовпчастих епітеліоцитів, що у

більшості випадків передують загибелі клітин. Підтвердженням даного факту є значне збільшення десквамованих епітеліоцитів у поверхневому шарі слизу.

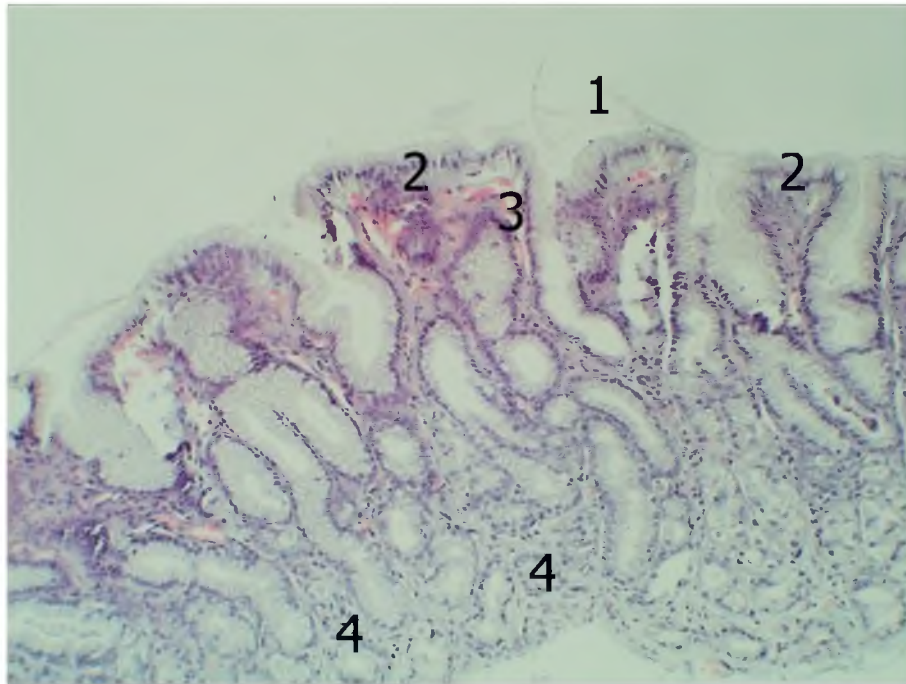


Рис. 4.2. СО антрального відділу шлунку хворого Ш., 59 років, на НР-позитивний ХГ. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. $10\times$, ок. $10\times$. 1 – поверхневий шар слизу; 2 – ворсинкоподібні структури; 3 – венозні судини з явищами повнокрів'я; 4 – шлункові залози.

У тих зразках СОШ, у яких визначались ворсинкоподібні структури, окрім типових для СОШ стовпчастих епітеліоцитів, періодично візуалізувались клітини з практично прозорою пінистою цитоплазмою, які розширялись в апікальному напрямку та мали базально розміщене ядро – бокалоподібні клітини чи бокалоподібні екзокриноцити (рис.4.3). Наявність цих клітин характерна для СО тонкої кишки, що разом з формуванням ворсинкоподібних структур свідчить про метапластичні зміни – перебудову СОШ за кишечним типом, що вірогідно розвинулась на фоні тривалого запального процесу в ній.

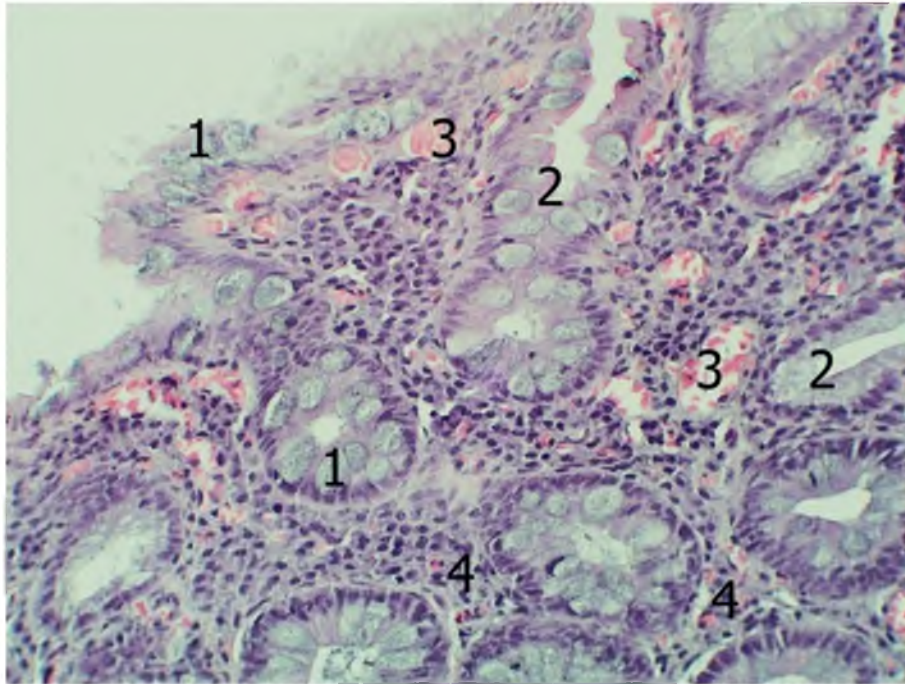


Рис. 4.3. СО антрального відділу шлунку хворого Д., 63 роки, на НР-позитивний ХГ. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.25^x, ок. 10^x. 1 – бокалоподібні клітини; 2 – шлункові ямки; 3 – венозні судини з явищами повнокрів'я.

Дещо відрізняється від IV групи і характер клітинної інфільтрації у власній пластинці СО хворих III групи. Так, разом із дифузно розміщеними запальними клітинними елементами, періодично зустрічаються вогнищеві їх скупчення зі збільшенням у них нейтрофільних лейкоцитів. У всіх випадках кількість останніх практично відповідала сумарній кількості плазматичних клітин та лімфоцитів. Описана морфологічна картина вказує на активацію хронічного запального процесу, що клінічно відповідало періоду загострення ХГ. Також слід відмітити наявність запальної інфільтрації у більш глибоких (базальних) відділах власної пластинки. Стан мікроциркуляторного русла практично не відрізнявся від описаної у попередній групі картини та характеризувався помірним повнокрів'ям венул та вен дрібного калібру з відносним запусінням дрібних артерій та артеріол. Підтвердженням більш активного запального процесу в СОШ хворих на ХГ, асоційований з інфекцією НР, є крайове стояння формених

елементів в обмінних мікросудинах та наявність зон підвищеної гідратації у навколосудинних просторах.

Помітні зміни спостерігаються також і в структурі залоз шлунку. Останні мають тенденцію до формування різних за розмірами груп, розділених сполучнотканинними прошарками. Відносна кількість секреторних залоз у власній пластинці СО за даними морфометрії склала $66,9 \pm 7,56\%$, а відсоток сполучної тканини – $33,1 \pm 3,65\%$. Тобто у хворих на ХГ, асоційований з НР, частка залозистої паренхіми має тенденцію до зменшення ($p > 0,05$ за t і W критеріями), а сполучної тканини – до збільшення у порівнянні з хворими на НР-негативний ХГ ($p > 0,05$ за t і W критеріями).

Середня товщина СО склала у середньому $484,3 \pm 7,56$ мкм та мала тенденцію до зменшення у порівнянні з IV групою, що вказує на наявність атрофічних змін СОШ на фоні персистенції НР, проте статистично значущої різниці між групами встановлено не було ($p > 0,05$ за t і W критеріями).

Під час вивчення біоптатів у хворих на НР-неасоційований ХГ із супутнім ЦД 2 типу II групи відмічається помірна згладженість рельєфу СО, незважаючи на НР-негативний статус. При цьому глибина шлункових ямок склала в середньому $313,00 \pm 9,10$ мкм та не відрізнялась від хворих на ХГ без супутнього ЦД IV групи ($p > 0,05$ за t і W критеріями). У той же час морфологічних змін, характерних для кишкової метаплазії, виявлено не було.

Деструктивні зміни в епітеліальному шарі були більш виражені у порівнянні з попередніми групами. Так, серед стовпчастих епітеліоцитів спостерігалась велика кількість клітин з дистрофічними змінами, а явища десквамації визначались не в поодиноких клітинах, а охоплювали цілі клітинні комплекси. У поверхневому шарі слизу в значній кількості визначались не лише десквамовані некротично змінені стовпчасті епітеліоцити, але й лімфоцити та лейкоцити (рис. 4.4).

Поверхневий шар слизу мав неоднакову товщину на всьому протязі, періодично зустрічалися ділянки, практично позбавлені слизового покриву.

У власній пластинці СО постійно визначалась клітинна інфільтрація, у якій переважали лімфоцити та плазматичні клітини, при цьому часто зустрічалися нейтрофільні лейкоцити та макрофаги, рідше – еозинофільні лейкоцити (рис. 4.4).

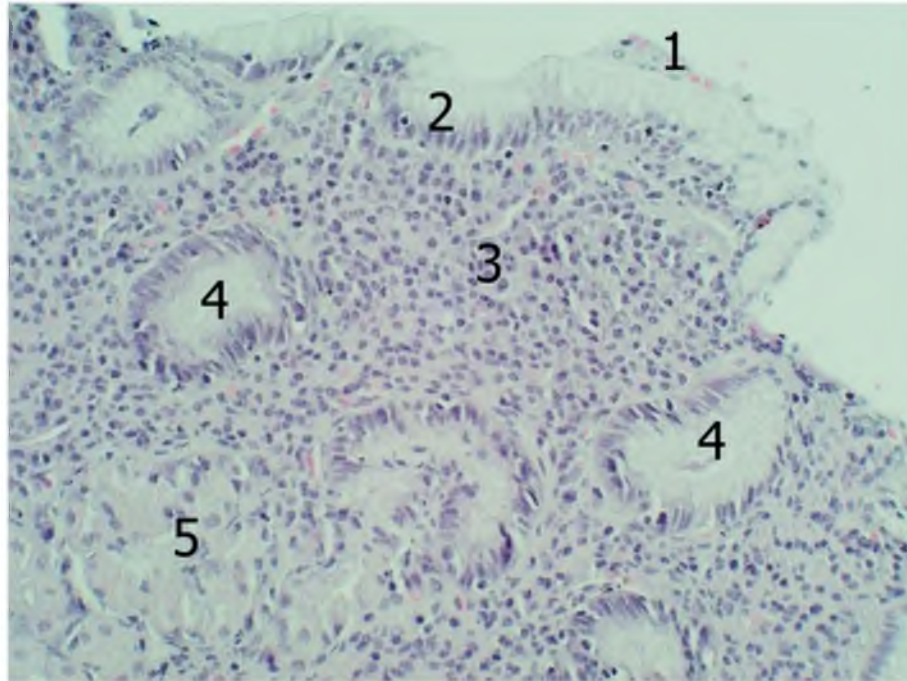


Рис. 4.4. СО антрального відділу шлунку хворого К., 39 років, на НР-негативний ХГ у поєднанні з ЦД 2 типу. Забарвлення гематоксилином та еозином. Об.10^x, ок. 10^x. 1 – поверхневий шар слизу; 2 – стовпчасти епітеліоцити; 3 – запальна інфільтрація у власній пластинці СО; 4 – шлункові ямки; 5 – залози шлунку.

Клітинна інфільтрація мала переважно дифузний характер і розповсюджувалась практично на всю товщину власної пластинки СО, значно рідше мали місце вогнищеві клітинні скупчення, у яких помітно збільшувалась відносна кількість нейтрофільних поліморфноядерних лейкоцитів (рис.4.4).

Помітні зміни спостерігались і у кровоносному мікроциркуляторному руслі власної пластинки СО. Так, практично у всіх артеріальних мікросудинах визначались явища запустіння, більшість великих артеріол і дрібних артерій характеризувались помітним звуженням просвіту за рахунок потовщення середньої оболонки. При цьому остання у ряді випадків мала гомогенну

еозинофільну структуру. Кровоносні мікросудини венозного типу характеризувались як явищами запустіння, так і вираженого їх повнокрів'я. Практично постійно навколо кровоносних судин визначались зони підвищеної гідратації, візуалізувались дрібновогнищеві крововиливи.

Шлункові залози характеризувались деформацією ацинусів, зміною тинкторіальних властивостей секреторних клітин. Практично у всіх мікропрепаратах шлунку залози були розділені прошарками сполучної тканини на неоднакові за розмірами дольчаті структури. Відносна кількість секреторних залоз при цьому склала $67,60 \pm 2,65\%$, а сполучної тканини – $32,40 \pm 2,65\%$. Остання мала деяку тенденцію до збільшення у порівнянні із хворими на ХГ, неасоційований з НР без супутнього ЦД 2 типу ($p > 0,05$ за t і W критеріями). Отримані дані свідчать про більш тривалий перебіг ХГ та розвиток більш глибоких змін СОШ на фоні значних порушень у мікроциркуляторному руслі хворих на НР-негативний ХГ та супутній ЦД 2 типу. При цьому середня товщина СОШ у даній групі мала тенденцію до зменшення порівняно з IV групою хворих та склала у середньому $479,00 \pm 16,53$ мкм ($p > 0,05$ за t і W критеріями).

У пацієнтів I групи з НР-асоційованим ХГ на фоні супутнього ЦД 2 типу спостерігались найбільш виражені зміни. Так, мало місце значне сплющення рельєфу СО за рахунок зменшення глибини шлункових ямок до $272,90 \pm 5,36$ мкм, що є найменшим показником серед усіх груп (табл. 4.6). Виявлено статистично достовірну різницю між показниками даної групи хворих та хворими IV групи, які мали НР-неасоційований ХГ без супутнього ЦД 2 типу, що вказує на різке погіршення параметрів СО у разі НР-асоційованого ХГ на фоні ЦД 2 типу. У порівнянні з іншими групами у даних хворих були також найбільш виражені деструктивні зміни у стовпчастому епітелії СО, що супроводжувались процесами десквамації як окремих некротично змінених клітин, так і цілих клітинних комплексів. Значна кількість епітеліоцитів мала характерні морфологічні ознаки дистрофічних змін, при цьому переважали явища гідропічної дистрофії, для якої характерна наявність у цитоплазмі епітеліальних клітин прозорих вакуолей різних розмірів. В окремих епітеліоцитах вакуолі

займали більшу частину цитоплазми, відтісняючи пікнотично змінене ядро на периферію клітин. Подібна морфологічна картина свідчила про розвиток термінальної стадії гідропічної дистрофії.

Поверхневий шар слизу також мав деякі особливості. Перш за все, відмічається неоднакова його товщина, як у різних пацієнтів, так і на різних ділянках СО у одному й тому ж спостереженні. Досить часто зустрічались ділянки СО вкриті відносно товстим шаром слизу, у якому візуалізувались описані раніше десквамовані епітеліоцити та клітинні елементи лімфо-плазмоцитарного ряду, а також зустрічались зони, на яких шар слизу був майже непомітним (рис.4.5).

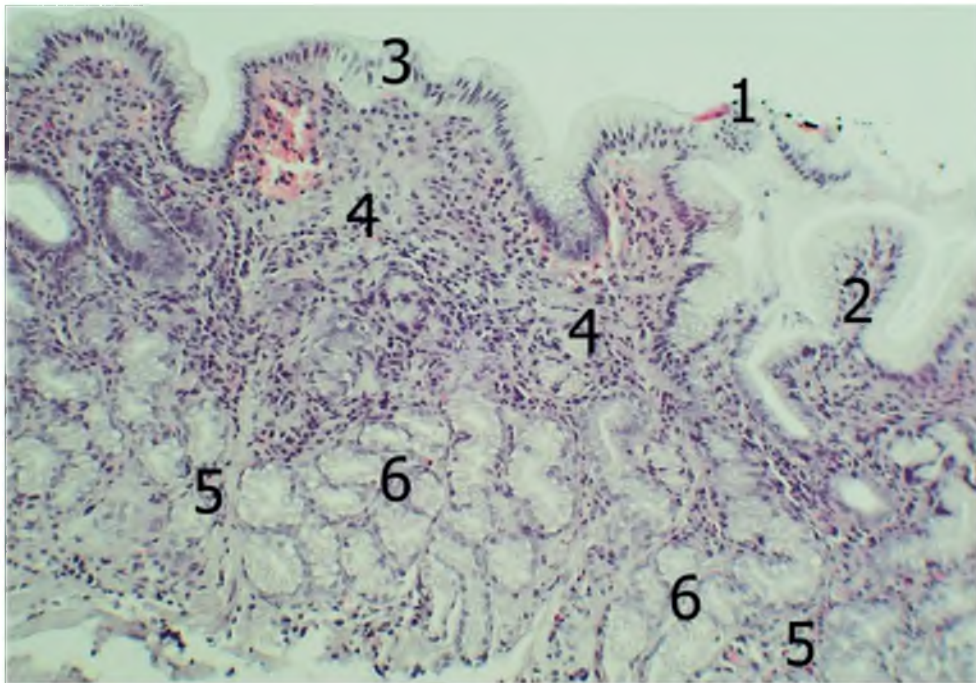


Рис. 4.5. СО антрального відділу шлунку хворої Б., 52 років, на НР-позитивний ХГ у поєднанні з ЦД 2 типу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.10^x, ок. 10^x. 1 – поверхневий шар слизу з десквамованими клітинними комплексами; 2 – ворсинкоподібні структури; 3 – стовпчасті епітеліоцити; 4 – запальна інфільтрація у власній пластинці СО; 5 – прошарки сполучної тканини; 6 – залози шлунку.

У 4 (40%) спостереженнях у СОШ визначалось формування ворсинкоподібних структур, а разом із наявністю бокаловидних клітин це

свідчить про розвиток кишечної метаплазії, що було описано вище (рис.4.5). Дані результати можуть вказувати на більш високий ризик розвитку передракових станів шлунку на фоні ЦД, що було описано у ряді інших робіт [113, 114], проте потребує подальшого вивчення у випадку ХГ із включенням більшої кількості пацієнтів.

У власній пластинці СОШ характерною була наявність значної кількості інфільтрату, що мав переважно дифузний, місцями – дрібновогнищевий характер та розповсюджувався практично на всю товщину власної пластинки. Склад описаних інфільтратів був досить поліморфним, у ньому поряд з лімфоцитами та плазматичними клітинами досить часто зустрічались нейтрофільні лейкоцити та макрофаги. Рідше відзначались поодинокі еозинофіли (рис.4.6).

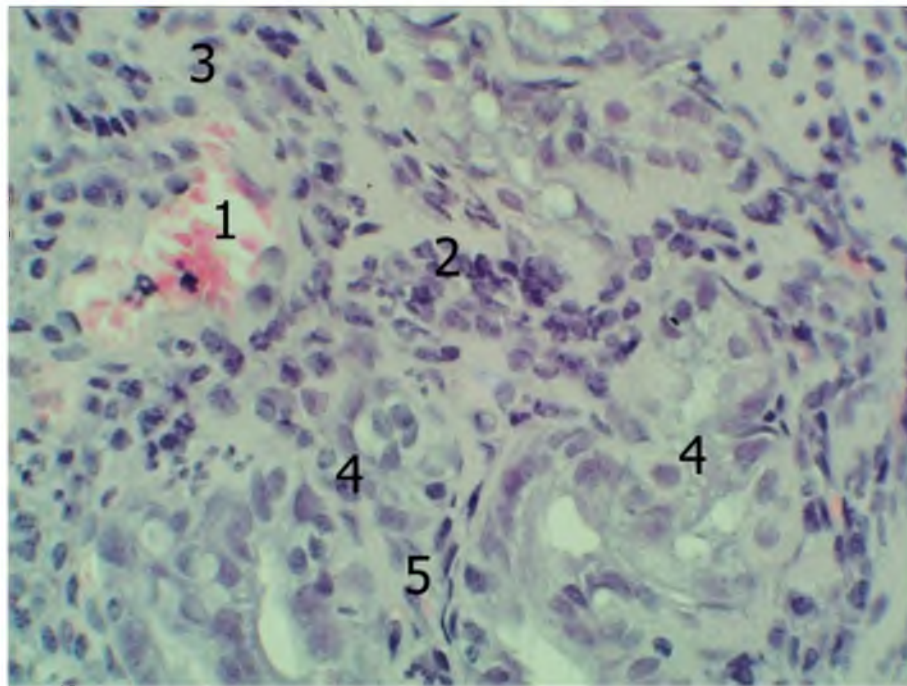


Рис. 4.6. СО антрального відділу шлунку хворого К., 54 років, на НР-позитивний ХГ у поєднанні з ЦД 2 типу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.25^x, ок. 10^x. 1 – венозна судина з явищами повнокрів'я; 2 – вогнищева запальна інфільтрація; 3 – дифузна запальна інфільтрація; 4 – залози шлунку; 5 – прошарки сполучної тканини.

У всіх досліджених зразках значна кількість нейтрофільних поліморфноядерних лейкоцитів у запальному інфільтраті дозволила

діагностувати активну фазу запального процесу. У 5 (50%) спостереженнях запальна інфільтрація була виражена помірно, проте при цьому відмічалось збільшення кількості клітин фібробластичного ряду, переважно зрілих фіброblastів, які, як відомо, продукують колаген. Вищезазначені морфологічні зміни можуть свідчити про розвиток склеротичного процесу у власній пластинці СО (рис.4.7).

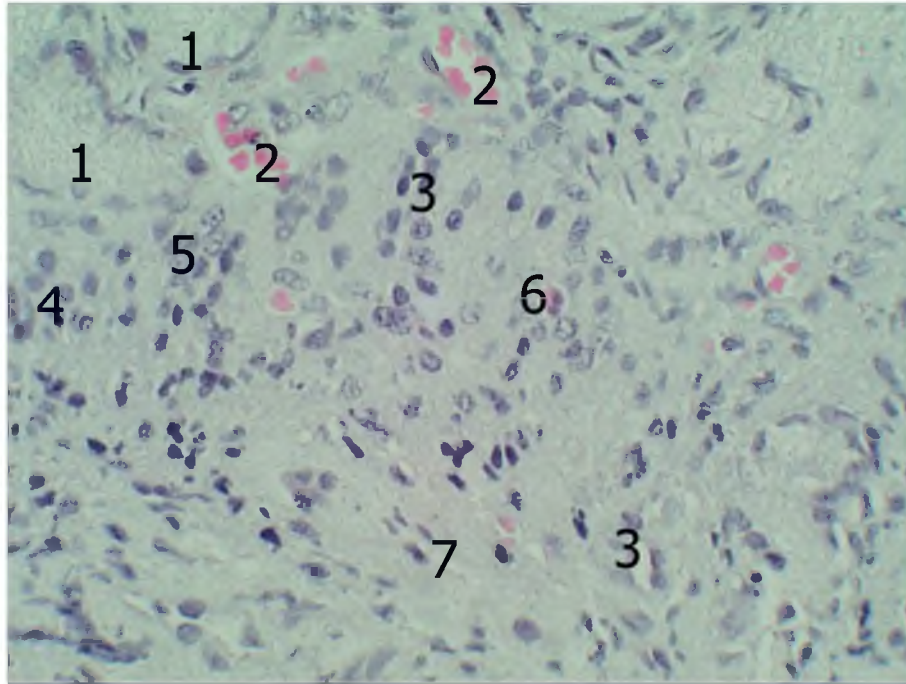


Рис. 4.7. СО антрального відділу шлунку хворої Ш., 53 років, на НР-позитивний ХГ у поєднанні з ЦД 2 типу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.25^x, ок. 10^x. 1 – шлункові ямки; 2 – венозні судини з явищами повнокрів'я; 3 – кровоносні мікросудини із звуженим просвітом та явищами малокрів'я; 4 – лімфоцити; 5 – плазматичні клітини; 6 – еозинофільний лейкоцит; 7 – фіброblastи.

Як і у попередньо описаній групі хворих на НР-негативний ХГ на фоні ЦД 2 типу, для кровоносних мікросудин характерне нерівномірне кровонаповнення судин, що супроводжувалось вираженим запуснінням артеріол та дрібних артерій, а також повнокрів'ям окремих венул. При цьому у артеріальних мікросудинах практично завжди визначалось звуження їх просвіту за рахунок

потовщення середньої оболонки, а також явища плазматичного просочення їх стінки. Відмічалась й наявність периваскулярного набряку (рис.4.7).

У залозах шлунку спостерігалась деформація ацинарних відділів, активне розростання сполучної тканини. Проведені морфометричні дослідження дозволили виявити помітні атрофічні зміни у залозистій паренхімі, відносна кількість котрої склала $57,70 \pm 2,45\%$, а сполучної тканини – $42,30 \pm 2,45\%$. Варто звернути увагу, що відсоток сполучної паренхіми у хворих на НР-асоційований ХГ на фоні ЦД 2 типу був у 2 рази більшим ($p < 0,05$ за t і W критеріями) у порівнянні з хворими на НР-негативний ХГ без супутнього ЦД 2 типу. Середня товщина СОШ у даній групі спостережень склала у середньому $453,10 \pm 10,79$ мкм та статистично достовірно у 1,3 рази відрізнялась від хворих IV групи ($p < 0,05$ за t і W критеріями).

Таким чином, у хворих на НР-асоційований ХГ I групи на фоні ЦД 2 типу спостерігались більш виражені ендоскопічні та морфологічні зміни СО, у порівнянні з пацієнтами інших груп.

4.3. Активність каталази, вміст окисно-модифікованих білків та молекул середньої маси у сироватці крові хворих на хронічний гастрит у залежності від інфікування *Helicobacter pylori* та наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Відомо, що у хворих на ЦД спостерігається дисбаланс у про- та антиоксидантній системах, що супроводжується розвитком оксидативного стресу та призводить до вільнорадикального окислення ліпідів та білків, які є основними структурними елементами клітин організму людини [32–34, 89, 90, 277].

У даному підрозділі описано зміни таких показників, як каталаза, що є ферментом антиоксидантного захисту [92, 93] та ОМБ – продуктів взаємодії вільних радикалів з білками, що призводить до зміни їх структури та супроводжується або утворенням білкових агрегатів за рахунок формування

дисульфідних зв'язків, або фрагментацією білків з їх розпадом на низькомолекулярні структури [277]. Додатково визначався вміст МСМ, які є низькомолекулярними пептидами, що володіють біологічною активністю. Зростання їх вмісту у сироватці крові відображає патологічні зміни гомеостазу організму та характеризує розвиток ендогенної інтоксикації [278]. У свою чергу ендогенна інтоксикація та збільшення вмісту МСМ можуть бути результатом активації процесів вільнорадикального окислення, що вказує на наявність взаємозв'язку між вмістом МСМ та станом антиоксидантного захисту [279].

Встановлено, що у хворих I групи з НР-позитивним ХГ на фоні ЦД 2 типу активність каталази у 1,3 рази вища, ніж у пацієнтів IV групи, що мали ХГ, неасоційований з НР, без супутнього ЦД 2 типу ($p < 0,05$) (табл. 4.7) [280].

Табл. 4.7

Вміст МСМ, ОМБ та активність каталази у сироватці крові хворих на ХГ у залежності від інфікування НР та наявності супутнього ЦД 2 типу, (M±m)

Клінічні групи	МСМ (УО акт)	ОМБ (УО/мг)	Каталаза (УО/л)
I (n=71)	0,72±0,05 ^{0,2,3}	0,85±0,11 ^{0,2,3}	3,04±0,60 ^{0,3}
II (n=21)	0,67±0,07 ⁰	0,81±0,09 ^{0,3}	2,92±0,46 ^{0,3}
III (n=48)	0,67±0,05 ⁰	0,81±0,07 ^{0,3}	3,19±0,50 ^{0,3}
IV (n=32)	0,64±0,07 ⁰	0,65±0,11 ⁰	2,39±0,46
ПЗ (n=22)	0,56±0,03	0,58±0,05	2,37±0,37

Примітки: ⁰ - $p < 0,05$ у порівнянні з ПЗ; ¹ - $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи; ² - $p < 0,05$ у порівнянні з хворими III групи; ³ - $p < 0,05$ у порівнянні з хворими IV групи.

Достовірне підвищення активності каталази у порівнянні з ПЗ спостерігалось також у хворих II та III клінічних груп, що свідчить про активацію антиоксидантного захисту у хворих на ХГ на фоні інфекції НР та ЦД 2 типу. У той же час у хворих на ХГ IV групи показники активності каталази не відрізнялись від ПЗ. Подібна картина може пояснюватись посиленням процесів вільнорадикального окислення з утворенням великої кількості активних форм

кисню на фоні ЦД 2 типу [33–35] та/або інфекції НР [36, 91], що призводить до активації ферментів антиоксидантного захисту, у тому числі каталази, з метою відновлення гомеостазу.

Незважаючи на посилення процесів антиоксидантного захисту, у хворих на ХГ усіх груп мало місце збільшення вмісту у сироватці крові ОМБ та МСМ (табл. 4.7). Лише у IV групі хворих зростання показників МСМ та ОМБ не супроводжувалось активацією антиоксидантних ферментів, зокрема каталази. Тобто, навіть посилена робота ферментів-антиоксидантів не здатна забезпечити нейтралізацію утворених вільних радикалів, що свідчить про виражений оксидативний стрес у хворих на ХГ, асоційований з НР у поєднанні з ЦД 2 типу. При цьому найвищі показники МСМ та ОМБ визначались у хворих I групи, які були у 1,3 та 1,5 разів вищими у порівнянні з ПЗ ($p < 0,05$). Проте, прямий кореляційний зв'язок між рівнем МСМ та ОМБ виявлено лише у хворих II групи ($R = +0,438$; $P = 0,047$), що свідчить про розвиток ендогенної інтоксикації, яка асоціюється із оксидативним стресом та окисною модифікацією білків у хворих на НР-негативний ХГ із супутнім ЦД 2 типу [280]. Вірогідно, у інших групах ендогенна інтоксикація пов'язана з іншими патологічними процесами, у яких переважають явища катаболізму, або має місце порушення функціонування дезінтоксикаційних механізмів організму [278].

Варто відмітити, що найвищі показники активності каталази, вмісту ОМБ та МСМ спостерігались у хворих I групи. Статистично достовірною була різниця усіх досліджуваних показників у хворих I та IV груп ($p < 0,05$). Це свідчить про потенціювання негативних ефектів НР та ЦД 2 типу у хворих на ХГ, що у свою чергу призводить до надмірної активації процесів вільнорадикального окислення та розвитку ендогенної інтоксикації на фоні неспроможності антиоксидантної системи усунути цей дисбаланс навіть за умови зростання активності антиоксидантних ферментів.

4.4. Стан резистентності слизового бар'єру у хворих на хронічний гастрит у залежності від інфікування *Helicobacter pylori* та наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Відомо, що у розвитку захворювань ГДЗ велике значення відіграє дисбаланс між факторами агресії та факторами захисту СОШ та ДПК [281], що призводить до недостатності слизоутворення або підвищеної деструкції слизу [156]. Оскільки слиз – мукоїдний секрет, представлений глікопротеїнами та протеогліканами, що складаються з олігосахаридних залишків, серед яких фукоза та сіалові кислоти (представником яких є NANA), визначення останніх у сироватці крові використовується у якості індикатора захисної функції СОШ [91, 156, 157, 281].

Відповідно до отриманих результатів, встановлено, що наявність ХГ викликає достовірне підвищення вмісту NANA у крові хворих усіх груп у порівнянні з ПЗ (табл. 4.8).

Табл. 4.8

Вміст NANA та фукози у сироватці крові хворих на ХГ у залежності від інфікування HP та наявності супутнього ЦД 2 типу, (M±m)

Клінічні групи	NANA (ммоль/л)	Фукоза (ммоль/л)
I (n=71)	7,70±0,80 ^{0,1,2,3}	2,45±0,27 ^{0,1,2,3}
II (n=21)	7,04±0,32 ^{0,3}	2,16±0,20 ^{0,3}
III (n=48)	4,08±0,33 ^{0,3}	1,78±0,33 ^{0,3}
IV (n=32)	2,16±0,39 ⁰	1,51±0,22 ⁰
ПЗ (n=22)	1,66±0,37	0,85±0,09

Примітки: ⁰ - p<0,05 у порівнянні з ПЗ; ¹ - p<0,05 у порівнянні з хворими II групи; ² - p<0,05 у порівнянні з хворими III групи; ³ - p<0,05 у порівнянні з хворими IV групи.

Достовірна різниця між показниками NANA пацієнтів I групи у порівнянні з II, III, IV групами вказує на патологічний вплив на стан резистентності СОШ,

як інфекції НР, так і наявності ЦД 2 типу. При цьому одночасна наявність НР інфекції та ЦД викликає найвище зростання вмісту NANA, що у 3,6 разів більше порівняно з хворими на НР-негативний ХГ без супутнього ЦД [280].

Подібні зміни були виявлені і при аналізі вмісту фукози, не зв'язаної з білками плазми крові. Так, показники фукози у хворих на ХГ, незалежно від наявності НР-статусу та супутнього ЦД 2 типу, статистично достовірно відрізнялись від ПЗ. Найвищі показники спостерігались у хворих I групи з коморбідним ЦД 2 типу та НР-інфекцією (табл. 4.8). У хворих I групи вміст фукози у сироватці крові зростає у 1,6 разів, у порівнянні з хворими IV групи ($p < 0,05$).

У хворих на ХГ та супутній ЦД 2 типу встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок між показниками вмісту фукози та NANA: $r = +0,305$; $p = 0,010$ – у I групі та $r = +0,784$; $p = 0,00003$ – у II групі, що вказує на наявність спільних патогенетичних механізмів в основі зростання даних показників, що за умови наявності ХГ у поєднанні з ЦД, що може пояснюватись деструкцією слизу та погіршенням трофіки тканин шлунку на фоні ангіо- та нейропатії [280].

Взаємозв'язок між станом СОШ та вмістом фукози та NANA демонструє наступний клінічний випадок, що містить дані морфометричного дослідження біоптатів СОШ, відповідно до якого високі показники фукози та NANA у крові супроводжувались вираженими змінами СО, які характеризувались зменшенням її товщини та неоднорідністю слизового покриву.

Клінічний випадок 3. Хвора Д., 1964 року народження знаходилась на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» з 30.09.19 по 08.10.19 із діагнозом: цукровий діабет 2 типу, середнього ступеня важкості, період субкомпенсації вуглеводного обміну. Діабетична ангіопатія сітківки обох очей, непроліферативна форма. Хронічний гастрит, асоційований з НР, зі зниженою кислотоутворюючою функцією шлунку, фаза загострення.

Скарги при поступленні на біль в епігастрії, що виникає через 20 хв. після їжі, супроводжується вираженим здуттям живота, відрижкою повітрям та нудотою, що посилюється через 30 хв. після вживання їжі.

Анамнез захворювання. Вважає себе хворою близько 4-х років, коли вперше почала відмічати дискомфорт в епігастрії. У 2017 році встановлено ХГ, НР-не визначений. Протягом останнього року відмітила появу метеоризму, нудоти після їжі. Приймала альмагель, ріабал, еспумізан, що незначно усувало симптоми. У зв'язку з погіршенням симптоматики та появою больового синдрому після їжі протягом останнього тижня, направлена на консультацію до лікаря-гастроентеролога для дообстеження та лікування.

Анамнез життя. Наявність супутніх інфекційних захворювань заперечує. ЦД 2 типу з 2017 року. Приймає метформін 500 мг вранці та ввечері. Протягом останніх 6-ти місяців доза та кратність прийому ПЦЗП не змінювалась. Спадковість не обтяжена. Шкідливих звичок не має.

Об'єктивно. Загальний стан задовільний. Свідомість ясна. Висипів на шкірі немає. Видимі СО блідо-рожеві. Набряків немає. Підшкірно-жирова клітковина розвинута помірно (ІМТ – 20,6 кг/м², вага 58 кг, зріст 168 см).

Дихання вільне, через ніс. Частота дихальних рухів 18 за хв. Перкуторно над легенями ясний легеневий звук. При аускультації дихання везикулярне. Пульс 68 за хв., ритмічний. Межі серцевої тупості без відхилень від норми. Тони серця звучні, серцева діяльність ритмічна. Артеріальний тиск 130/80 мм. рт. ст. Язик вологий, обкладений білим нальотом по всій поверхні. Живіт при пальпації м'який, болючий в епігастрії. Розмір печінки за Курловим 9×8×7 см. Край печінки безболісний. Селезінка не пальпується. Симптом постукування негативний з обох сторін. Щитовидна залоза не пальпується.

Результати лабораторно-інструментальних методів обстеження.

Загальний аналіз крові (01.10.19): еритроцити – $4,5 \times 10^{12}/л$, Нь – 123 г/л, лейкоцити – $7,3 \times 10^9/л$, ШОЕ – 6 мм/год, тромбоцити – $220 \times 10^9/л$, еозинофіли – 3%, паличкоядерні – 2%, сегментоядерні – 74%, лімфоцити – 13%, моноцити – 8%.

Загальний аналіз сечі (01.10.19): світло-жовта, прозора, реакція – слабокисла, питома вага – 1012, еритроцити – 0, лейкоцити – 1-2 у полі зору, епітелій – не виявлено, білок – не виявлено, цукор – не виявлено.

Біохімічний аналіз крові (01.10.19): загальний білок – 72 г/л, креатинін – 92 мкмоль/л, сечовина – 7,1 ммоль/л, АЛТ – 21 Од/л, АСТ – 24 Од/л, білірубін – 13,9 мкмоль/л, ЛФ – 57 Од/л, холестерин – 5,4 ммоль/л.

Глікемічний профіль (01.10.19): вміст глюкози у сироватці крові натще – 6,7 ммоль/л, HbA1c – 7,5%.

Додаткові біохімічні показники (01.10.19): gNOS – 1,087 мкмоль/г×хв (сNOS – 0,047 мкмоль/г×хв; iNOS – 1,040 мкмоль/г×хв), нітрити – 17,94 мкмоль/л, МСМ – 0,712 УО, каталаза – 2,91 УО/л, ОМБ – 0,893 УО/мг, фукоза – 2,63 ммоль/л, NANA – 9,8 ммоль/л.

УЗД органів черевної порожнини (17.09.19): мікролітіаз нирок.

ДВТ з глюкозою (01.10.19): позитивний.

ЕГДС (02.10.19): ерозивна гастропатія (одна ерозія в антральному відділі шлунку діаметром до 0,2 мм), рН – 4,0.

Морфологічне заключення (02.10.19): неатрофічний ХГ, активна фаза. Дані морфометрії: середня глибина шлункових ямок – 269 мкм, середня товщина СО – 455 мкм (відмічаються ділянки, на яких шар слизу відсутній), частка залозистої паренхіми – 55%, частка сполучної тканини – 45%.

Якість життя за показниками SF-36 (01.10.19): фізичне здоров'я – 38 балів, психічне здоров'я – 26 бал.

Таким чином, у хворих на НР-позитивний ХГ на фоні ЦД 2 типу визначаються виражені порушення резистентності СОШ, що супроводжуються деструкцією слизу та підвищенням у крові продуктів розпаду мукоїдів.

4.5. Оцінка стану системи оксиду азоту у хворих на хронічний гастрит у залежності від інфікування *Helicobacter pylori* та наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Для адекватного функціонування органів ШКТ важливе значення має система NO. Вона забезпечує їх захист від чужорідних організмів шляхом розвитку запальної відповіді через iNOS, регулює скорочення та розслаблення гладком'язової мускулатури через nNOS, модулює властивості слизового бар'єру шлунку та володіє цитопротекторними властивостями завдяки здатності eNOS викликати вазодилатацію [103]. Результатом активації усіх зазначених ізоформ NOS є утворення NO із L-аргініну, що в умовах оксидативного стресу може перетворюватися на нітрити, нітрати, пероксинітрити, триоксиду діазот та ін., що чинять шкідливий вплив на організм [36, 41, 92]. Існують дані, що зміни гомеостазу у системі NO є властивими як для ЦД 2 типу [41, 92], так і інфекції НР [36].

Встановлено, що у хворих на НР-негативний ХГ без супутнього ЦД 2 типу вміст нітритів залишається у межах норми та не відрізняється від показників у ПЗ осіб (табл. 4.9), у той час як серед пацієнтів I, II та III груп спостерігається підвищення вмісту нітритів у 4,8, у 3,4 та у 2 рази відповідно ($p < 0,05$). Такі зміни у хворих із ХГ та супутнім ЦД 2 типу опосередковано відображають підвищений ризик розвитку раку шлунку на фоні ЦД та інфекції НР, описаний у літературі, який асоціюється з надмірною продукцією різних форм NO [44, 107, 114]).

Гіперпродукція NO у I, II та III групах вірогідно пов'язана із активацією NOS. Так, показники gNOS були достовірно вищими у хворих I, II та III у порівнянні з ПЗ (табл. 4.9). При цьому у пацієнтів I групи з НР-асоційованим ХГ та супутнім ЦД 2 типу активність gNOS досягала максимального значення – $1,06 \pm 0,05$ мкмоль/г·хв, що перевищувало показники усіх груп ($p < 0,05$) [282].

Табл. 4.9

Вміст нітритів та активність NOS у сироватці крові хворих на ХГ у залежності від інфікування НР та наявності супутнього ЦД 2 типу, (M±m)

Група	gNOS (мкмоль/Г·хв)	iNOS (мкмоль/Г·хв)	cNOS (мкмоль/Г·хв)	Нітрити (мкмоль/л)
I (n=71)	1,06±0,05 ^{0,1,2,3}	1,03±0,05 ^{0,1,2,3}	0,03±0,01 ^{0,2,3}	19,33± 1,36 ^{0,1,2,3}
II (n=21)	0,71±0,09 ^{0,3}	0,67±0,08 ^{0,3}	0,03±0,01 ^{0,3}	13,56± 2,20 ^{0,3}
III (n=48)	0,36±0,06 ^{0,3}	0,29±0,06 ^{0,3}	0,07±0,01 ³	7,85±0,73 ^{0,3}
IV (n=32)	0,21±0,05	0,13±0,05	0,08±0,01	3,90±0,56
ПЗ (n=22)	0,21±0,06	0,14±0,06	0,07±0,01	3,99±0,62

Примітки: ⁰ - p<0,05 у порівнянні з ПЗ; ¹ - p<0,05 у порівнянні з хворими II групи; ² - p<0,05 у порівнянні з хворими III групи; ³ - p<0,05 у порівнянні з хворими IV групи.

Проаналізувавши активність різних ізоформ NOS, а саме iNOS та cNOS, яка включала eNOS та nNOS, було виявлено, що у хворих I та II груп у 2,3 рази достовірно знижувалась активність cNOS у порівнянні з ПЗ (табл. 4.9). Це може пояснюватись розвитком нейро- та ангіопатій на фоні ЦД 2 типу та, відповідно, порушенням синтезу cNOS. Поряд з цим, у пацієнтів з ХГ без ЦД 2 типу активність cNOS не відрізнялась від норми (p>0,05). Не виявлено й відмінностей у активності cNOS у залежності від НР-статусу між I і II, а також III і IV групами, що свідчить про те, що на активність даної форми NOS головним чином впливає супутній ЦД 2 типу, але не НР-інфекція. У той же час НР-статус суттєво змінює активність iNOS, яка є у 2,2 рази вищою у хворих III групи у порівнянні з IV групою (p<0,05), та у 1,5 разів вищою у пацієнтів I групи порівняно з II групою (p<0,05) (табл. 4.9). Слід відмітити й достовірну різницю між показниками I та III групи – у 3,6 рази (p<0,05), що свідчить про потенціювання активації iNOS у хворих на НР-позитивний ХГ за умови наявності супутнього ЦД 2 типу [282].

Таким чином, ХГ на фоні ЦД 2 типу супроводжується ендотеліальною та нейрональною дисфункцією, що проявляється у вигляді зниження cNOS та може

впливати на трофіку різних органів та тканин, у тому числі СОШ, що проілюстровано у наведеному клінічному випадку, де у хворого встановлено зменшення товщини СОШ, яке супроводжується зниженням активності eNOS у 1,5 разів порівняно з нормою. У свою чергу, активність iNOS здебільшого визначається наявністю НР, однак поєднання НР та ЦД 2 типу у хворих на ХГ призводить до найбільш виражених змін у гомеостазі NO-системи та супроводжується вираженим підвищенням активності iNOS та гіперпродукцією NO, що підтверджується клінічними випадками 1 та 3, у той час як у клінічному випадку 2, хворого на НР-негативний ХГ з супутнім ЦД 2 типу, дані показники були значно нижчими.

4.6. Характеристика якості життя хворих на хронічний гастрит із супутнім цукровим діабетом 2 типу за показниками SF-36

Коморбідна патологія, як правило, асоціюється із зниженням якості життя пацієнтів [143, 201]. Зокрема, наявність ЦД суттєво впливає на психологічні характеристики хворих та є фактором ризику розвитку тривожних розладів та депресії [139, 143, 147]. Враховуючи існування тісного взаємозв'язку між психоемоційним статусом та функціональним станом органів ШКТ [86, 142], у хворих із поєднаною патологією органів ШКТ та ЦД 2 типу, важливо звертати увагу на стан якості їх життя, що у свою чергу відображає не лише ментальний, але й фізичний аспекти стану їх здоров'я. У даному ракурсі інформативним є заповнення опитувальника SF-36.

Відповідно до налаштувань програмного забезпечення «Optum», що проводить аналіз усіх отриманих результатів, за норму PCS та MCS було прийнято показник у 50 балів. Встановлено, що у хворих на ХГ без супутнього ЦД 2 типу (n=80) середній показник PCS склав $49,83 \pm 5,41$ балів, а MCS – $34,86 \pm 9,43$ балів, тоді як у пацієнтів з ХГ та супутнім ЦД 2 типу (n=92) PCS був $40,44 \pm 4,65$ балів, а MCS – $36,58 \pm 7,89$ балів, що свідчить про те, що поєднання ХГ з ЦД 2 типу призводить до погіршення не лише ментального, а й фізичного

стану пацієнта. Слід відмітити, що у 21 із 80 (26,3%) хворих на ХГ без супутнього ЦД 2 типу показники PCS були навіть вище за норму, тоді як серед пацієнтів з ЦД 2 типу подібна картина не спостерігалась у жодного хворого. Це може пояснюватись віком хворих у групах: віковий діапазон пацієнтів з ХГ без ЦД 2 типу склав 22-88 років, а хворих на ХГ та ЦД 2 типу – 34-81 років, тобто представники найбільш молодих вікових груп 18-24 та 25-34 років із високими показниками PCS 53-57 балів (n=9) потрапили до категорії хворих на ХГ без ЦД 2 типу. У осіб жіночої статі середні показники MCS були нижчими, ніж у чоловіків, що свідчить про переважання психоемоційних розладів у жінок.

Найбільш виражені зміни у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами з ХГ без ЦД 2 типу спостерігались за наступними субшкалами: на 9,02 балів відрізнялись середні показники RP (38,31±7,41 бали проти 47,33±2,45 бали), на 7,64 балів – GH (35,28±5,73 бали проти 42,92±5,79 бали), на 7,02 балів – PF (41,36±8,31 бали проти 48,38±6,02 бали), на 5,04 балів – VT (41,69±6,30 бали проти 46,73±1,10 бали), на 3,02 балів – BP (38,56±9,41 бали проти 41,85±3,69 бали), на 2,34 балів – SF (36,58±9,73 бали проти 38,92±7,38 бали). Мінімальна різниця спостерігалась між шкалами MH (39,55±6,63 бали проти 38,61±9,04 бали) та RE 0,21 (32,59±4,77 бали проти 32,8±8,93 бали). Таким чином, у хворих на ХГ на фоні ЦД 2 типу визначалась загальна тенденція до зниження усіх показників як психічного, так і фізичного здоров'я, у порівнянні з хворими на ХГ без ЦД 2 типу, за виключенням шкал MH та RE, значення яких були однаково низькими у обох групах. Різке зниження показників шкал MCS, RE та MH у всіх хворих, незалежно від наявності чи відсутності ЦД, свідчить про значне порушення психоемоційного здоров'я на фоні ХГ.

Розподіливши хворих за критерієм відповідності нормі показників (вище норми, в межах норми та нижче норми) було отримано наступну картину: серед пацієнтів з ХГ без ЦД 2 типу PF нижче норми був у 16 (20,0%) хворих, RP – у 39 (48,8%), BP – у 59 (73,8%), GH – у 52 (65,0%), VT – у 25 (31,3%), SF – у 52 (65,0%), RE – у 66 (82,5%), MH – у 51 (63,8%) (табл. 4.10).

Табл. 4.10

Частка хворих зі зниженими показниками фізичного та психічного здоров'я за шкалою SF-36 у хворих на ХГ у залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу, n (%)

Показники якості життя SF-36	Хворі I та II груп (n=92)	Хворі III та IV груп (n=80)
PF¹	56 (60,9%)	16 (20,0%)
RP¹	85 (92,4%)	39 (48,8%)
BP¹	85 (92,4%)	59 (73,8%)
GH¹	78 (84,8%)	52 (65,0%)
VT²	65 (70,7%)	25 (31,3%)
SF²	76 (82,6%)	52 (65,0%)
RE²	84 (91,3%)	66 (82,5%)
MH²	66 (71,7%)	51 (63,8%)

Примітка: ¹ – показники фізичного здоров'я; ² – показники психічного здоров'я.

Серед пацієнтів з ХГ та супутнім ЦД 2 типу відсоток хворих зі зниженими показниками різних субшкал різко збільшився порівняно з пацієнтами з ХГ без ЦД 2 типу. Так, PF нижче норми був у 56 (60,9%) хворих, що є у 3 рази більше; RP – у 85 (92,4%), що є у 1,9 разів більше; BP – у 85 (92,4%), що є у 1,2 разів більше; GH – у 78 (84,8%), що є у 1,3 разів більше; VT – у 65 (70,7%), що є у 2,3 разів більше; SF – у 76 (82,6%), що є у 1,3 разів більше; RE – у 84 (91,3%), що є у 1,1 разів більше; MH – у 66 (71,7%), що є у 1,1 разів більше ніж у хворих на ХГ без ЦД 2 типу (табл. 4.10). Таким чином, незважаючи на відсутність відмінностей між середніми показниками загальної шкали MCS, відсоток хворих зі зниженням показників, що відображають психоемоційний стан пацієнта (VT, SF, RE, MH), є вищим серед пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу. ЦД 2 типу є фактором ризику погіршення ментального здоров'я у хворих на ХГ, а саме показників VT (RR=2,26, 95% CI 1,59-3,21; p<0,05) та SF (RR=1,27, 95% CI 1,06-1,53; p<0,05). Окрім цього, ЦД 2 типу є фактором ризику погіршення показників фізичного

здоров'я PF (RR=3,04, 95% CI 1,91-4,86; $p<0,05$), RP (RR=1,90, 95% CI 1,50-2,39; $p<0,05$), BP (RR=1,25, 95% CI 1,09-1,45; $p<0,05$) та GH (RR=1,30, 95% CI 1,09-1,57; $p<0,05$).

Ризик розвитку початкової стадії депресії був досить високим у всіх хворих на ХГ, як з супутнім ЦД 2 типу (у 65 із 92 (70,7%)), так і без нього (у 58 із 80 (72,5%)). Отримані дані підтверджують результати інших досліджень [83, 144, 145, 147] щодо високої схильності хворих на ЦД 2 типу до розвитку депресії, а також вказують на виражений зв'язок захворювань органів ШКТ, зокрема ХГ, із психологічним статусом не залежно від наявності супутнього ЦД [144]. Встановлена асоціація депресивних розладів із жіночою статтю: вони визначалась у 24 із 29 (82,8%) жінок та 41 із 63 (65,1%) чоловіків хворих на ХГ та ЦД 2 типу. У той же час у пацієнтів із ХГ без ЦД 2 типу даний показник складав приблизно 74% як у чоловіків (34 із 46), так і жінок (25 із 34).

Отже, хворі на ХГ мають низькі показники ментального здоров'я, що визначають їх психоемоційний статус. Наявність супутнього ЦД 2 типу обтяжує цю картину за рахунок більш вираженого зниження індексів MCS із одночасним погіршенням стану фізичного здоров'я PCS, що асоціюється у хворих на ХГ та супутнім ЦД 2 типу з високим ризиком розвитку депресії.

Список власних публікацій за результатами, які наведені в даному розділі:

1. Radionova TO, Skrypnyk IM, Maslova GS. Do *H.pylori* status and small intestinal bacterial overgrowth determine the clinical course of chronic active gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus? *Wiad Lek.* 2020;73(6): 1223–1228. doi: 10.36740/WLek202006127 [275]
2. Радіонова ТО, Скрипник ІМ, Голко ОФ, Криворучко ІГ, Скрипник РІ. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатіліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. *Вісник проблем біології і медицини.* 2020;2(156): 149–154. doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-149-154 [280]

3. Радіонова ТО, Скрипник ІМ, Акімов ОЄ, Костенко ВО, Вірченко ВІ. Корекція стану системи оксиду азоту у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2): 79–85. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.79 [282]

РОЗДІЛ 5

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕУПАТІЛІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА HELICOBACTER PYLORI-
АСОЦІЙОВАНИЙ ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ У ПОЄДНАННІ З
СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

Патогенетичні особливості розвитку ХГ у хворих на ЦД 2 типу підкреслюють необхідність оптимізації терапії у даній категорії пацієнтів. Враховуючи, що найбільш тяжкі та глибокі клініко-ендоскопічні, гістологічні та біохімічні зміни спостерігаються у хворих на ХГ, асоційований з НР та ЦД 2 типу, саме така коморбідність потребує інтенсифікації лікувальної тактики у першу чергу із застосуванням препаратів, що мають впливати на патогенетичні ланки уражень СОШ на фоні ЦД 2 типу, а саме: володіти антиоксидантними властивостями, впливати на систему NO, чинити репаративний вплив на СОШ. У свою чергу досягнення тривалої ремісії може покращити показники якості життя хворих з такою коморбідністю, як ХГ та ЦД 2 типу.

З метою оптимізації АХБТ у хворих на НР-позитивний ХГ на фоні супутнього ЦД 2 типу було обрано еупатилін, що застосовувався у якості ад'ювантної терапії. Сучасні дослідження виявили низку механізмів, через які реалізується антиоксидантна дія еупатиліну, серед них: інгібування розвитку оксидативного стресу, що виникає під час метаболізму арахідонової кислоти; блокування внутрішньоклітинного синтезу ROS; попередження мітохондріальної дисфункції; ослаблення експресії iNOS, каспази-3; блокування H_2O_2 та $FeSO_4$ -індукованого апоптозу клітин; пригнічення експресії генів PLAUR, HO-1, TNFRSF10A, активність яких пов'язана із формуванням ROS [230, 233, 237, 239, 251, 283]

Із антиоксидантними властивостями еупатиліну тісно пов'язані і його протизапальні ефекти. У дослідженнях на моделях тварин було встановлено, що еупатилін зменшує експресію мієлопероксидази у СО ШКТ, фактору некрозу пухлин- α , знижує продукцію NO, малонового діальдегіду та підвищує рівень

глутатіону, цим самим реалізуючи гастропротекторну та протизапальну дії. Пряма протизапальна активність еупатіліну реалізується завдяки його здатності пригнічувати активність нейтрофілів та зменшувати запальну відповідь через вплив на медіатори запалення [233].

Ряд досліджень вказує на наявність нейропротекторних властивостей еупатіліну. Він здатний інактивувати активність мікроглії [254], покращувати реперфузію нервової тканини [253], що може використовуватись для лікування захворювань ЦНС та бути перспективним препаратом для терапії різних видів нейропатії, у тому числі діабетичного генезу.

Окремої уваги заслуговують антихелікобактерні властивості еупатіліну. У дослідженні S.H. Ko et al. [228] продемонстрував, що у інфікованих НР епітеліальних клітинах шлунку, еупатілін значно інгібує активацію ядерного фактору каппа В (NF-κB) на фоні зниження ІЛ-8 та хемоатрактивного протеїну-1 моноцитів, відтворюючи протизапальну дію на фоні інфекції НР.

Варто зазначити, що у 3-й фазі рандомізованого, подвійного дослідження, було встановлено не лише високу ефективність еупатіліну у лікуванні ерозивного гастриту, але й високий профіль безпеки. Так, серйозні побічні ефекти зовсім не визначались. Рідко на фоні прийому препарату відмічались відрижка та підвищення рівня печінкових ферментів, а загальна частота побічних ефектів на фоні прийому еупатіліну не перевищувала 1,8% [284].

5.1. Оцінка клініко-морфологічних характеристик хронічного *Helicobacter pylori*-асоційованого гастриту у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу в динаміці лікування

Попередньо нами було виявлено, що ЦД 2 типу є фактором ризику інфікування НР, а наявність НР у хворих на ЦД 2 типу у свою чергу є фактором ризику більш несприятливого перебігу ХГ з переважанням у клінічній картині вираженого епігастрального больового синдрому та приєднанням СНБР, який супроводжується метеоризмом та нудотою.

Через 1 місяць після початку лікування усім хворим I та III груп, що були включені до подальшого дослідження, проведено повторну клінічну оцінку гастроінтестинальної симптоматики, стану якості життя, стану вуглеводного обміну, виконано контрольну ЕГДС, а також ДВТ з метою діагностики СНБР. Через 1,5 місяці визначали ефективність АХБТ.

Встановлено, що призначення еупатіліну на фоні АХБТ дозволяє покращити клінічні наслідки лікування у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу за рахунок зменшення частоти печії у 1,6 разів, нудоти – у 9,2 рази, блювання – у 2,9 рази, епігастрального болю – у 6,1 рази, відчуття переповнення шлунку – у 2,7 рази, відчуття раннього насичення – у 1,4 рази у порівнянні з пацієнтами, що приймали базисну терапію (табл. 5.1). Поряд з тим у хворих на ХГ без супутнього ЦД 2 типу додавання до терапії еупатіліну сприяє регресії таких симптомів як відрижка повітрям, зменшуючи частоту даного прояву у 2,5 рази, епігастрального болю – у 5,9 рази, відчуття переповнення шлунку – у 7 разів, здуття живота – у 1,4 рази, діареї – у 1,5 рази у порівнянні з пацієнтами III-A групи (табл. 5.1). Ад'ювантна терапія еупатіліном підвищує шанси пацієнтів із НР-асоційованим ХГ та супутнім ЦД 2 типу на досягнення клінічної ремісії за рахунок усунення, перш за все, нудоти (OR=18,00, 95% CI 3,74-86,75; $p<0,05$), епігастрального болю (OR=8,87, 95% CI 1,81-43,40; $p<0,05$) та відчуття переповнення шлунку (OR=3,66, 95% CI 1,14-11,77; $p<0,05$). У хворих III групи статистично достовірна позитивна клінічна динаміка на фоні АХБТ з еупатіліном спостерігалася лише у відношенні відчуття переповнення шлунку (OR=9,47, 95% CI 1,06-84,34; $p<0,05$). Отримані дані свідчать про те, що призначення еупатіліну до комплексної АХБТ на фоні ХГ у хворих на ЦД 2 типу є клінічно обґрунтованим та надає переваг у досягненні клінічної ремісії, вірогідно, за рахунок впливу на специфічні патогенетичні механізми формування ХГ на фоні ЦД 2 типу.

Табл. 5.1

Частота гастроінтестинальних скарг у хворих на НР-асоційований ХГ у поєднанні з ЦД 2 типу у залежності від призначених лікувальних комплексів через 1 місяць від початку лікування, n (%)

Скарги	I-A (n=35)	I-B (n=36)	III-A (n=24)	III-B (n=24)
Печія	6 (17,1%)	4 (11,1%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)
Відрижка	5 (14,3%)	5 (13,9%)	5 (20,8%)	2 (8,3%)
Нудота	18 (51,4%)	2 (5,6%)	7 (29,2%)	4 (16,7%)
Блювання	1 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Епігастральний біль	12 (34,3%)	2 (5,6%)	6 (25,0%)	1 (4,2%)
Переповнення шлунку	13 (37,1%)	5 (13,9%)	7 (29,2%)	1 (4,2%)
Раннє насичення	8 (22,8%)	6 (16,7%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)
Здуття живота	6 (17,1%)	7 (19,4%)	11 (45,8%)	8 (33,3%)
Закрепи	2 (5,7%)	2 (5,6%)	1 (4,2%)	3 (12,5%)
Діарея	5 (14,3%)	4 (11,1%)	3 (12,5%)	2 (8,3%)

На фоні проведеного лікування також спостерігалась позитивна динаміка у відношенні контрольованості глікемії. Так, через 1 місяць після лікування 68 (95,8%) хворих на ЦД 2 типу знаходились у стані компенсації вуглеводного обміну, 3 (4,2%) – у стані субкомпенсації, тоді як до лікування дані показники становили 43 (60,6%) та 28 (39,3%) відповідно. При цьому у хворих I-B групи показники вуглеводного обміну після лікування статистично достовірно відрізнялись від показників пацієнтів I-A групи (табл. 5.2). Отримані дані свідчать про позитивний вплив еупатіліну на глікемічний профіль хворих на ЦД 2 типу, що було продемонстровано у ряді експериментальних досліджень [231, 238, 240], проте потребує подальшого вивчення на людській когорті.

Табл. 5.2

Стан вуглеводного обміну у хворих на НР-асоційований ХГ на фоні супутнього ЦД 2 типу в динаміці лікування, (M±m)

Показники вуглеводного обміну	I-A група (n=35)			I-B група (n=36)		
	До лікування (n=35)	Через 1 міс. (n=35)	Через 3 міс. (n=22)	До лікування (n=36)	Через 1 міс. (n=36)	Через 3 міс. (n=23)
Глюкоза натще, (ммоль/л)	7,9±2,0	7,5±2,0	7,9±1,2	7,8±1,8	7,0±1,3	6,9±1,0
HbA1c, (%)	6,8±1,1	6,6±0,4	6,6±0,5	7,0±0,9	5,4±0,5 ^{1,2}	5,9±0,6

Примітки: ¹ – у порівнянні з показником відповідної групи до лікування; ² – у порівнянні з хворими I-A групи.

Варто зазначити, що проведене лікування покращувало й якість життя хворих у всіх групах. Це може пояснюватись поліпшенням стану їх фізичного здоров'я, усуненням больових відчуттів та інших видів гастроінтестинального дискомфорту, що відповідно має вплив й на психоемоційний статус. Визначалось зменшення кількості пацієнтів із зниженням усіх показників за шкалою SF-36 (табл. 5.3). При цьому у I-A групі середні показники PCS та MCS підвищились на 5,4 та на 10,9 балів відповідно; у I-B – на 6,1 та на 11,1 балів відповідно; у III-A – на 7,5 та на 9,9 балів відповідно; у III-B – на 7,0 та на 9,4 балів відповідно у порівнянні з результатами до лікування. Таким чином, лікування гастроентерологічної патології на фоні ЦД 2 типу дозволяє суттєво покращити показники ментального здоров'я у пацієнтів, знижуючи ризик розвитку депресії у даної категорії пацієнтів з 70% до 22% (за аналітичними даними програми “Optum Software”).

Табл. 5.3

Частка хворих зі зниженими показниками фізичного та психічного здоров'я за шкалою SF-36 у хворих на ХГ у залежності від наявності супутнього ЦД 2 в динаміці лікування, n (%)

Показник и якості життя SF- 36	І-А та І-Б групи (n=71)			ІІІ-А та ІІІ-Б групи (n=48)		
	До лікування (n=71)	Через 1 міс. (n=71)	Через 3 міс. (n=45)	До лікування (n=48)	Через 1 міс. (n=48)	Через 3 міс. (n=34)
PF¹	43 (60,6%)	25 (35,2%)	14 (31,1%)	10 (20,8%)	6 (12,5%)	3 (8,8%)
RP¹	66 (93,0%)	34 (47,9%)	31 (68,9%)	23 (47,9%)	11 (22,9%)	9 (26,5%)
BP¹	66 (93,0%)	20 (28,2%)	10 (22,2%)	35 (72,9%)	2 (4,1%)	3 (8,8%)
GH¹	60 (84,5%)	50 (70,4%)	39 (86,7%)	31 (64,6%)	12 (25,0%)	10 (29,4%)
VT²	50 (70,4%)	9 (12,7%)	7 (15,6%)	15 (31,3%)	0 (0%)	2 (5,9%)
SF²	59 (83,1%)	16 (22,5%)	10 (22,2%)	31 (64,6%)	3 (6,3%)	4 (11,8%)
RE²	65 (91,5%)	27 (38,0%)	16 (35,6%)	40 (83,3%)	31 (64,6%)	15 (44,1%)
MH²	51 (71,8%)	27 (38,0%)	11 (24,4%)	31 (64,6%)	4 (8,3%)	4 (11,8%)

Примітка: ¹ – показники фізичного здоров'я; ² – показники психічного здоров'я.

Поряд з тим, у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу, як через 1, так і 3 місяці після лікування, залишались зниженими середні показники PCS, у той час як у хворих ІІІ групи вони навіть перевищували норму. Це свідчить про вагомую роль

супутньої патології у вигляді ЦД 2 типу у формуванні сприйняття пацієнтами стану їх фізичного здоров'я. Додаткове призначення еупатіліну не впливало на стан фізичного і психоемоційного здоров'я, оскільки статистично достовірної різниці виявлено не було за жодним із досліджуваних показників.

Ерадикація НР була досягнута у 27 (77,1%) хворих I-A групи, 30 (83,3%) хворих I-Б групи, 20 (83,3%) хворих III-A групи та 21 (87,5%) хворого III-Б групи (табл. 5.4). Встановлено, що факторами ризику неуспішності АХБТ у хворих на ЦД 2 типу є прийом ≥ 3 курсів антибіотиків протягом останніх 3 років (RR=2,75, 95% CI 1,08-7,04; $p<0,05$) та наявність СНБР до лікування (RR=3,69, 95% CI 1,10-12,39; $p<0,05$). На фоні додаткового призначення еупатіліну спостерігається тенденція до підвищення ефективності АХБТ на 6,2% у I групі та на 4,2% у III групі, хоча статистично значуща достовірність відсутня. Також за умови призначення еупатіліну спостерігається зниження частоти розвитку СНБР на фоні АХБТ у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу (OR=2,95, 95% CI 1,05-8,25; $p<0,05$), що може позитивно впливати як на клінічні прояви, так і патогенез уражень ШКТ.

Табл. 5.4

Частота інфікування НР та виявлення СНБР у хворих на НР-асоційований ХГ на фоні супутнього ЦД 2 типу через 1 місяць після завершення АХБТ, n (%)

Характеристика	I-A (n=35)	I-Б (n=36)	III-A (n=24)	III-Б (n=24)
Інфікування НР	8 (22,9%)	6 (16,7%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)
Наявність СНБР	16 (45,7%)	8 (22,2%)	7 (29,2%)	8 (33,3%)

Після проведеної контрольної ЕГДС з біопсією патологічні зміни СОШ у вигляді гастропатії зберігалися у 13 (37,1%) із 35 хворих I-A групи, у 5 (13,9%) із 36 хворих I-Б групи, у 5 (20,8%) із 24 хворих III-A групи та 3 (12,5%) із 24 хворих III-Б групи (табл. 5.5). Призначення еупатіліну на фоні АХБТ хворим I групи дозволяє підвищити шанси на відновлення стану СОШ протягом 1 місяця

від початку лікування (OR=3,66, 95% CI 1,14-11,77; $p<0,05$), у той час як у III групі подібна статистична достовірність була відсутня, хоча тенденція до покращення ефективності лікування на фоні додаткового використання еупатіліну зберігається (OR=1,84, 95% CI 0,39-8,77; $p>0,05$) (табл. 5.5).

Табл. 5.5

Ендоскопічні характеристики СОШ у хворих на ХГ у залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу та інфекції НР, n (%)

Клінічні групи хворих	Еритематозна гастропатія	Ерозивна гастропатія
I-A (n=35)	12 (34,3%)	1 (2,8%)
I-B (n=36)	5 (13,9%)	0 (0%)
III-A (n=24)	5 (20,8%)	0 (0%)
III-B (n=24)	3 (12,5%)	0 (0%)

Подальша гістологічна оцінка біоптатів дозволила верифікувати наявність запальної інфільтрації СОШ на фоні еритематозної та ерозивної гастропатії у 9 (25,7%) із 35 хворих I-A групи, у 2 (5,6%) із 36 хворих I-B групи, у 2 (8,3%) із 24 хворих III-A групи та жодного (0%) із 24 хворих III-B групи. Нами встановлено, що додаткове призначення еупатіліну на фоні АХБТ хворим на ХГ супутнім ЦД 2 типу I групи дозволяє покращити шанси на регресію активного запального процесу у СОШ на фоні ХГ протягом 1 місяця від початку лікування (OR=5,89, 95% CI 1,17-29,59; $p<0,05$).

Більш детальне морфологічне вивчення частини біоптатів СОШ із проведенням морфометрії дозволило виявити наступну динаміку після лікування. У хворих I-A групи спостерігалось різке зменшення кількості десквамованих епітеліоцитів у поверхневому шарі слизу, що були представлені поодинокими клітинними елементами, значно рідше – клітинними комплексами. Зменшилась й кількість нейтрофільних лейкоцитів у порівнянні з даними, отриманими до лікування. Серед стовпчастих епітеліоцитів візуалізувалась помітно менша кількість клітин із дистрофічними та некробіотичними змінами.

Середня глибина шлункових ямок, за результатами морфометрії, збільшилась на 29,5 мкм у порівнянні з даними до лікування та становила $302,40 \pm 14,96$ мкм. Середня товщина СО збільшилась на 17,1 мкм та склала $490,20 \pm 13,54$ мкм. У власній пластинці СО також зменшилась щільність запальної інфільтрації, яка характеризувалась дифузно розташованими лімфоцитами, плазматичними клітинами. Еозинофільні та нейтрофільні лейкоцити визначались рідко, що свідчить про неактивний запальний процес у всіх спостереженнях. Проте, склеротичні зміни у власній пластинці СО визначались у всіх досліджених зразках.

Дисциркуляторні розлади мали виражений характер, в артеріолах візуалізувались одиничні формені елементи, у венулах мали місце явища повнокрів'я. Повсюдно визначались артеріальні судини із потовщеною стінкою та звуженим просвітом, проте явища крайового стояння формених елементів, плазматичної інфільтрації та периваскулярного набряку були слабо виражені, що опосередковано свідчило на користь призупинення прогресування патологічних процесів у кровоносних мікросудинах.

У шлункових залозах мало місце зменшення кількості деформованих ацинусів та ациноцитів з явищами метахромазії, в окремих кінцевих відділах спостерігались гіперпластичні зміни. Співвідношення секреторного та стромального компонентів у залозах власної пластинки майже не змінилось: на частку ацинарних відділів припадало $59,00 \pm 4,15\%$, а сполучної тканини – $41,00 \pm 4,15\%$ (табл. 5.6). Дані показники до лікування склали $57,7 \pm 2,45\%$ та $43,3 \pm 2,45\%$ відповідно.

Вивчення гастробіоптатів І-Б групи після проведеної АХБТ з додатковим призначенням еупатіліну дозволило констатувати помітне зменшення деструктивних та запальних процесів у порівнянні з даними до лікування та результатами, отриманими у хворих І-А групи. Безпосередньо у стовпчастому епітелії та поверхневому шарі слизу спостерігались лише поодинокі десквамовані епітеліоцити. При цьому поверхневий шар слизу мав рівномірну товщину та вкривав епітеліоцити по всій поверхні (рис. 5.1). Глибина шлункових

ямок збільшилась на 60,3 мкм ($p < 0,05$ за t і W критеріями) у порівнянні з даними до лікування, товщина СО – на 83,0 мкм ($p < 0,05$ за t і W критеріями), що є у 2 та 4,9 рази більше відповідно у порівнянні з I-A підгрупою. Тобто додаткове призначення еупатіліну хворим на НР-асоційований ХГ із супутнім ЦД 2 типу дозволяє індукувати відновлення стану слизового бар'єру.

Табл. 5.6

Морфометричні характеристики СО антрального відділу шлунку хворих на НР-асоційований ХГ на фоні супутнього ЦД 2 типу через 1 місяць після лікування, ($M \pm m$)

Клінічні групи	Глибина шлункових ямок, мкм	Товщина СОШ, мкм	Частка залозистої паренхіми, %	Частка сполучної паренхіми, %
I-A (n=10)	302,40±14,96	490,20±13,54	59,00±4,15	41,00±4,15
I-B (n=10)	333,20±14,87	562,00±28,84 ¹	71,00±8,34	29,00±8,34
III-A (n=10)	327,20±13,03	501,60±18,59	73,00±3,46	27,00±3,46
III-B (n=10)	337,80±15,15	591,00±16,22 ¹	78,80±5,71	21,20±5,71

Примітки: ¹ - $p < 0,05$ у порівнянні з хворими відповідної групи, що проходили лікування без корекції.

У власній пластинці СО помітно зменшилась щільність запальної інфільтрації та зменшились явища набряку. Звертає на себе увагу, що проведене лікування у I-B підгрупі дозволило помітно нівелювати реологічні порушення: рідше спостерігались явища повного запусніння в артеріальних судинах та повнокрів'я у венулах. Поряд з цим майже не візуалізувались ознаки периваскулярного набряку. Однак, як і до лікування, досить часто зустрічались

артеріальні мікросудини із звуженим просвітом. Тож, вірогідно, відновлення мікроциркуляції відбулось за рахунок активації кровотоку по анастомозам або за рахунок активізації процесів ангиогенезу.

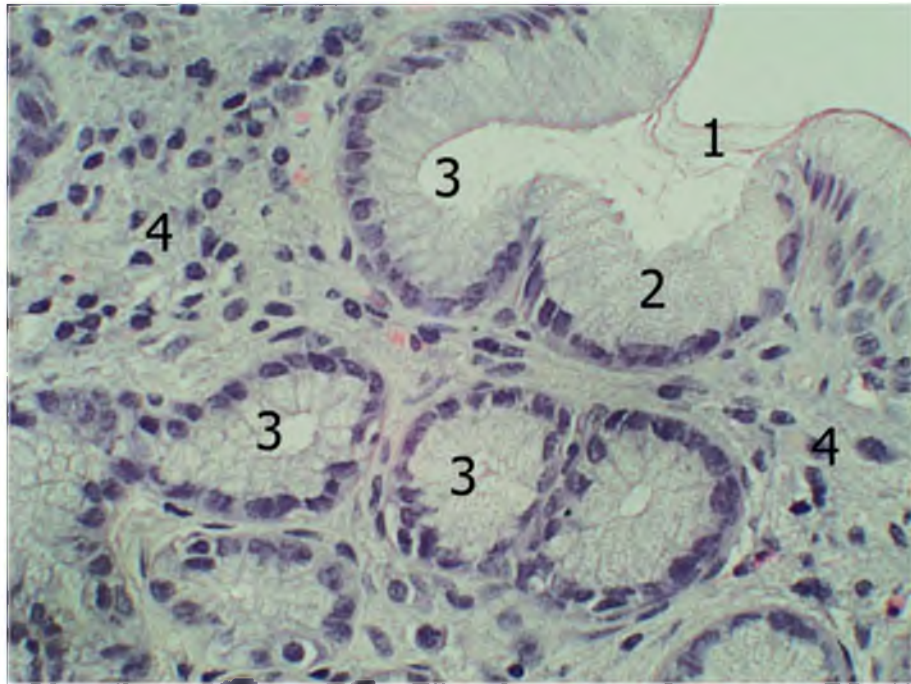


Рис. 5.1. СО антрального відділу шлунку хворої Б., 58 років, на НР-позитивний ХГ із супутнім ЦД 2 типу після проведеного лікування (АХБТ з еупатіліном). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. 40^x, ок. 10^x. 1 – поверхневий шар слизу; 2 – стовпчасті епітеліоцити; 3 – шлункові ямки; 4 – запальна інфільтрація у власній пластинці СО.

Залози СОШ після лікування характеризувались зменшенням кількості деформованих ацинусів та секреторних епітеліоцитів з явищами метахромазії. У той же час має місце гіперплазія ацинусів, що може пояснюватись компенсаторним збільшенням виділення секрету (рис. 5.2). У 1,4 рази у порівнянні з пацієнтами І-А групи зменшилась частка сполучної тканини та, відповідно, зросла частка залозистої тканини (табл. 5.6).

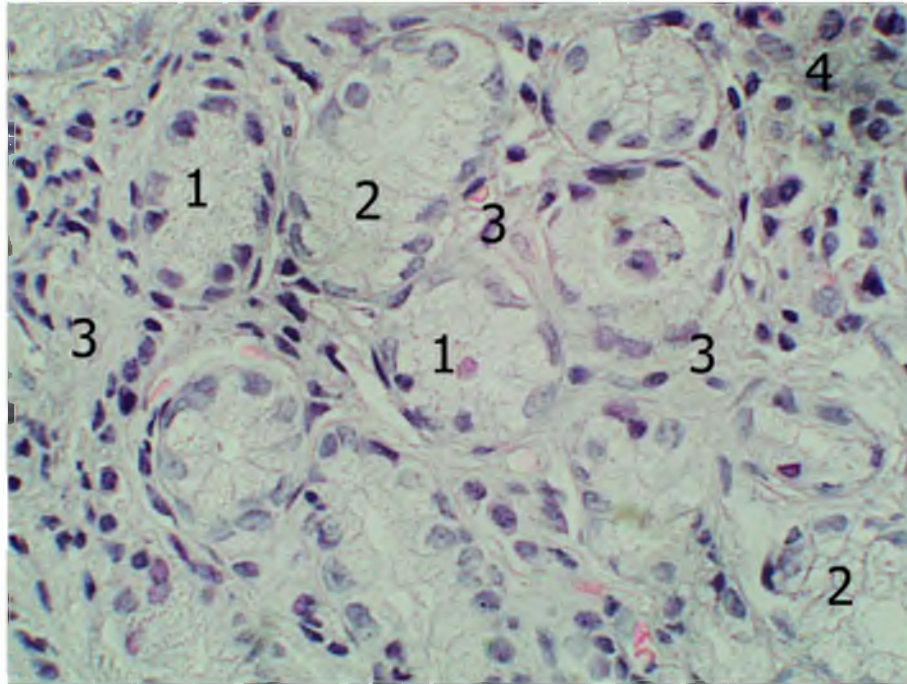


Рис. 5.2. СО антрального відділу шлунку хворого Г., 58 років, на НР-позитивний ХГ із супутнім ЦД 2 типу після проведеного лікування (АХБТ з еупатіліном). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. 25^x, ок. 10^x. 1 – ацинуси шлункових залоз; 2 – ацинуси шлункових залоз з явищами гіперплазії; 3 – прошарки сполучної тканини; 4 – запальна інфільтрація у власній пластинці СО.

Після проведеного патогенетичного лікування у хворих III-A групи у поверхневому шарі слизу, що безперервно вкривав всю поверхню СО, десквамовані епітеліоцити та клітини лімфоплазмоцитарного ряду майже не зустрічались, при цьому глибина шлункових ямок помітно не збільшилась порівняно з результатами до лікування та склала у середньому $327,20 \pm 13,03$ мкм ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (рис. 5.3). Товщина СО також суттєво не відрізнялась та склала $501,60 \pm 18,59$ мкм ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 5.6). Безпосередньо в СОШ мало місце помітне зменшення як щільності запального інфільтрату, так і нейтрофільних та еозинофільних нейтрофілів. Структурна організація залоз шлунку, за даними морфометрії, характеризувалась приростом частки залозистої паренхіми та зменшенням сполучної (табл. 5.6).

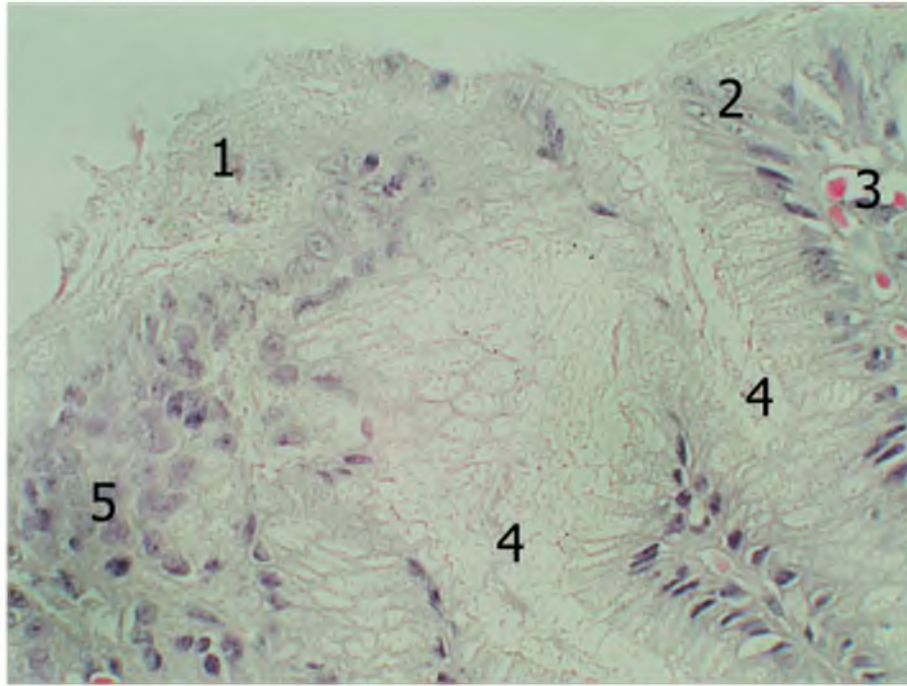


Рис. 5.3. СО антрального відділу шлунку хворої Б., 42 роки, на НР-позитивний ХГ без супутнього ЦД 2 типу після проведеного лікування (АХБТ і пробіотик). Забарвлення гематоксилином та еозином. Об. $40\times$, ок. $10\times$. 1 – одиничні десквамовані епітеліоцити в поверхневому шарі слизу; 2 – стовпчасті епітеліоцити; 3 – венозні мікросудини; 4 – шлункові ямки; 5 – лімфоплазмоцитарна інфільтрація у власній пластинці СО.

Проведення комплексної патогенетичної АХБТ із додаванням еупатіліну дозволило значно зменшити активність запального процесу в СОШ хворих III-Б групи, при цьому спостерігалась тенденція до зворотного розвитку атрофічних та диспластичних процесів. Глибина шлункових ямок склала $337,80 \pm 15,1$ мкм ($p > 0,05$ за t і W критеріями), що статистично не відрізняється від показника III-А групи, а середня товщина СО була $591,00 \pm 16,22$ мкм ($p < 0,05$ за t і W критеріями), що у 1,2 раза більше, ніж у пацієнтів III-А групи. У власній пластинці СО зменшилась кількість клітин запальної інфільтрації, серед яких нейтрофільні лейкоцити майже не зустрічались та не мали тенденції до вогнищового скупчення (рис. 5.4). При цьому відносна кількість секреторних залоз у власній пластинці СО склала $78,80 \pm 5,71\%$, а сполучної тканини – $21,20 \pm 5,71\%$ (табл. 5.6).

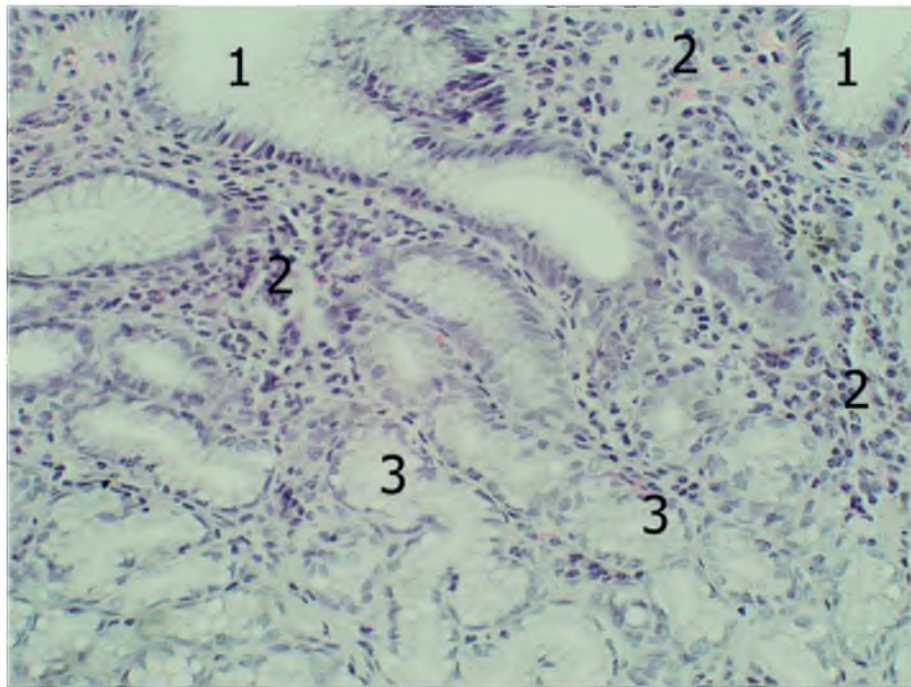


Рис. 5.4. СО антрального відділу шлунку хворого Р., 56 років, на НР-позитивний ХГ без супутнього ЦД 2 типу після проведеного лікування (АХБТ з додаванням еупатіліну). Забарвлення гематоксилином та еозином. Об. 25^x, ок. 10^x. 1 – шлункові ямки; 2 – запальна інфільтрація з небагаточисельними нейтрофільними лейкоцитами; 3 – шлункові залози.

Таким чином, призначення еупатіліну до АХБТ хворим на НР-асоційований ХГ із супутнім ЦД 2 типу дозволяє покращити морфометричні характеристики СОШ за рахунок збільшення глибини шлункових ямок, товщини СО та частки залозистої тканини у шлункових залозах на фоні зменшення вмісту сполучної тканини, що свідчить про інтенсивне відновлення СОШ та відновлення її бар'єрних властивостей ($p < 0,05$).

Через 3 місяці від початку лікування було проведено повторну клінічну оцінку гастроентерологічних симптомів з метою оцінки віддалених результатів лікування. Із 22 хворих I-A групи та 23 хворих I-B групи, що з'явилися на повторний візит, епігастральний больовий синдром у поєднанні з диспепсичними проявами зафіксовано у 10 (45,5%) та 4 (17,4%) хворих I-A та I-B груп відповідно. Із 14 хворих III-A та 20 хворих III-B групи клінічне погіршення стану встановлено відповідно у 2 (14,3%) та 1 (5,0%) пацієнтів. Наявність

супутнього ЦД 2 типу є фактором ризику виникнення загострення НР-асоційованого ХГ через 3 місяці після лікування ($RR=3,53$, 95% CI 1,10-11,30; $p<0,05$), однак терапія еупатіліном протягом 28 днів на фоні АХБТ дозволяє збільшити шанси на досягнення 3-місячної клінічної ремісії у даної категорії хворих ($OR=3,96$, 95% CI 1,01-15,52; $p<0,05$).

Варто відмітити, що через 3 міс. після проведеного лікування у хворих I-Б групи, які додатково приймали еупатілін, середні показники глікемії не відрізнялись від тих, що визначались у кінці 1 місяця лікування (табл. 5.2). Таким чином, лікування ХГ за допомогою додавання до терапії еупатіліну дозволяє досягти тривалої стабілізації показників глікемії в межах значень, які відповідають стану компенсації вуглеводного обміну, що важливо не лише для ведення ЦД 2 типу, але й адекватного функціонування ШКТ [9, 12, 22, 74, 285].

Середні показники психоемоційного статусу та стану фізичного здоров'я MCS та PCS через 3 місяці після лікування у хворих I-A групи становили $46,82\pm 4,68$ та $45,70\pm 7,25$ балів; у хворих I-Б групи – $46,01\pm 8,1$ та $45,24\pm 5,76$ балів; у хворих III-A групи – $45,24\pm 7,11$ та $56,72\pm 9,26$ балів; у хворих III-Б групи – $45,0\pm 5,13$ та $55,69\pm 7,31$ балів відповідно, що суттєво не відрізнялось від даних, отриманих у кінці 1 місяця від початку лікування. Проте, у хворих I-A та I-Б груп спостерігалась тенденція до зростання відсотку пацієнтів зі зниженими показниками RP, GH, VT нижче норми (табл. 5.3), що потребує уваги клініцистів та своєчасної корекції фізичного та психоемоційного статусу пацієнтів з метою попередження погіршення ментального статусу та профілактики соматичних розладів на їх фоні. Статистично достовірної різниці між показниками SF через 3 місяці I-A та I-Б груп, а також III-A та III-Б груп виявлено не було.

5.2. Вплив комбінованої антихелікобактерної терапії з еупатіліном на активність каталази, вміст молекул середньої маси та окисно-модифікованих білків у сироватці крові хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та цукровий діабет 2 типу

Відомо, що eupatilin володіє вираженими антиоксидантними ефектами [233, 237, 283]. Враховуючи те, що оксидативний стрес є одним із центральних спільних механізмів розвитку патології шлунку та ускладнень ЦД, використання антиоксидантних властивостей eupatilinu може надавати переваг у лікуванні хворих з подібною коморбідністю.

Нами були виявлено, що призначення стандартної АХБТ, як з додаванням eupatilinu, так і без нього, хворим на НР-асоційований ХГ дозволяє статистично достовірно знизити показники МСМ, ОМБ та підвищити показники активності каталази у всіх групах у порівнянні з даними до лікування ($p < 0,05$) [280].

Так, вміст ОМБ у сироватці крові хворих на НР-асоційований ХГ I-A групи знижався у 1,1 разів ($p < 0,05$), у хворих I-B групи – у 1,4 разів ($p < 0,05$), у пацієнтів III-A групи – у 1,2 рази ($p < 0,05$), III-B групи – у 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно рівня ОМБ у відповідній групі до лікування. Додавання eupatilinu до складу АХБТ дозволяє додатково статистично достовірно знизити показники ОМБ у хворих I-B групи у порівнянні з хворими I-A групи та пацієнтів III-B групи у порівнянні з пацієнтами III-A групи, а саме – в 1,2 та 1,1 рази відповідно ($p < 0,05$) (табл. 5.7). Звертає увагу те, що у хворих III-B групи без супутнього ЦД 2 типу ад'ювантна терапія eupatіліном надає можливостей досягти показників ОМБ, що статистично не відрізняються від ПЗ. Існують дані, що антиоксидантні ефекти eupatilinu є дозозалежними [233], тому, зважаючи на високі стартові показники ОМБ у хворих на НР-асоційований ХГ та супутній ЦД 2 типу I групи, раціональним рішенням може стати підвищення його дози у даній категорії пацієнтів, що потребує подальших досліджень.

Табл. 5.7

Вміст МСМ, ОМБ та активність каталази у сироватці крові хворих на НР-асоційований ХГ на фоні ЦД 2 типу після лікування, (M±m)

Клініч ні групи	МСМ (УО акт)		ОМБ (УО/мг)		Каталаза (УО/л)	
	До лікуванн я	Через 1 міс.	До лікуванн я	Через 1 міс.	До лікуванн я	Через 1 міс.
I-A (n=35)	0,72±0,06	0,67±0,05 0,1	0,83±0,1	0,75±0,08 0,1	2,99±0,63	3,85±0,56 0,1
I-B (n=36)	0,69±0,04	0,67±0,05 0,1	0,85±0,13	0,62±0,04 0,1,2	3,14±0,60	4,54±0,43 0,1,2
III-A (n=24)	0,66±0,05	0,64±0,05 0,1	0,82±0,07	0,66±0,05 0,1	3,11±0,51	4,16±0,64 0,1
III-B (n=24)	0,68±0,05	0,60±0,04 0,1	0,80±0,07	0,61±0,06 1,2	3,27±0,47	5,60±0,60 0,1,2
ПЗ (n=22)	0,56±0,03		0,58±0,05		2,37±0,37	

Примітки: ⁰ - p<0,05 у порівнянні з ПЗ; ¹ - p<0,05 у порівнянні з результатами відповідної групи до лікування; ² - p<0,05 у порівнянні з результатами відповідної групи, що приймали АХБТ.

Найбільш значне підвищення активності каталази відносно рівня до лікування було досягнуто у хворих, які застосовували еупатілін, а саме – у 1,8 раза серед пацієнтів III-B групи та у 1,5 раза серед хворих I-B групи (p<0,05). Виявлено статистично достовірну різницю між показниками активності каталази хворих I-B групи у порівнянні з I-A групою та у хворих III-B групи у порівнянні з III-A групою (p<0,05) (табл. 4.7), що разом із зниженням вмісту ОМБ у сироватці крові хворих свідчить про виражені антиоксидантні властивості еупатіліну.

Зниження вмісту у сироватці крові МСМ було незначним, хоча й статистично достовірним, та склало приблизно у 1,1 рази менше у хворих усіх груп, у порівнянні з показниками відповідних груп до лікування ($p < 0,05$). При цьому еупатілін не продемонстрував додаткових переваг у комплексній АХБТ ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність його впливу на перебіг ендогенної інтоксикації у хворих на НР-асоційований ХГ на фоні ЦД 2 типу та без нього (табл. 5.7).

Призначення eupatilinu хворим на НР-асоційований ХГ на фоні комплексної патогенетичної терапії дозволяє суттєво покращити антиоксидантний захист організму за рахунок активації каталази та зниження вмісту ОМБ. Проте, незважаючи на наявність тісного зв'язку між станом про- та антиоксидантної систем із розвитком ендогенної інтоксикації [278], eupatilin не впливає на останню, про що свідчить відсутність різниці між показниками МСМ після лікування у групах.

5.3. Вплив комбінованої антихелікобактерної терапії з eupatilinom на стан резистентності слизового бар'єру хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та цукровий діабет 2 типу

Важливим елементом ефективного лікування ряду захворювань ГДЗ, у тому числі асоційованих із персистенцією НР, є відновлення слизового бар'єру шлунку [91, 123, 156, 157, 250, 286], на що, за результатами низки досліджень, здатний впливати eupatilin [242, 250, 283].

Дана думка була підтверджена й в нашому дослідженні, у якому на фоні морфологічно та морфометрично підтвердженого покращення стану СОШ, що супроводжувалась збільшенням товщини слизового покриву та його рівномірним розвитком на усіх ділянках, спостерігалось зниження у крові рівнів NANA та фукози не зв'язаної з білками, що опосередковано відображає стабілізацію резистентності слизового бар'єру шлунку та відсутність посиленої деструкції муцинів, яка мала місце у хворих до лікування. При цьому саме у

хворих на НР-асоційований ХГ із супутнім ЦД 2 типу, які входили до І-Б групи, призначення еупатіліну до АХБТ дозволило найбільш суттєво знизити вміст NANA та фукози, а саме – у 3,6 ($p<0,05$) та 2,2 ($p<0,05$) рази у порівнянні з вмістом NANA та фукози у сироватці крові до лікування. При цьому рівні NANA та фукози у хворих І-Б групи після лікування не відрізнялись від показників ПЗ осіб (табл. 5.8). У той же час у хворих І-А групи, яким була призначена АХБТ без корекції, показники NANA зменшувались у 1,1 ($p<0,05$) рази, а фукози – у 1,2 ($p<0,05$) рази у порівнянні з показниками відповідної групи до лікування та статистично достовірно перевищували норму порівняно з ПЗ особами.

У хворих ІІІ групи також спостерігалось достовірне зниження показників NANA та фукози після лікування, не залежно від обраних терапевтичних комплексів. Проте, призначення еупатіліну хворим ІІІ-Б групи дозволило знизити у них вищеназвані показники у 1,9 ($p<0,05$) та у 1,6 ($p<0,05$) рази відповідно у порівнянні з показниками до лікування. Одночасно на фоні лікування хворих ІІІ-А групи вміст NANA та фукози зменшувався у 1,2 рази ($p<0,05$) відносно показників до лікування.

Табл. 5.8

Вміст NANA та фукози у сироватці крові хворих на НР-асоційований ХГ на фоні ЦД 2 типу після лікування, (M±m)

Клінічні групи	NANA (ммоль/л)		Фукоза (ммоль/л)	
	До лікування	Через 1 міс.	До лікування	Через 1 міс.
І-А (n=35)	7,75±0,78	6,90±0,57 ^{0,1}	2,40±0,47	2,00±0,36 ^{0,1}
І-Б (n=36)	7,61±0,80	2,13±0,85 ^{1,2}	2,55±0,17	1,13±0,49 ^{1,2}
ІІІ-А (n=24)	4,06±0,53	3,40±0,65 ^{0,1}	1,82±0,43	1,48±0,23 ^{0,1}
ІІІ-Б (n=24)	4,28±0,39	2,13±0,31 ^{0,1,2}	1,76±0,31	1,14±0,13 ^{0,1,2}
ПЗ (n=22)	1,66±0,37		0,85±0,09	

Примітки: ⁰ - $p<0,05$ у порівнянні з ПЗ; ¹ - $p<0,05$ у порівнянні з результатами відповідної групи до лікування; ² - $p<0,05$ у порівнянні з результатами відповідної групи, що приймали АХБТ.

Таким чином, додаткове призначення еупатіліну на фоні стандартної потрійної АХБТ статистично достовірно знижує вміст у сироватці крові NANA та фукози, не зв'язаної з білками, як у хворих на НР-асоційований ХГ без з супутнього ЦД 2 типу, так і за умови його наявності (табл. 5.8). Проте саме у останньої категорії пацієнтів призначення еупатіліну дозволило додатково знизити вміст NANA у сироватці крові у 3,2 рази ($p < 0,05$) та фукози у 1,8 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з хворими, що приймали лише АХБТ, а також досягти показників, які дещо перевищують норму, однак статистично не відрізняються від неї. Усе це свідчить на користь гастропротекторних властивостей еупатіліну, що реалізуються через підвищення резистентності слизового бар'єру шлунку.

5.4. Вплив комбінованої антихелікобактерної терапії і еупатіліну на стан системи оксиду азоту у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та цукровий діабет 2 типу

У попередньому розділі було продемонстровано, що система NO відіграє вагомую роль у патогенезі НР-асоційованого ХГ, зокрема у хворих із супутнім ЦД 2 типу. Це у свою чергу супроводжувалось найбільшим підвищенням вмісту нітритів у сироватці крові хворих І групи на фоні зростання активності gNOS, переважно за рахунок iNOS за одночасного зниження cNOS [282]. Отримані результати свідчать про виражену активацію імунної відповіді та запального процесу, а також про дисфункцію судинно-нейрональних механізмів підтримки гомеостазу організму людини. Таким чином, терапія НР-асоційованого ХГ у хворих на ЦД 2 типу має проводитись із урахуванням даних механізмів.

Нами встановлено, що призначення АХБТ хворим на НР-асоційований ХГ як з супутнім ЦД 2 типу, так і без нього дозволяє вплинути на вищевказані патогенетичні ланки та статистично достовірно, у порівнянні з результатами до лікування, знизити вміст нітритів та активність gNOS. Так, у пацієнтів I-A групи вміст нітритів було знижено у 2,3 рази ($p < 0,05$), а активність gNOS – у 2,0 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з даними до лікування. Серед пацієнтів III-A групи вміст

нітритів після лікування зменшився у 1,9 рази ($p < 0,05$) та статистично не відрізнявся від показників ПЗ осіб, а активність gNOS зменшилася у 1,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування (табл. 5.9, табл. 5.10).

Табл. 5.9

Вміст нітритів (мкмоль/л) у сироватці крові хворих на НР-асоційований ХГ на фоні ЦД 2 типу після лікування, (M±m)

Група	До лікування	Через 1 міс.
I-A (n=35)	18,97±2,16	8,49±0,66 ^{0,1}
I-B (n=36)	19,53±1,46	5,59±0,70 ^{0,1,2}
III-A (n=24)	7,80±0,33	4,22±0,54 ¹
III-B (n=24)	7,91±0,84	3,98±0,60 ¹
ПЗ (n=22)	3,99± 0,62	

Примітки: ⁰ - $p < 0,05$ у порівнянні з ПЗ; ¹ - $p < 0,05$ у порівнянні з результатами відповідної групи до лікування; ² - $p < 0,05$ у порівнянні з результатами відповідної групи, що приймали АХБТ.

Призначення еупатіліну до комплексної терапії НР-асоційованого ХГ дозволило статистично достовірно знизити у 1,5 разів ($p < 0,05$) вміст нітритів у хворих I-B групи у порівнянні з хворими I-A групи (табл. 5.9). Статистично достовірної різниці між показниками нітритів III-A та III-B груп виявлено не було, хоча вони не відрізнялись від ПЗ. Отримані дані вказують на переваги включення еупатіліну на фоні АХБТ саме хворим із супутнім ЦД 2 типу, оскільки у хворих на НР-асоційований ХГ без ЦД 2 типу можливо досягти зниження вмісту нітритів у сироватці крові, навіть на фоні АХБТ.

Зниження продукції нітритів може пояснюватись пригніченням активності ферментів NOS на фоні терапії. Так, найбільшої супресії активності gNOS, що склала у 2,2 рази менше ($p < 0,05$) порівняно з результатами до лікування, було досягнуто у хворих I-B групи (табл. 5.10).

Табл. 5.10

**Активність NOS у сироватці крові хворих на НР-асоційований ХГ на фоні
ЦД 2 типу після лікування, (M±m)**

Група	gNOS (мкмоль/г·хв)		iNOS (мкмоль/г·хв)		сNOS (мкмоль/г·хв)	
	До лікування	Через 1 міс.	До лікування	Через 1 міс.	До лікування	Через 1 міс.
I-A (n=35)	1,07±0,04	0,54±0,08 0,1	1,05±0,05	0,50±0,08 0,1	0,03±0,01	0,04±0,01 0,1
I-B (n=36)	1,06±0,06	0,48±0,05 0,1,2	1,03±0,03	0,42±0,05 0,1,2	0,03±0,01	0,06±0,01 0,1,2
III-A (n=24)	0,37±0,03	0,25±0,02 0,1	0,29±0,07	0,17±0,02 0,1	0,07±0,01	0,07±0,01
III-B (n=24)	0,33±0,06	0,22±0,03 1,2	0,31±0,06	0,14±0,03 1,2	0,07±0,01	0,07±0,01
ПЗ (n=22)	0,21±0,06		0,14±0,06		0,07±0,01	

Примітки: ⁰ - p<0,05 у порівнянні з ПЗ; ¹ - p<0,05 у порівнянні з результатами відповідної групи до лікування; ² - p<0,05 у порівнянні з результатами відповідної групи, що приймали АХБТ.

Проаналізувавши активність різних ізоформ gNOS, нами встановлено, що у хворих I-A та I-B груп проведене лікування дозволило не лише знизити активність iNOS (p<0,05), але й достовірно підвищити активність сNOS (p<0,05) у порівнянні з показниками до лікування. Поряд з цим, у пацієнтів підгруп III-A та III-B спостерігалось пригнічення активності iNOS (p<0,05) на фоні відсутності будь-якого впливу обраних терапевтичних комплексів на активність сNOS, яка у хворих III групи до та після лікування статистично не відрізнялась від норми (табл. 5.10).

Призначення АХБТ і еупатіліну сприяло більш вираженому зниженню активності iNOS, а саме у 1,2 (p<0,05) раза у хворих I-B і III-B груп порівняно з

пацієнтами I-A та III-A груп відповідно. Додаткове призначення еупатіліну дозволило підвищити активність cNOS лише у хворих I-B групи, яка була у 1,5 рази вище у порівнянні з показником I-A групи ($p < 0,05$) [282].

Таким чином, додаткове призначення еупатіліну на фоні АХБТ надає переваг саме у лікуванні хворих на НР-асоційований ХГ на фоні ЦД 2 типу, що дозволяє у них достовірно знизити вміст нітритів у 3,5 разів, у порівнянні з показником до лікування, за рахунок пригнічення у 2,5 рази активності iNOS. Окрім цього, у даній категорії пацієнтів вдається досягти статистично достовірного підвищення активності cNOS у 2 рази у порівнянні з показником до лікування.

Список власних публікацій за результатами, які наведені в даному розділі:

1. Радіонова ТО. Вплив синдрому надмірного бактеріального росту на ефективність антихелікобактерної терапії у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(1): 38–42. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.1.38> [287]
2. Радіонова ТО, Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Криворучко ІГ, Скрипник РІ. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатіліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156): 149–154. doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-149-154 [280]
3. Радіонова ТО, Скрипник ІМ, Акімов ОЄ, Костенко ВО, Вірченко ВІ. Корекція стану системи оксиду азоту у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2): 79–85. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.79 [282]

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Взаємозв'язок між органами ШКТ та станом вуглеводного обміну неможливо переоцінити, оскільки саме в ньому проходить більшість фізіологічних процесів глікоконнеогенезу та відбувається регуляція глікемії. ШКТ виконує функції розпізнавання надходження вуглеводів до організму, їх розщеплення, всмоктування, синтез основних гормонів та гормоноподібних речовин, які беруть участь у метаболізмі глюкози [22]. При цьому функціональний стан ШКТ, зокрема шлунку, є чутливим до коливань глікемії [72, 74, 127]. І навпаки – дисфункціональні та структурні зміни ШКТ впливають на контроль глікемії у хворих на ЦД та часто є перепорою на шляху підбору гіпоглікемічної терапії [22, 86, 127, 269]. У свою чергу гіперглікемія здатна індукувати пошкодження судинного ендотелію та ініціювати запальні механізми, призводячи до ураження органів ШКТ. Саме тому серед ускладнень ЦД досить розповсюдженими є гастроінтестинальні розлади [4, 15, 18, 127, 273], що завжди має залишатись у фокусі уваги клініцистів. Існує і зворотній зв'язок: наявність ЦД може впливати на класичні патогенетичні механізми уражень шлунку, що потребує додаткового вивчення та розробки диференційованих підходів до лікування даної категорії хворих. Так, відомо, що СОШ у хворих на ЦД є більш уразливою до формування запальних та деструктивних змін, ніж за умови відсутності ЦД [49, 83, 130, 288, 289]. На сьогодні не існує даних щодо особливостей перебігу ХГ у хворих на ЦД 2 типу, що стало предметом даного дослідження.

Предметом невпинної дискусії серед багатьох дослідників є особливості клінічного перебігу патології верхніх відділів ШКТ у хворих на ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ЦД 1 типу та пацієнтами без ознак порушення вуглеводного обміну. Тоді як одні дослідники вказують на відсутність подібних розбіжностей [7], інші зазначають те, що наявність ЦД та його тип значним чином впливають на характер гастроінтестинальних симптомів [4, 8, 9, 69, 290], хоча дані щодо переважання тих чи інших клінічних проявів є неоднозначними.

Існує думка щодо варіабельності симптоматики у хворих на ЦД, обумовленої «синдромом мінливості» – станом, коли поява одних скарг супроводжується зникненням інших та залежить від багатьох факторів, асоційованих з ЦД [9].

У нашій роботі було встановлено певні відмінності між гастроентерологічною симптоматикою на фоні ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ЦД 1 типу, а також пацієнтами, що не мали ознак порушень вуглеводного обміну. Так, основною особливістю клінічної картини ХГ у хворих із супутнім ЦД 2 типу став його безбольовий перебіг на фоні вираженого диспепсичного синдрому (RR=4,70, 95%CI 2,57-8,60; $p<0,05$), тоді як ЦД 1 типу навпаки підвищував ризик розвитку епігастрального болю (RR=1,74; 95%CI 1,02-3,00; $p<0,05$). Разом з тим, ЦД 2 типу був визнаний фактором ризику розвитку запальної інфільтрації СОШ при ХГ (RR=2,58, 95%CI 1,29-5,36; $p<0,05$). Отримані дані свідчать про те, що органічна патологія шлунку на фоні ЦД 2 типу може супроводжуватись відсутністю типового больового синдрому. Вірогідно, така атипівність клінічної картини пов'язана із розвитком ДН (RR=1,53, 95% CI 1,10-2,14; $p<0,05$), яка у свою чергу може змінювати перцепцію больового імпульсу та його передачу по нервових волокнах [53, 266]. Таким чином, наявність диспепсичного синдрому у хворих на ЦД 2 типу із супутньою ДН потребує значної уваги та може вважатись показанням для проведення ЕГДС з біопсією. Дана рекомендація знаходить своє підтвердження й у інших роботах. Наприклад, Yeng-Ling Peng et al. [62] встановили, що ЦД 2 типу є незалежним фактором ризику кровотечі на фоні пептичної виразки шлунку, Yao-Jong Yang et al. [113] виявили, що хворі на ЦД 2 типу чоловічої статі схильні до формування більш важких форм запалення у СОШ. Низка досліджень останніх років свідчить про високий ризик розвитку раку шлунку у хворих на ЦД 2 типу [11, 63, 66, 114, 291]. Ці дані підкреслюють необхідність своєчасної діагностики патології шлунку на фоні ЦД 2 типу, що, відповідно до отриманих у даній роботі результатів, часто перебігає без больового синдрому та відповідно тривалий час може залишатись недіагностованою.

Існує думка, що маніфестація гастроінтестинальних симптомів у хворих на ЦД асоціюється з коливаннями глікемії [7, 70, 292]. Ми встановили, що якщо у пацієнтів з ЦД 1 типу декомпенсація вуглеводного обміну дійсно є фактором ризику виникнення гастроінтестинальних симптомів (RR=4,07; 95%CI 1,44-11,44, $p<0,05$), то у пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу дана асоціація відсутня, хоча J. Kim et al. [59] у своїй роботі отримали дані, що недостатній контроль глікемії є незалежним фактором розвитку гастроінтестинальних симптомів з боку верхніх відділів ШКТ. Варто зазначити, що на рівень постпрандіальної глюкози в крові впливає не лише характер їжі та її об'єм, але й абсорбційна здатність кишечника, секреція інсуліну, глюкагону та інкретинів, стан евакуаторної функції шлунку. Останній фактор визначає приблизно на 35% варіабельність показників постпрандіальної глюкози у хворих на ЦД 2 типу та здорових осіб [297]. Тому необхідним є проведення додаткових досліджень з урахуванням вищеперерахованих чинників.

Відомо, що у загальній популяції провідним фактором розвитку кислотозалежної патології шлунку є інфекція НР, роль якої неможливо заперечити і у хворих на ЦД. Лише 10-18% випадків ХГ є НР-негативними [23]. При цьому у патогенезі кислотозалежної патології шлунку важливе місце займає дисбаланс у гомеостазі між факторами його захисту та факторами агресії, серед яких досить вагомим є вплив соляної кислоти. Цікавим фактом є те, що у хворих на ЦД переважає гіпоацидність шлунку, зокрема на фоні діабетичної гастропатії та ХГ [122, 293, 294]. Це дозволяє зробити припущення, що серед механізмів патології шлунку запального генезу на фоні ЦД мова йде про вплив інших факторів, відмінних від агресивної дії шлункового соку. Однак, асоціація ЦД з глибокими ураженнями СО, а саме виразковою хворобою шлунку та ДПК, у 52% випадків все ж таки супроводжується гіперацидним станом шлунку [293]. У дослідженні [295] було встановлено, що ХГ на фоні ЦД 2 типу супроводжується не лише підвищенням рН шлунку, але й переважанням явищ атрофії, вираженість яких залежала від інфікування НР, віку хворих, тривалості ЦД, наявності супутньої ангіопатії, полінейропатії, наявності дуоденогастрального

рефлюксу. У нашому дослідженні встановлено, що ЦД 2 типу у хворих на ХГ є фактором ризику зниженої кислотності шлунку (RR=1,60, 95% CI 1,16-2,20; $p<0,05$), а отже, створює сприятливі умови для інфікування НР та надмірного бактеріального росту у кишечнику.

Так, було статистично доведено, що ЦД 2 типу підвищує ризик виникнення НР-асоційованого ХГ (RR=1,29, 95%CI 1,04-1,59; $p<0,05$), а також СНБР (RR=1,71, 95% CI 1,28-2,30; $p<0,05$). Високу частоту інфікування НР у хворих на ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами без ЦД було виявлено в ряді інших досліджень [167, 170, 176, 296]. При цьому НР-статус може впливати як на власне формування патології шлунку [17, 153, 297], так і погіршення вуглеводного обміну [154, 162, 164, 166, 298], а також бути патогенетичною ланкою формування ЦД 2 типу [163, 168, 170, 299]. Зростання частоти СНБР у хворих на ЦД 2 типу також у своїх роботах продемонстрували С.М. Ткач [29] та S.V. Rana [28]. Ми встановили існування додаткової залежності між вищевказаними станами: НР-позитивний статус хворих на ХГ та супутній ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку СНБР (RR=1,63, 95%CI 1,02-2,59, $p<0,05$). Це свідчить про те, що у хворих на ЦД 2 типу колонізація НР може бути частиною процесу надмірного бактеріального у верхніх відділах ШКТ на фоні сповільненої моторики шлунку та кишечника [183]. СНБР може супроводжуватися запуском у епітелії кишечника ряду запальних змін, які призводять до зменшення абсолютної чи функціональної площі абсорбційної поверхні кишечника та характеризуються відповідною клінічною симптоматикою – метеоризмом, посиленням відходженням газів, спазмоподібним абдомінальним болем, діареєю, стеатореєю, як проявами мальабсорбції та непереносимості D-ксилози, лактози [28, 192]. Тому, повертаючись до питання варіабельності гастроентерологічних симптомів на фоні ЦД 2 типу, ми дослідили не лише частоту інфікування НР, але й чи впливає НР-статус та СНБР на спектр клінічних проявів у хворих на ХГ та супутній ЦД 2 типу.

Було відмічено, що незважаючи на те, що ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку безбольового ХГ, саме наявність НР інфекції сприяє розвитку

епігастрального болю у даної категорії хворих (RR=2,51, 95%CI 1,01-6,27, $p<0,05$). Це може бути пов'язано із метаболічними змінами у СОШ на фоні персистенції у ній НР, що у хворих на ХГ та ЦД 2 типу також призводить до формування більш глибоких дефектів СОШ у вигляді ерозій (RR=3,99, 95% CI 1,03-15,42; $p<0,05$). СНБР у хворих на ХГ та ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку здуття живота (RR=3,27, 95%CI 1,48-7,20, $p<0,05$) та нудоти (RR=1,96, 95%CI 1,16-3,32, $p<0,05$), що є типовим для СНБР [196, 300].

Оскільки у хворих з коморбідними станами, зокрема на фоні ЦД, часто визначається тенденція до розвитку депресивних станів та зниження якості життя [139, 141, 144, 148, 292], що часто супроводжує й гастроентерологічну патологію [60, 75, 127, 149, 150, 292], ми вивчили місце даних факторів у формуванні ХГ. Було встановлено, що погіршення психоемоційного статусу спостерігається у хворих на ХГ не залежно від наявності супутнього ЦД 2 типу. Це вказує на користь асоціації патології ШКТ з ментальним станом. Додатково встановлено статистично значущу асоціацію жіночої статі із формуванням астеноневротичного синдрому як на фоні ЦД 2 типу (RR=7,07; 95%CI 2,47-20,29; $p<0,05$), так і 1 типу (RR=8,38; 95%CI 2,19-32,10; $p<0,05$). Варто зазначити, що наявність коморбідності у вигляді ЦД 2 типу у хворих на ХГ значно погіршує майже усі показники шкали SF-36 та супроводжується різкою зміною не лише психоемоційного, але й фізичного статусу. Так, серед хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу частка осіб зі зниженими показниками SF-36 різко збільшувалася порівняно з хворими на ХГ без супутнього ЦД 2 типу: у 3 рази більшою була кількість осіб із зниженням показника PF; у 1,9 разів – RP; у 1,2 рази – BP; у 1,3 рази – GH; у 2,3 рази – VT; у 1,3 рази – SF; у 1,1 рази – RE та MH. ЦД 2 типу виявився фактором ризику погіршення ментального здоров'я у хворих на ХГ, а саме показників VT (RR=2,26, 95% CI 1,59-3,21; $p<0,05$) та SF (RR=1,27, 95% CI 1,06-1,53; $p<0,05$), а також індикаторів стану фізичного здоров'я PF (RR=3,04, 95% CI 1,91-4,86; $p<0,05$), RP (RR=1,90, 95% CI 1,50-2,39; $p<0,05$), BP (RR=1,25, 95% CI 1,09-1,45; $p<0,05$) та GH (RR=1,30, 95% CI 1,09-1,57; $p<0,05$).

Відкритим питанням залишається причинно-наслідковий зв'язок між симптомами з боку ШКТ та психологічними розладами у хворих на ЦД: невідомо чи психологічний дистрес виступає у ролі індуктора, чи ж є результатом шлунково-кишкових розладів [142]. З одного боку, психоемоційні розлади можуть супроводжуватись формуванням вісцеральної гіперчутливості та дисфункцією органів ШКТ, з іншого – гастроінтестинальні симптоми можуть посилювати тривогу та депресію, замикаючи у даному випадку хибне коло між ЦНС та органами ШКТ [83]. Один з проведених мета-аналізів літературних джерел встановив, що у хворих на ЦД, які мали гастроінтестинальні симптоми, визначались не лише функціональні, але й структурні зміни в органах ЦНС. Вони локалізувались, зокрема, у острівцевій частці кори головного мозку, електрофізіологічні зміни у якій корелювали з появою гастроінтестинальної симптоматики. Дослідження з використанням візуалізаційних технік виявили мікроструктурні зміни у тих частинах мозку, які беруть участь у формуванні вісцеральної чутливості [301]. Тобто зміни психоемоційного статусу у хворих гастроентерологічного профілю із супутнім ЦД потребують подальших більш поглиблених досліджень.

Оцінку стану прооксидантної системи та системи антиоксидантного захисту хворих на ХГ у залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу та НР-статусу проводили за показниками активності каталази – антиоксидантного ферменту, що каталізує розпад пероксиду водню [92, 93], та ОМБ – продуктів вільнорадикального окислення, структура яких змінюється в умовах оксидативного стресу [88, 259, 277]. Нами встановлено, що ЦД 2 типу у хворих на НР-негативний ХГ призводить до зростання активності каталази у 1,2 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з хворими на НР-негативний ХГ без ознак вуглеводного обміну, що вірогідно має компенсаторний характер на фоні вираженого оксидативного стресу. Останнє у свою чергу підтверджується зростанням ОМБ у 1,2 рази ($p < 0,05$) у хворих на НР-негативний ХГ з супутнім ЦД 2 типу у порівнянні з групою хворих, на НР-негативний ХГ, що не мали супутнього ЦД. Про виражену активацію процесів вільнорадикального окислення на фоні ЦД 2

типу свідчать результати робіт й ряду інших дослідників [31, 32, 34, 35], що пов'язують розвиток оксидативного стресу у хворих на ЦД 2 типу із альтерацією ферментативних механізмів, запуском інтенсивного перекисного окислення ліпідів, порушенням обміну глутатіону та зниженням вмісту вітаміну С. Відомо, що персистенція у організмі людини НР також здатна індукувати формування вільних радикалів та призводити до пошкодження клітин організму на фоні оксидативного стресу [36], що знайшло відображення і у нашому дослідженні: у хворих на НР-асоційований ХГ без супутнього ЦД вміст ОМБ був у 1,3 рази ($p < 0,05$) рази вищим, ніж у хворих на НР-неасоційований ХГ без супутнього ЦД. Проте, серед пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу дана різниця склала у 1,1 рази та була статистично не достовірною ($p > 0,05$), тобто у цієї категорії хворих на розвиток оксидативного стресу більшою мірою впливає наявність ЦД 2 типу та метаболічні розлади на його фоні, а не НР-статус. У нашому дослідженні вперше було встановлено, що НР у поєднанні з ЦД 2 типу потенціюють розвиток дисбалансу у про- та антиоксидантій системах, що супроводжується найбільш вираженим зростанням вмісту ОМБ у хворих на НР-асоційований ХГ з супутнім ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами з НР-негативним ХГ без супутнього ЦД 2 типу ($0,85 \pm 0,11$ УО/мг проти $0,65 \pm 0,11$ УО/мг, $p < 0,05$). При цьому збільшується й активність каталази ($3,04 \pm 0,60$ УО/л проти $2,39 \pm 0,46$ УО/л, $p < 0,05$), проте, вірогідно, її активності недостатньо для усунення оксидативного стресу. Варто відмітити, що активність каталази у хворих на НР-негативний ХГ статистично не відрізняється від показника у ПЗ осіб. Це свідчить про те, що у даної категорії хворих підтримується стан гомеостазу системи антиоксидантного захисту.

З оксидативним стресом тісно пов'язується й запуск ендогенної інтоксикації [278, 279]. Так, у хворих на ХГ з супутнім ЦД 2 типу було встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом у крові МСМ та ОМБ ($r = 0,438$, $p = 0,047$). Підвищення МСМ у порівнянні з нормою було зафіксовано у всіх хворих на ХГ ($p < 0,05$), не залежно від НР-статусу та супутньої патології, проте статистично достовірну різницю між групами було виявлено лише у хворих на НР-позитивний ХГ і ЦД 2 типу та пацієнтами з НР-негативним ХГ без

супутнього ЦД 2 типу ($0,72 \pm 0,05$ УО проти $0,64 \pm 0,07$ УО, $p < 0,05$). Таким чином, ЦД 2 типу, що поєднується з персистенцією у організмі людини НР, супроводжується вираженими процесами ендогенної інтоксикації у хворих на ХГ. Це може пояснюватись асоціацією НР з СНБР на фоні ЦД 2 типу, оскільки деякі дослідники пов'язують розвиток ендогенної інтоксикації зі змінами мікробіотичного пейзажу кишечника та СНБР [310].

Іншим спільним патогенетичним механізмом формування гастроентерологічної патології, ЦД 2 типу та НР інфекції є дисбаланс у системі NO [37–39, 41–43, 102, 103, 106, 107, 111]. Ці дані стали підґрунтям для оцінки активності NOS та вмісту нітритів у сироватці крові хворих за умови поєднання усіх трьох чинників.

Спостерігалась тенденція до прогресивного зростання вмісту нітритів у сироватці крові хворих на ХГ у залежності від появи додаткових патогенних факторів, що може бути пов'язано із вираженою активацією вільнорадикального окислення у хворих на ЦД 2 типу [92]. Так, серед пацієнтів з НР-негативним статусом без супутнього ЦД 2 типу рівень нітритів залишався в межах норми, тоді як позитивний НР-статус призводив до їх підвищення у 2 рази ($p < 0,05$), наявність супутнього ЦД 2 типу – у 3,4 рази ($p < 0,05$), а комбінація НР інфекції та ЦД 2 типу – у 4,8 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗ особами. Деякі автори вказують, що зростання вмісту NO у сироватці крові хворих не пов'язано з виникненням ЦД 2 типу, але є предиктором та індикатором розвитку ряду ускладнень ЦД 2 типу [39, 92], що може мати місце у даній категорії хворих. Незважаючи на те, що NO має важливе фізіологічне значення для функціонування органів ШКТ [103], на фоні оксидативного стресу може відбуватись його інактивація високореактивними супероксид-аніонами, що призводить до погіршення роботи ряду органів, які потребують NO [41].

Як правило, джерелом гіперпродукції NO є підвищена активність NOS [92], переважно за рахунок iNOS [41], зростання активності якої пов'язують також з розвитком раку шлунку [44, 107]. Це може пояснювати той факт, що ЦД 2 типу є фактором ризику раку шлунку [114]. І дійсно, серед усіх груп

максимальне підвищення вмісту нітритів у хворих на НР-асоційований ХГ та ЦД 2 типу супроводжувалось максимальним зростанням активності gNOS, що у 5,0 разів перевищувало норму ($p < 0,05$). Особлива роль у цьому процесі належала активації iNOS, яка у 1,5 рази перевищувала показник хворих на НР-негативний ХГ на фоні ЦД 2 типу ($p < 0,05$) та у 2,9 рази – показник хворих на НР-асоційований ХГ без ЦД 2 типу ($p < 0,05$). Відомо, що активація iNOS є важливою ланкою у реалізації антимікробного захисту, у тому числі проти НР, проте надмірне збільшення даного показника асоціюється й з розвитком раку шлунку та MALT-лімфом, що свідчить про роль iNOS у розвитку загрозливих патологічних станів [179].

Привертає увагу й те, що у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу паралельно із зростанням iNOS відмічалось зниження у 2,3 рази порівняно з нормою ($p < 0,05$) активності cNOS, що включають eNOS та nNOS. При цьому достовірна різниця між показниками cNOS у хворих на ХГ та ЦД 2 типу у залежності від їх НР-статусу була відсутня ($p > 0,05$). Такі зміни можуть свідчити про ендотеліальну та нейрональну дисфункції, які розвиваються на фоні ЦД 2 типу. Повертаючись до ролі cNOS у ШКТ, слід відмітити, що зниження активності cNOS може призводити до шлункової гіпомоторики та порушення стану СО ГДЗ [44], що було підтверджено під час морфологічного дослідження біоптатів СОШ хворих. Можна зробити висновок, що інфекція НР у хворих на ХГ та супутній ЦД 2 типу не впливає на активність cNOS. На противагу цьому, у хворих на ХГ без супутніх факторів у вигляді НР чи ЦД на фоні нормальних значень вмісту нітритів та активності iNOS, відмічалось статистично достовірне зростання cNOS у 1,1 раз у порівнянні з ПЗ ($p < 0,05$). Це може свідчити про активацію eNOS та посилення кровопостачання СОШ, синтез та секрецію гелю слизу як фактору захисту [44, 103], що у свою чергу асоціюється з мінімальними патоморфологічними змінами СОШ у даної категорії хворих.

В результаті проведеного патоморфологічного дослідження біоптатів СОШ хворих на ХГ було виявлено, що найбільш тяжкі гістологічні зміни та виражене запалення спостерігались за умови поєднання ХГ з НР та ЦД 2 типу. У

цій групі мали місце виражені запальні, деструктивно-дистрофічні зміни та визначалися явища атрофії СО зі склерозом на фоні значних порушень у мікроциркуляторному руслі по типу діабетичної мікроангіопатії, що супроводжувались запусінням дрібних артерій та повнокрів'ям дрібних вен. Описаний спектр патологічних змін вірогідно зумовлений несприятливим впливом судинної патології, що розвивається як на фоні ЦД 2 типу [53, 61, 77], так і інфекції НР [217]. Дана думка підтверджується й різким зниженням у крові даної категорії хворих сNOS, вірогідно eNOS фракції, що є типовим для судинних порушень [38, 111, 302]. Вірогідно, наслідком мікросудинних пошкоджень стали й порушення регенерації СО, що проявлялись у вигляді кишкової метаплазії, яка була діагностована у 4 (40%) із 10 хворих на НР-асоційований ХГ та ЦД 2 типу.

Як і слід було очікувати, найменш виражені гістологічні зміни були зафіксовані у хворих на НР-негативний ХГ без супутнього ЦД 2 типу. У цілому вони характеризувались помірним збільшенням кількості клітинних елементів лімфоплазмоцитарного ряду у власній пластинці СО, відсутністю атрофічних змін та суттєвих судинних порушень.

Проведена морфометрія СОШ дозволила констатувати, що у хворих на НР-асоційований ХГ на фоні ЦД 2 типу слизовий покрив є нерівномірно розвинутим на всій поверхні, а середня товщина СО є найменшою серед усіх груп та становить $453,10 \pm 10,7$ мкм, що є у 1,3 рази менше ніж у хворих на НР-неасоційований ХГ без супутнього ЦД 2 типу ($p < 0,05$). Дані зміни можуть пояснюватись зниженням резистентності слизового бар'єру шлунку та посиленою деструкцією слизу, що супроводжувалось зростанням у крові хворих вмісту NANA та фукози, не зв'язаної з білками [91, 156, 157, 303]. Так, наявність ХГ супроводжується достовірним підвищенням вмісту у сироватці крові NANA та фукози у всіх хворих у порівнянні з ПЗ незалежно від стану вуглеводного обміну та НР-статусу ($p < 0,05$). У хворих на ХГ, що страждають на ЦД 2 типу, встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом у сироватці крові фукози

та NANA, як на фоні персистенції НР ($r=+0,305$, $p=0,01$), так і за її відсутності ($r=+0,784$, $p=0,00003$).

Одночасна наявність у хворих на ХГ такої коморбідності, як ЦД 2 типу та НР, призводить до збільшення показників NANA у 1,6 рази ($p<0,05$) та фукози – у 3,6 рази ($p<0,05$) у порівнянні з хворими на ХГ без обтяжуючих факторів у вигляді ЦД та НР. Подібні результати було отримано в дослідженні Г.С. Маслової [157], у якому продемонстровано роль змін рівня фукози та NANA у крові хворих на хронічні лейкемії на фоні ерозивно-виразкових уражень шлунку, що свідчило про посилення катаболічних процесів, зменшення резистентності слизового бар'єру шлунку та підвищення ризику формування виразкових дефектів. У хворих на ХГ та супутній ЦД 2 типу персистенція НР достовірно підвищує вміст NANA та фукози, а саме в 1,1 рази ($p<0,05$), що свідчить про здатність НР впливати на стан СОШ. І.М. Скрипник [156] подібним чином довів роль інфекції НР у зниженні резистентності СОШ та дванадцятипалої кишки у хворих з виразковою хворобою. Варто відмітити, що сіалові кислоти, представником яких є й NANA, як клітинні компоненти, відіграють важливу роль у забезпеченні антимікробного захисту за рахунок перешкоджання прикріплення патогенів до поверхні клітин господаря на ініціальному етапі інфікування вірусами, паразитами, бактеріями, у тому числі НР, що було продемонстровано в умовах *in vitro* та *in vivo* [303]. З цього слідує, що деструкція слизу у СОШ, та відповідно відсутність NANA, у хворих на ЦД 2 типу може сприяти колонізації НР на поверхні шлунку, що ще більше ослаблює резистентність слизового бар'єру та призводить до порушення стану СОШ за одночасного зростання NANA та фукози, як компонентів зруйнованих муцинів, у периферичній крові.

Таким чином, у патогенезі ХГ у хворих на ЦД 2 типу важливу ролі відіграє не лише персистенція НР, але й СНБР, психоемоційний статус хворих, порушення у системах про- та антиоксидантного захисту, зниження резистентності слизового бар'єру шлунку та дисбаланс у системі NO, що потребують відповідної корекції. При цьому наявність НР та ЦД 2 типу у хворих

на ХГ є факторами, що потенціюють один одного та призводять до метаболічної ендогенної інтоксикації, посилення процесів вільнорадикального окислення, індукції iNOS та, відповідно зростання NO, що в умовах оксидативного стресу швидко перетворюються на нітрити. Поряд з цим у даній категорії хворих визначаються найбільш виражені дистрофічні зміни СОШ з порушенням мікроциркуляції за типом діабетичної ангіопатії на фоні зниження резистентності слизового бар'єру шлунку. Усе це підкреслює необхідність інтенсифікації терапевтичних підходів у хворих на НР-асоційований ХГ на фоні супутнього ЦД 2 типу.

Усім хворим на НР-асоційований ХГ у якості етіотропної терапії було призначено 10-денну потрійну АХБТ, що включала пантопразол у стандартній дозі 40 мг, амоксицилін 1000 мг та кларитроміцин 500 мг 2 рази на день. Особливої уваги у хворих на ЦД 2 типу заслуговував СНБР. По-перше, у нашій роботі було встановлено, що наявність ЦД 2 типу асоціюється з розвитком СНБР, по-друге існують дані, що прийом ІПП може потенціювати розвиток СНБР [304–306], що вірогідно зумовлено швидким розмноженням анаеробних бактерій на фоні зниження рівня рН > 4,0 [307]. Окрім цього, як прийом ІПП, так і метформіну може асоціюватись із ростом бактерій класу Gammaproteobacteria (у тому числі Enterobacter, Escherichia, Klebsiella та Citrobacter) та родини Enterococcaceae [308]. Тобто після проведення АХБТ у хворих на ЦД 2 типу існував певний ризик до збільшення частоти СНБР. Підходи до лікування СНБР сьогодні дещо відрізняються і можуть включати застосування як пероральних антибіотиків, так і пробіотиків [300, 309, 310]. Існують дані, що у хворих з СНБР, які приймали пробіотики, в кінці лікування відзначалось повне усунення больового синдрому [311]. За рекомендаціями Маастрихт-V, з метою підвищення ефективності ерадикаційної терапії та попередження розвитку побічних ефектів від антибіотиків, хворим можуть призначатись пробіотики, зокрема *Saccharomyces boulardii* [213, 215, 216]. Враховуючи вищеперераховані фактори, усім хворим додатково до АХБТ призначався пробіотик *Saccharomyces boulardii* 250 мг 2 рази

на день протягом 24 днів з метою посилення ефективності СНБР, корекції СНБР та попередження розвитку небажаних явищ на фоні АХБТ.

З метою впливу на додаткові патогенетичні механізми розвитку НР-асоційованого ХГ на фоні ЦД 2 типу частині пацієнтів було додатково призначено еупатилін 60 мг 3 рази на день протягом 28 днів. Вибір препарату був обумовлений описаними у літературі його гастропротекторними, антихелікобактерними, протизапальними та антиоксидантними властивостями [228, 230, 233, 242, 244, 250, 251]. Окрім цього, у деяких наукових роботах еупатилін описується як нейропротектор [253, 254] та ангіопротектор [237, 253, 254], який має здатність позитивно впливати на моторику ШКТ [234]. З метою визначення ефективності еупатиліну як ад'ювантного препарату до АХБТ з пробіотиком у хворих на НР-асоційований ХГ на фоні супутнього ЦД 2 типу, було проведено порівняльну оцінку не лише між обраними терапевтичними комплексами (АХБТ з еупатиліном та без нього), але й досліджена його ефективність у пацієнтів з НР-асоційованим ХГ без супутнього ЦД 2 типу.

Призначення ад'ювантної терапії еупатиліном хворим на НР-асоційований ХГ з супутнім ЦД 2 типу дозволяє досягти значного клінічного покращення їх стану за рахунок підвищення шансів на усунення після лікування нудоти (OR=18,00, 95% CI 3,74-86,75; $p<0,05$), епігастрального болю (OR=8,87, 95% CI 1,81-43,40; $p<0,05$) та відчуття переповнення шлунку (OR=3,66, 95% CI 1,14-11,77; $p<0,05$). При цьому додавання до АХБТ еупатиліну дозволяє покращити клінічні наслідки лікування у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу за рахунок зменшення частоти печії у 1,6 разів, нудоти – у 9,2 рази, блювання – у 2,9 рази, епігастрального болю – у 6,1 рази, відчуття переповнення шлунку – у 2,7 рази, відчуття раннього насичення – у 1,4 рази у порівнянні з пацієнтами цієї ж групи, що приймали АХБТ без додавання еупатиліну. У хворих без ЦД 2 типу статистично достовірна позитивна клінічна динаміка на фоні АХБТ з еупатиліном спостерігалася лише щодо відчуття переповнення шлунку (OR=9,47, 95% CI 1,06-84,34; $p<0,05$).

Покращення клінічного статусу у хворих на НР-асоційований ХГ, перш за все, пояснюється високим рівнем ерадикації НР [312], яка була досягнута у 77,1% (27/35) хворих на НР-позитивний ХГ та ЦД 2 типу, що приймали АХБТ без корекції; 83,3% (30/36) хворих на НР-позитивний ХГ та ЦД 2 типу, що приймали АХБТ з еупатіліном; 83,3% (20/24) хворих на НР-позитивний ХГ без ЦД 2 типу, що приймали АХБТ без корекції; та 87,5% (21/24) НР-позитивний ХГ без ЦД 2 типу, що приймали АХБТ з еупатіліном. Еупатілін не впливав на рівень ерадикації НР, хоча й демонстрував тенденцію до його покращення. Так, комбінована АХБТ з еупатіліном у хворих на НР-асоційований ХГ та супутній ЦД 2 типу сприяла підвищенню ерадикації НР на 6,2%. Результати щодо рівня ерадикації НР варіюють у різних дослідників, що вірогідно пов'язано із рівнем антибіотикорезистентності у різних регіонах. Тоді як одні дослідники вказують на ефективність ерадикації НР у хворих на ЦД, що складає більше 90% та не відрізняється від загальної популяції [45, 47, 221], інші дослідники вказують значно нижчі показники, що не перевищують 76% [46]. С. Yao et al. [45] продемонстрували, що ефективність першої лінії АХБТ є статистично достовірно нижчою у хворих на ЦД у порівнянні з особами, що не мали ознак порушення вуглеводного обміну.

Встановлено, що факторами ризику неуспішності АХБТ у хворих на ЦД 2 типу є прийом понад 3 курсів антибіотиків протягом останніх 3 років (RR=2,75, 95% CI 1,08-7,04; $p<0,05$) та наявність СНБР до лікування (RR=3,69, 95% CI 1,10-12,39; $p<0,05$). У свою чергу, призначення еупатіліну дозволяє попередити розвиток СНБР на фоні АХБТ у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу (OR=2,95, 95% CI 1,05-8,25; $p<0,05$), що може позитивно впливати як на клінічні прояви, так і патогенез уражень ШКТ. Отримані дані щодо прийому антибіотиків як фактору ризику неефективності АХБТ може свідчити про формування у хворих на ЦД 2 типу антибіотикорезистентності НР до компонентів АХБТ першої лінії [217, 218, 221] на фоні частого прийому антибактеріальних засобів. Варто зауважити, що хворі на ЦД 2 типу достовірно частіше вживають антибіотики, ніж особи у загальній популяції, що пояснюється їх більшою схильністю до

виникнення бактеріальних ускладнень на фоні патології різних органів та систем [219, 220, 223, 308].

Через 1 місяць після проведеного лікування 95,8% (68/71) хворих на ЦД 2 типу знаходились у стані компенсації вуглеводного обміну, тоді як до лікування даний показник складав 60,6% (43/71). При цьому у хворих на НР-асоційований ХГ та супутній ЦД 2 типу, які додатково приймали еупатілін, середній показник HbA1c після лікування був статистично достовірно нижчим у порівнянні з хворими, що приймали виключно АХБТ. Отримані дані свідчать на користь гіпоглікемічних властивостей еупатіліну, що раніше було неодноразово продемонстровано на експериментальних моделях [231, 240, 252]. Нормалізація вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу є важливою умовою стабілізації функціонального стану органів ШКТ та попередження подальшого розвитку ускладнень ЦД, що можуть негативно впливати на стан СОШ у хворих на ХГ.

Запропонований нами лікувальний комплекс дозволив суттєво усунути гастроінтестинальні симптоми, стабілізувати показники глікемії, що дозволило покращити якість життя хворих. Терапія еупатіліном ніяк не впливала на показники SF-36 у порівнянні з хворими, що приймали АХБТ без корекції, проте у всіх групах було досягнуто зменшення частки хворих зі зниженими показниками фізичного та психічного здоров'я за шкалою SF-36, а також було зменшено ризик розвитку депресії з 70% до 22%. Подібні результати було отримано у дослідженні Ye. Sirchak та S. Patskun [144], у якому було продемонстровано, що лікування хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу протягом 1 місяця дозволило покращити показники психічного та фізичного статусу за шкалою SF-36, а також зменшити рівень стресу, що визначався за допомогою тесту Холмса-Раге.

Після проведення контрольної ЕГДС та аналізу її результатів, було встановлено, що призначення еупатіліну на фоні АХБТ хворим на ХГ та ЦД 2 типу дозволило підвищити шанси на відновлення у них стану СОШ протягом 1 місяця від початку лікування (OR=3,66, 95% CI 1,14-11,77; $p<0,05$), у той час як у хворих на ХГ без ЦД 2 типу така статистична достовірність була відсутня. У

останніх тривалий час зберігалися еритематозні зміни та ознаки мінімального запалення. Тобто призначення еупатіліну на фоні АХБТ вірогідно дозволяє вплинути на патогенетичні механізми, що лежать в основі уражень СОШ у хворих на ЦД 2 типу.

Після проведеної АХБТ у хворих на НР-асоційований ХГ з супутнім ЦД 2 типу мало місце зменшення щільності запальної інфільтрації, що свідчило про зменшення ступеню тяжкості запального процесу або його повну відсутність. Додаткове призначення еупатіліну у даній групі дозволило отримати не лише регресію запального процесу, але й частково або повністю нівелювати атрофічні та деструктивно-дистрофічні зміни СО за рахунок покращення мікроциркуляції у ній та, відповідно, активізації регенераторних процесів. Отримані ефекти вірогідно пов'язані із нейропротекторними властивостями еупатіліну, який здатний інактивувати активність мікроглії [254], що, у свою чергу, може пошкоджувати нейрони, та покращувати реперфузію нервової тканини [253]. Дані процеси позитивно впливають на ендотеліальну функцію та можуть сприяти усуненню мікроангіопатій на фоні ЦД [54, 202]. До того ж, S.H. Ko et al. [228] продемонстрували, що у інфікованих НР епітеліальних клітинах шлунку, еупатілін здатний інгібувати активацію ядерного фактору каппа В на фоні зниження ІЛ-8 та хемоатрактивного протеїну-1 моноцитів, що є ще одним протизапальним механізмом, через який реалізується протизапальна дія еупатіліну у хворих на НР-асоційований ХГ.

Так, після проведеного лікування з призначенням еупатіліну хворим на НР-позитивний ХГ та супутній ЦД 2 типу, середні показники рівня фукози у сироватці крові залишалися дещо вищими ніж у ПЗ осіб, проте статистично не відрізняється від них. Подібні результати визначалися у відношенні NANA, що вказує на високу ефективність еупатіліну у стабілізації резистентності слизового бар'єру у хворих на НР-позитивний ХГ та супутній ЦД. При цьому у хворих на НР-асоційований ХГ без супутнього ЦД 2 типу АХБТ і еупатілін не дозволили досягти у них стабілізації СОШ як у ПЗ осіб, що свідчить про можливу роль у даному процесі інших патогенетичних механізмів, на які не впливає еупатілін. У

порівнянні з хворими на НР-позитивний ХГ з супутнім ЦД 2 типу, що приймали АХБТ без еупатіліну, призначення еупатіліну дозволило досягти додаткового зниження рівня фукози у сироватці крові у 3,2 рази ($p < 0,05$) та NANA у 1,8 рази ($p < 0,05$).

Певні позитивні ефекти еупатілін відтворює і на стан антиоксидантного захисту, що може реалізуватися через інгібування еупатіліном розвитку оксидативного стресу, який розвивається на фоні активного метаболізму арахідонової кислоти, а також блокування внутрішньоклітинного синтезу ROS, попередження мітохондріальної дисфункції, ослаблення експресії iNOS, каспази-3, блокування $H_2O_2^-$ та $FeSO_4$ -індукованого апоптозу клітин, пригнічення експресії генів, активність яких пов'язується із утворенням ROS [230, 233, 237, 239, 251, 283]. Відомий і вплив еупатіліну на експресію мієлопероксидази у СО ШКТ, фактору некрозу пухлин- α , знижує продукцію NO, малонового діальдегіду та рівень глутатіону, через що реалізується його гастропротекторна та протизапальна дія. Іншим протизапальним механізмом еупатіліну є його здатність пригнічувати активність нейтрофілів та зменшувати запальну відповідь через вплив на медіатори запалення [233].

Так, додавання еупатіліну до АХБТ дозволяє значно зменшити вміст ОМБ та досягти максимального зниження його рівня у порівнянні з результатами до лікування, у хворих на НР-асоційований ХГ та ЦД 2 типу, а саме – у 1,4 рази ($p < 0,05$). Проведене лікування та усунення запального процесу у СОШ супроводжується посиленням антиоксидантного захисту, що також характеризується підвищенням активності каталази у 1,8 раз, що є 1,2 рази вищою у порівнянні з показником хворих на НР-позитивний ХГ та супутній ЦД 2 типу, які приймали АХБТ без корекції. Відомо, що антиоксидантні ефекти еупатіліну є дозозалежними [230], тому зважаючи на високі стартові показники ОМБ у хворих на ЦД з НР-позитивним статусом, таким пацієнтам можливо необхідно підвищення дози, що потребує подальших досліджень. Еупатілін не продемонстрував достатньої ефективності в усуненні ендогенної інтоксикації у хворих на НР-позитивний ХГ та ЦД 2 типу. Така картина може бути пов'язана з

наявністю інших шляхів розвитку ендогенної інтоксикації, не пов'язаних з процесами вільнорадикального окислення, не які не діє еупатілін.

На фоні терапії еупатіліном спостерігались додаткові позитивні зміни й у системі NO. Проведене лікування дозволило достовірно знизити показники нітритів у всіх групах. При цьому додаткове призначення еупатіліну на фоні АХБТ дозволяє зменшити у хворих на НР-асоційований ХГ та супутній ЦД 2 типу вміст нітритів у сироватці крові у 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами, що приймали базисну терапію. Це вірогідно відбувалось за рахунок зменшення процесів запалення у СОШ та зниження активності iNOS, що була у 1,2 рази ($p < 0,05$) нижчою у хворих, що приймали АХБТ і еупатілін у порівнянні з пацієнтами, що приймали її класичний варіант. У хворих, що не страждали на супутній ЦД 2 типу, було досягнуто показників нітритів, що статистично не відрізнялись від ПЗ як на фоні стандартної потрійної АХБТ, так і у комбінації з еупатіліном, хоча досягти показників активності iNOS, які статистично не відрізнялись від норми у даній групі можна було лише за умови поєднаної АХБТ з еупатіліном.

Лікування НР-асоційованого ХГ на фоні ЦД 2 типу призвело до підвищення активності cNOS порівняно з показником до лікування, проте за умови призначення еупатіліну, спостерігався приріст cNOS у 1,5 рази ($p < 0,05$). Зважаючи на потенційні нейро- та ангіопротекторні властивості еупатіліну, які реалізуються, у тому числі, за рахунок підвищення активності cNOS, його призначення до АХБТ має переваги саме у хворих з супутнім ЦД 2 типу, оскільки у даної категорії пацієнтів на фоні метаболічних змін часто виникає судинна та нервова дисфункція, про що свідчило зниження cNOS нижче норми до лікування. Таким чином, при лікуванні НР-позитивного ХГ на фоні ЦД 2 типу еупатілін виявляє виражені протизапальні, антимікробні, цитопротекторні та антиоксидантні властивості, про що свідчить зниження активності iNOS, підвищення активності cNOS та зменшення рівня нітритів у крові [103].

Через 3 місяці після лікування додавання до АХБТ еупатіліну дозволило досягти клінічної ремісії ХГ у більшій кількості хворих, що склало 17,4% (4/23)

проти 45,5% (10/22) серед тих, хто приймав АХБТ без корекції. Наявність супутнього ЦД 2 типу є фактором ризику виникнення загострення НР-асоційованого ХГ через 3 місяці після лікування (RR=3,53, 95% CI 1,10-11,30; $p<0,05$), однак терапія еупатіліном протягом 28 днів на фоні АХБТ дозволяє збільшити шанси на досягнення 3-місячної клінічної ремісії у даної категорії хворих (OR=3,96, 95% CI 1,01-15,52; $p<0,05$), вірогідно, за рахунок впливу та нормалізації основних патогенетичних механізмів формування уражень СОШ на фоні порушень вуглеводного обміну. При цьому через 3 місяці після проведеного лікування з додаванням еупатіліну, у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу, середні показники глікемії не відрізнялись від тих, що визначались у кінці 1 місяця лікування, тобто лікування ХГ за допомогою еупатіліну дозволяє досягти тривалої стабілізації показників глікемії в межах значень, які відповідають стану компенсації вуглеводного обміну, що важливо не лише для ведення ЦД 2 типу, але й адекватного функціонування органів ШКТ [9, 12, 22, 74, 285].

Можна зробити висновок, що відновлення стану СОШ та покращення її мікроциркуляції на фоні АХБТ з еупатіліном у хворих на ЦД 2 типу супроводжується зниженням вмісту у крові NANA та фукози, що свідчить про підвищення резистентності слизового бар'єру шлунку, активацією системи антиоксидантного захисту на фоні зниження вмісту у крові продуктів вільнорадикального окислення у вигляді ОМБ, а також зниженням активності iNOS як показника активації запалення та, відповідно, зменшенням вмісту нітритів. Визначається й додаткове підвищення активності cNOS, що відображає позитивну динаміку функціонального стану нервової тканини та ендотелію на фоні ЦД 2 типу. Призначена АХБТ з пробіотиком та еупатіліном дозволила досягти кращих клінічних результатів лікування не лише наприкінці 1 місяця лікування, але й надала можливості досягти 3-місячного періоду ремісії у більшій кількості хворих. Отже, у хворих на НР-асоційований ХГ на фоні ЦД 2 типу, еупатілін є патогенетично обґрунтованим препаратом, що володіє вираженою гастропротекторною дією та може підвищувати ефективність стандартних методів лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає у підвищенні ефективності лікування *Helicobacter pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих із цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу синтропії шляхом включення еупатіліну на фоні потрійної антихелікобактерної терапії з пробіотиком.

1. У 17 (34%) хворих на ЦД 2 типу у клінічній картині гастроінтестинальних порушень переважає безбольовий перебіг проти 5 (11,6%) хворих на ЦД 1 типу. Незадовільна контрольованість глікемії на фоні ЦД 1 типу підвищує ризик розвитку гастроінтестинальних проявів (RR=4,07; 95%CI 1,44-11,44; $p<0,05$), проте, у хворих на ЦД 2 типу подібна закономірність відсутня. ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку безбольового перебігу уражень ГДЗ (RR=2,92; 95%CI 1,18-7,26; $p<0,05$) та ХГ (RR=2,58, 95%CI 1,29-5,36; $p<0,05$), тоді як ЦД 1 типу є фактором ризику виникнення епігастрального болю (RR=1,74; 95%CI 1,02-3,00; $p<0,05$).

2. У хворих на ХГ на фоні ЦД 2 типу зростає ризик безбольового перебігу ХГ (RR=4,70, 95%CI 2,57-8,60; $p<0,05$) за рахунок супутньої ДН (RR=1,53, 95% CI 1,10-2,14; $p<0,05$). ЦД 2 типу підвищує ризик виникнення НР-асоційованого ХГ (RR=1,29, 95%CI 1,04-1,59; $p<0,05$) із зростанням частоти епігастрального болю (RR=2,51, 95%CI 1,01-6,27; $p<0,05$) та синдрому надмірного бактеріального росту (RR=1,71, 95% CI 1,28-2,30; $p<0,05$), для якого характерними у клінічній картині є переважання метеоризму (RR=3,27, 95%CI 1,48-7,20; $p<0,05$) та нудоти (RR=1,96, 95%CI 1,16-3,32; $p<0,05$). Інфекція НР у хворих на ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку СНБР (RR=1,63, 95%CI 1,02-2,59; $p<0,05$).

3. У 57 (62%) хворих на ХГ у поєднанні з ЦД 2 типу переважає гіпоацидність шлунку проти 31 (38,8%) хворих на ХГ без супутнього ЦД 2 типу. Інфекція НР у хворих на ХГ та ЦД 2 типу асоціюється з формуванням більш виражених

уражень СОШ у вигляді ерозивної гастропатії (RR=3,99, 95% CI 1,03-15,42; $p<0,05$).

4. Поєднання позитивного НР-статусу та ЦД 2 типу індукує розвиток більш виражених змін у про- та антиоксидантній системах: у сироватці крові підвищується вміст ОМБ у 1,3 рази ($p<0,05$) та активність каталази у 1,3 рази ($p<0,05$) порівняно з хворими на НР-негативний ХГ без ЦД 2 типу, що потенціює розвиток ендогенної інтоксикації з підвищенням вмісту МСМ у 1,1 рази ($p<0,05$) порівняно з хворими на НР-негативний ХГ без ЦД.

5. Найбільш виражене зростання у сироватці крові вмісту NANA у 3,6 разів ($p<0,05$) та фукози, не зв'язаної з білками, у 1,6 разів ($p<0,05$), спостерігалось у хворих на НР-асоційований ХГ та ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами, що мали НР-негативний ХГ без ознак порушення вуглеводного обміну. Дані зміни супроводжувались збільшенням інфільтрації слизової оболонки та підслизової пластинки запальними клітинними елементами, зокрема нейтрофілами, з явищами венозного повнокрів'я та запусінням артеріол і дрібних артерій, зменшенням товщини СОШ у хворих на НР-асоційований ХГ та ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами, що мали НР-негативний ХГ без ЦД 2 типу ($453,10\pm 10,79$ мкм проти $574,43\pm 5,88$ мкм, $p<0,05$).

6. НР-позитивний ХГ у поєднанні з ЦД 2 типу асоціюється з підвищенням продукції нітритів та активацією gNOS у 5,0 разів ($p<0,05$) на фоні зростання активності iNOS у 7,9 разів ($p<0,05$) та зниження cNOS у 2,7 разів ($p<0,05$) у сироватці крові у порівнянні з хворими на НР-негативний ХГ без ЦД 2 типу.

7. У хворих на ХГ без супутнього ЦД 2 типу середній загальний показник фізичного здоров'я (PCS) склав $49,83\pm 5,41$ балів, ментального здоров'я (MCS) – $34,86\pm 9,43$ балів, тоді як у пацієнтів з ХГ та супутнім ЦД 2 типу PCS був $40,44\pm 4,65$ балів, а MCS – $36,58\pm 7,89$ балів. ЦД 2 типу є фактором ризику погіршення ментального здоров'я за рахунок показників життєздатності (RR=2,26, 95% CI 1,59-3,21; $p<0,05$), соціального функціонування (RR=1,27, 95% CI 1,06-1,53; $p<0,05$); фізичного здоров'я (RR=3,04, 95% CI 1,91-4,86; $p<0,05$) за рахунок показників фізично-рольового функціонування (RR=1,90, 95% CI 1,50-

2,39; $p < 0,05$), фізичного болю ($RR=1,25$, 95% CI 1,09-1,45; $p < 0,05$) та загального сприйняття здоров'я ($RR=1,30$, 95% CI 1,09-1,57; $p < 0,05$) у хворих на ХГ.

8. Призначення еупатіліну на фоні потрійної АХБТ і пробіотика у хворих на НР-асоційований ХГ із супутнім ЦД 2 типу сприяє усуненню нудоти ($OR=18,00$, 95% CI 3,74-86,75; $p < 0,05$), епігастрального болю ($OR=8,87$, 95% CI 1,81-43,40; $p < 0,05$) та відчуття переповнення шлунку ($OR=3,66$, 95% CI 1,14-11,77; $p < 0,05$), зниженню частоти розвитку СНБР ($OR=2,95$, 95% CI 1,05-8,25; $p < 0,05$), покращенню глікемічного профілю (HbA1c $5,4 \pm 0,5\%$ проти $6,6 \pm 0,4\%$ у хворих, що приймали АХБТ без еупатіліну, $p < 0,05$), підвищенню усіх показників якості життя SF-36, а також збільшенню відсотку хворих із досягнутою клінічною ремісією протягом понад 3 місяці, а саме 82,6% проти 54,5% у осіб, що приймали базисну терапію ($OR=3,96$, 95% CI 1,01-15,52; $p < 0,05$).

9. На фоні базисного лікування з включенням еупатіліну, клініко-ендоскопічної ремісії досягнуто у 86,1% хворих на НР-позитивний ХГ з ЦД 2 типу проти 62,9% серед хворих, які приймали лише базисну терапію. Показник ерадикації НР склав 83,3% проти 77,1% відповідно. Ад'ювантна терапія еупатіліном та *Saccharomyces boulardii* на фоні АХБТ у хворих на НР-асоційований ХГ та ЦД 2 типу дозволяє посилити антиоксидантний захист (зростання активності каталази у сироватці крові у 1,2 рази ($p < 0,05$) та зниження вмісту ОМБ у 1,2 рази ($p < 0,05$)), підвищити резистентність СОШ (зниження рівнів у сироватці крові хворих NANA у 3,2 рази ($p < 0,05$) та фукози, не зв'язаної з білками, у 1,8 рази ($p < 0,05$), які статистично не відрізняються від відповідних показників у ПЗ осіб), покращити стан системи NO (зниження вмісту у крові нітритів у 1,5 рази ($p < 0,05$) та пригнічення активності gNOS у 1,1 рази ($p < 0,05$) за рахунок зменшення потенціалу iNOS у 1,2 рази ($p < 0,05$) та підвищення активності cNOS у 1,5 рази ($p < 0,05$)) у порівнянні з хворими на НР-асоційований ХГ та супутній ЦД 2 типу, які приймали лише базисну терапію.

Дані біохімічні зміни супроводжуються зменшенням вираженості запальної інфільтрації у СОШ, рівномірним покриттям епітеліоцитів поверхневим шаром слизу із збільшенням товщини СО ($562,00 \pm 28,84$ мкм проти

453,10±10,79 мкм до лікування, $p<0,05$) та покращенням стану мікроциркуляторного русла, що характеризується відновленням кровотоку у артеріолах та дрібних артеріях, зменшенням явищ повнокрів'я у венулах, периваскулярного набряку та інфільтрації судинних стінок плазмоцитами.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оцінки психоемоційного статусу у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу рекомендується використання опитувальника SF-36, що дозволяє провести комплексний аналіз стану психічного та фізичного здоров'я пацієнтів.
2. Проведення дихального водневого тесту з глюкозою у хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит на фоні супутнього цукрового діабету 2 типу рекомендується задля діагностики синдрому надмірного бактеріального росту, який у свою чергу впливає на спектр гастроінтестинальних проявів.
3. Еупатилін у дозі 60 мг 3 рази на добу за 30 хвилин до прийому їжі протягом 28 днів на фоні потрійної 10-денної антихелікобактерної терапії та *Saccharomyces boulardii* 0,25 г 2 рази на день протягом 24 днів доцільно призначати з метою лікування *H.pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу, враховуючи його виражені антиоксидантні, протизапальні, мукопротекторні властивості та здатність нормалізувати стан системи оксиду азоту. При цьому досягається покращення показників вуглеводного обміну, ендоскопічно підтверджена ремісія хронічного гастриту та тривала клінічна ремісія хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Standl E, Khunti K, Hansen TB, Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: current situation and perspectives. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2):7–14. doi: 10.1177/2047487319881021
2. Maisey A. A practical approach to gastrointestinal complications of diabetes. *Diabetes Ther.* 2016;7(3):379–86. doi: 10.1007/s13300-016-0182-y
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
4. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2001;161(16):1989–96. doi: 10.1001/archinte.161.16.1989
5. Lee YY, Haque MM, Lawenko RM, Sharma A. Systemic disorders that affect gastrointestinal motility. In: *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility* [Internet]. Elsevier; 2020. p. 601–18. doi: 10.1016/B978-0-12-813037-7.00043-1
6. Amiri M. Diabetes mellitus type 2; an international challenge. *Ann Res Dial* [Internet]. 2016;1(1):e04. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Masoud_Amiri/publication/306394995_Type_2_diabetes_mellitus_an_international_challenge/links/57bc8c4808aebc3b71fe6dc3/Type-2-diabetes-mellitus-an-international-challenge.pdf
7. Asgharnejhad M, Joukar F, Fathalipour M, Khosousi M, Hassanipour S, Pourshams A, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus and non-diabetic: a cross-sectional study in north of Iran. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2019 May;13(3):2236–40. doi: 10.1016/j.dsx.2019.05.028
8. Chedid V, Brandler J, Vijayvargiya P, Park SY, Szarka LA, Camilleri M. Characterization of Upper Gastrointestinal Symptoms, Gastric Motor Functions,

- and Associations in Patients with Diabetes at a Referral Center. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):143–54. doi:10.1038/s41395-018-0234-1
9. Du YT, Rayner CK, Jones KL, Talley NJ, Horowitz M. Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis, and Management. *Diabetes Care*. 2018;41(3):627–37. doi:10.2337/dc17-1536
 10. Zubiaga L, Vilallonga R, Ruiz-Tovar J, Torres A, Pattou F. Importance of the gastrointestinal tract in type 2 diabetes. Metabolic surgery is more than just incretin effect. Importancia del tracto gastrointestinal en la diabetes de tipo 2. La cirugía metabólica es más que incretinas. *Cir Esp*. 2018;96(9):537–45. doi:10.1016/j.ciresp.2018.09.004
 11. Ebule I, Djune F, Njeambosay B, Doh G N, Befolo M, Nkayo M, et al. Atrophic gastritis and gastric cancer risk amongst diabetes mellitus type 2 subjects and controls in Yaounde Cameroon using a panel of serum biomarkers (PGI, G-17). *J Clin Gastroenterol Treat* [Internet]. 2017 Dec 31;3(4):3–6. Available from: <https://clinmedjournals.org/articles/jcgt/journal-of-clinical-gastroenterology-and-treatment-jcgt-3-052.php?jid=jcgt>
 12. Bauer P V., Duca FA. Targeting the gastrointestinal tract to treat type 2 diabetes. *J Endocrinol* [Internet]. 2016 Sep;230(3): R95–R113. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/230/3/R95.xml>
 13. Törnblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy. *Diabetologia*. 2016;59(3):409-13. doi:10.1007/s00125-015-3828-9
 14. Herghelegiu AM, Nacu R, Prada GI. The impact of type 2 diabetes mellitus on gastrointestinal function in older age. *Rom J Gerontol Geriatr*. 2016;5(2):41–8.
 15. Meldgaard T, Brock C. Diabetes and the gastrointestinal tract. *Medicine (Baltimore)*. 2019;47(7):454–9. doi: 10.1016/j.mpmed.2019.04.011
 16. Min YW, Ko E-J, Lee J-Y, Rhee P-L. Impaired neural pathway in gastric muscles of patients with diabetes. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 8;8(1):7101. doi: 10.1038/s41598-018-24147-y
 17. Vaishnav BT, Shaikh SR, Bamanikar AA, Kakrani AL, Tambile RR. Diagnostic upper gastrointestinal endoscopy and prevalence of *Helicobacter pylori* infection

- in dyspeptic type 2 diabetes mellitus patients. *J Dig Endosc* [Internet]. 2019 Sep 24;9(2):53–60. doi: 10.4103/jde.JDE_10_18
18. Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymisławski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(4):567–72. doi:10.17219/acem/67961
 19. Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C, Trigidou R, Garzonis P, Ferti A. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *Eur J Intern Med*. 2002;13(6):376–9. doi: 10.1016/S0953-6205(02)00094-8
 20. Grasset E, Burcelin R. The gut microbiota to the brain axis in the metabolic control. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(4):427–38. doi:10.1007/s11154-019-09511-1
 21. Hatton GB, Madla CM, Rabbie SC, Basit AW. Gut reaction: impact of systemic diseases on gastrointestinal physiology and drug absorption. *Drug Discov Today*. 2019;24(2):417–27. doi:10.1016/j.drudis.2018.11.009
 22. Fournel A, Marlin A, Abot A, Pasquio C, Cirillo C, Cani PD, et al. Glucosensing in the gastrointestinal tract: impact on glucose metabolism. *Am J Physiol Liver Physiol* [Internet]. 2016 May 1;310(9):645–58. doi: 10.1152/ajpgi.00015.2016
 23. Shiota S, Thrift AP, Green L, et al. Clinical Manifestations of *Helicobacter pylori*-Negative Gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(7):1037–46. doi:10.1016/j.cgh.2017.01.006
 24. Mohamed A, Ramadan M, Abdelmonem A, El Rewany A, Husein G, El Deeb H, et al. *Helicobacter pylori* and diabetes mellitus type 2 frequency in Egyptians: is there an association? *Pluralidade*. 2016;4(6):65–80.
 25. Hosseininasab Nodoushan S, Nabavi A. The interaction of *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetes mellitus. *Adv Biomed Res* [Internet]. 2019;8(1):15. doi: 10.4103/abr.abr_37_18
 26. Zafar K, Ram V, Kumar M. A study of *Helicobacter pylori* infection in diabetes mellitus. *Int J Res Med Sci*. 2016;4(9):4166–71. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20162954

27. Kayar Y, Pamukçu Ö, Eroğlu H, Kalkan Erol K, İlhan A, Kocaman O. Relationship between *Helicobacter pylori* Infections in Diabetic Patients and Inflammations, Metabolic Syndrome, and Complications. *Int J Chronic Dis*. 2015;2015:290128. doi:10.1155/2015/290128
28. Rana SV, Malik A, Bhadada SK, Sachdeva N, Morya RK, Sharma G. Malabsorption, Orocecal Transit Time and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Type 2 Diabetic Patients: A Connection. *Indian J Clin Biochem*. 2017;32(1):84–89. doi:10.1007/s12291-016-0569-6
29. Ткач С, Юзвенко Т. Частота синдрому избыточного бактериального роста у больных сахарным диабетом 2 типа. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія* [Internet]. 2017;4(60):51–5. doi: 10.24026/1818-1384.4(60).2017.118752
30. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pyleris E, Barbatzas C, Pistiki A, Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with irritable bowel syndrome and is independent of proton pump inhibitor usage. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2016 Dec 11;16(1):67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-016-0484-6>. doi: 10.1186/s12876-016-0484-6
31. Thakur P, Kumar A, Kumar A. Targeting oxidative stress through antioxidants in diabetes mellitus. *J Drug Target*. 2018;26(9):766–76. doi:10.1080/1061186X.2017.1419478
32. Malik A, Morya RK, Bhadada SK, Rana S. Type 1 diabetes mellitus: complex interplay of oxidative stress, cytokines, gastrointestinal motility and small intestinal bacterial overgrowth. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2018 Nov;48(11):e13021. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/eci.13021>. doi: 10.1111/eci.13021
33. Mahavadi S, Sriwai W, Manion O, Grider JR, Murthy KS. Diabetes-induced oxidative stress mediates upregulation of RhoA/Rho kinase pathway and hypercontractility of gastric smooth muscle. Shi X-Z, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jul 5;12(7):e0178574. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0178574>. doi: 10.1371/journal.pone.0178574

34. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharm J*. 2016;24(5):547–553. doi:10.1016/j.jsps.2015.03.013
35. Nasif WA, Mukhtar MH, Nour Eldein MM, Ashgar SS. Oxidative DNA damage and oxidized low density lipoprotein in type II diabetes mellitus among patients with *Helicobacter pylori* infection. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2016 Dec 3;8(1):34. Available from: <http://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-016-0149-1>. doi: 10.1186/s13098-016-0149-1
36. Butcher LD, den Hartog G, Ernst PB, Crowe SE. Oxidative stress resulting from *Helicobacter pylori* infection contributes to gastric carcinogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 3(3):316–22. doi: doi:10.1016/j.jcmgh.2017.02.002
37. Dong J, Ping Y, Wang Y, Zhang Y. The roles of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in diabetes mellitus and its associated vascular complications: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018;62(2):412–22. doi:10.1007/s12020-018-1683-4
38. Bahadoran Z, Mirmiran P, Ghasemi A. Role of Nitric Oxide in Insulin Secretion and Glucose Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(2):118–30. doi:10.1016/j.tem.2019.10.001
39. Orno TG, Arif M, Idris I. Correlation between onset of diabetes mellitus and nitric oxide levels in patient with type 2 diabetes mellitus. *Med Lab Technol J* [Internet]. 2018 Jun 30;4(1):8–11. Available from: <http://ejurnal-analiskesehatan.web.id/index.php/JAK/article/view/175>
40. Bulc M, Palus K, Zielonka L, Gajęcka M, Całka J. Changes in expression of inhibitory substances in the intramural neurons of the stomach following streptozotocin-induced diabetes in the pig. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6088–99. doi:10.3748/wjg.v23.i33.6088
41. Assmann TS, Brondani LA, Bouças AP, Rheinheimer J, de Souza BM, Canani LH, et al. Nitric oxide levels in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide* [Internet]. 2016 Dec;61:1–9. doi: 10.1016/j.niox.2016.09.009
42. Gobert AP, Wilson KT. The Immune Battle against *Helicobacter pylori*

- Infection: NO Offense. Trends Microbiol. 2016;24(5):366–76. doi:10.1016/j.tim.2016.02.005
43. Dong T, Feng Q, Liu F, et al. Alteration of stomach microbiota compositions in the progression of gastritis induces nitric oxide in gastric cell. *Exp Ther Med*. 2017;13(6):2793–2800. doi:10.3892/etm.2017.4373
 44. Ткач С, Пучков К, Кузенко Ю. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно кишечном тракте. *Сучасна гастроентерологія*. 2013;4(72):118–28.
 45. Yao C-C, Kuo C-M, Hsu C-N, Yang S-C, Wu C-K, Tai W-C, et al. First-line *Helicobacter pylori* eradication rates are significantly lower in patients with than those without type 2 diabetes mellitus. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1425–31. doi:10.2147/IDR.S194584
 46. Nam SJ, Park SC, Lee SH, Choi DW, Lee SJ, Bang CS, et al. *Helicobacter pylori* eradication in patients with type 2 diabetes mellitus: multicenter prospective observational study. *SAGE Open Med* [Internet]. 2019 Jan 19;7:1–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050312119832093>. doi:10.1177/2050312119832093
 47. Bang CS, Baik GH. Attempts to enhance the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5252–62. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5252
 48. Judaki A, Rahmani A, Feizi J, Asadollahi K, Hafezi Ahmadi MR. Curcumin in combination with triple therapy regimes ameliorates oxidative stress and histopathologic changes in chronic gastritis-associated *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(3):177–82. doi:10.1590/S0004-2803.201700000-18
 49. Wang N, Siu F, Zhang Y. Effect of astragaloside IV on diabetic gastric mucosa in vivo and in vitro. *Am J Transl Res*. 2017;9(11):4902–13.
 50. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40–50. doi:

doi:10.1016/j.diabres.2017.03.024

51. Камінський О. Офіційні критерії діагностики цукрового діабету, нормоглікемія і самоконтроль глікемії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(3):184–90. doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104117
52. Parkman HP, Wilson LA, Farrugia G, et al. Delayed Gastric Emptying Associates With Diabetic Complications in Diabetic Patients With Symptoms of Gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(11):1778–94. doi:10.14309/ajg.0000000000000410
53. Graves LE, Donaghue KC. Management of diabetes complications in youth. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Jan 25;10:1–12. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018819863226>. doi: 10.1177/2042018819863226
54. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(4):287–95. doi:10.1016/j.tem.2020.01.007
55. Duarte JM. Early Diabetic Neuropathy. *Sci J Neurol Neurosurg.* 2017;3(3):052–8.
56. Kuzemko D., Rymarz E., Prystupa A., Dzida G., Mosiewicz J. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract – etiopathogenesis, diagnosis, treatment and complications. *J Pre Clin Clin Res.* 2017;11(1):6–9. doi:10.26444/jpccr/75140.
57. Azmi S, Petropoulos IN, Ferdousi M, Ponirakis G, Alam U, Malik RA. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Research* [Internet]. 2019 Feb 15;8:186. Available from: <https://f1000research.com/articles/8-186/v1>. doi: 10.12688/f1000research.17118.1
58. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136–54. doi: 10.2337/dc16-2042
59. Kim J, Park H, Ko S, Hong S, Sung I, Shim C, et al. Diabetic factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes. *World J*

- Gastroenterol. 2010;16(14):1782–7. doi: 10.3748/wjg.v16.i14.1782
60. Fujishiro M, Kushiyama A, Yamazaki H, Kaneko S, Koketsu Y, Yamamotoya T, et al. Gastrointestinal symptom prevalence depends on disease duration and gastrointestinal region in type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6694–704. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6694
 61. Ghadiri-Anari A, Gholami S, Sheyda E, Kharazmi S, Namiranian N. Does diabetic microvascular complications affect gastrointestinal symptoms? *Acta Med Iran.* 2019;57(3):156–9. doi: <https://doi.org/10.18502/acta.v57i3.1817>
 62. Peng YL, Leu HB, Luo JC, Huang CC, Hou MC, Lin HC, et al. Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol;*28(8):1295–9. doi: 10.1111/jgh.12190
 63. Yoon JM, Son K, Eom C, Durrance D, Park S. Pre-existing diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(6):936–45. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.936
 64. Sekikawa A, Fukui H, Maruo T, Tsumura T, Okabe Y, Osaki Y. Diabetes mellitus increases the risk of early gastric cancer development. *Eur J Cancer.* 2014;50(12):2065–71. doi: 10.1016/j.ejca.2014.05.020
 65. Shimoyama S. Diabetes mellitus carries a risk of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(40):6902–10. doi: 10.3748/wjg.v19.i40.6902
 66. Oberaigner W, Ebenbichler C, Oberaigner K, Juchum M, Schönherr HR, Lechleitner M. Increased cancer incidence risk in type 2 diabetes mellitus: results from a cohort study in Tyrol/Austria. *BMC Public Health [Internet].* 2014 Dec 10;14(1):1058. doi: 10.1186/1471-2458-14-1058
 67. Lim JH, Kim SG, Choi J, Im JP, Kim JS, Jung HC. Risk factors of delayed ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc.* 2015;29(12):3666–73. doi: 10.1007/s00464-015-4123-z
 68. Careyva B, Stello B. Diabetes mellitus: management of gastrointestinal complications. *Am Fam Physician.* 2016;94(12):980–6.
 69. Vijayvargiya P, Jameie-Oskooei S, Camilleri M, Chedid V, Erwin PJ, Murad MH. Association between delayed gastric emptying and upper gastrointestinal

- symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(5):804–13. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316405
70. Brown LK, Xu J, Freedman BI, Hsu F-C, Bowden DW, Koch KL. Symptoms suggestive of gastroparesis in a community-based cohort of European Americans and African Americans with type 2 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci*. 2020;65(8):2321–30. doi: 10.1007/s10620-019-05974-z
71. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2014 Dec 1;5:205. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2014.00205/abstract>. doi: 10.3389/fendo.2014.00205
72. Watson LE, Xie C, Wang X, Li Z, Phillips LK, Sun Z, et al. Gastric emptying in patients with well-controlled type 2 diabetes compared with young and older control subjects without diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3311–9. doi: 10.1210/jc.2018-02736
73. Mihai BM, Mihai C, Cijevschi-Prelipcean C, Grigorescu E-D, Dranga M, Drug V, et al. Bidirectional relationship between gastric emptying and plasma glucose control in normoglycemic individuals and diabetic patients. *J Diabetes Res* [Internet]. 2018 Oct 3;2018:1–9. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/1736959/>. doi: 10.1155/2018/1736959
74. Halland M, Bharucha AE. Relationship between control of glycemia and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(7):929–36. doi: 10.1016/j.cgh.2015.11.021
75. Jalleh R, Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis and glycaemic control. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2019 Dec 2;19(12):153. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-019-1281-8>. doi: 10.1007/s11892-019-1281-8
76. Sellin J. Managing gastrointestinal complications of diabetes. Sellin J, editor. Springer International Publishing. Cham: Springer International Publishing; 2017. 137 p.

77. Kumar M, Chapman A, Javed S, Alam U, Malik RA, Azmi S. The investigation and treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Ther.* 2018;40(6):850–61. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.04.012
78. Sharma A, Suarez MG. Small intestine and colon complications in patients with diabetes. In: *Managing Gastrointestinal Complications of Diabetes*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 49–64.
79. Liu N, Abell T. Gastroparesis updates on pathogenesis and management. *Gut Liver.* 2017;11(5):579–89. doi: 10.5009/gnl16336
80. Haslbeck AM, Luft D, Neundörfer B, Ziegler D. Diagnosis, treatment and follow-up of diabetic neuropathy. *Medline.* 2004. 78 p.
81. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(7):406–15. doi: 10.1055/s-0034-1366435
82. Watson LE, Phillips LK, Wu T, Bound MJ, Jones KL, Horowitz M, et al. Longitudinal evaluation of gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;154:27–34. doi: 10.1016/j.diabres.2019.06.010
83. Faria M, Pavin EJ, Parisi MCR, Nagasako CK, Mesquita MA. Dyspeptic symptoms in patients with type 1 diabetes: endoscopic findings, *Helicobacter pylori* infection, and associations with metabolic control, mood disorders and nutritional factors. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(2):129–36. doi: 10.1590/2359-3997000000025
84. Klinge MW, Borghammer P, Lund S, Fedorova T, Knudsen K, Haase A, et al. Enteric cholinergic neuropathy in patients with diabetes: non-invasive assessment with positron emission tomography. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2020 Jan 8;32(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13731>
85. Veličkov A, Radenković G, Petrović V, Veličkov A. Diabetic alterations of interstitial cells of Cajal. *Acta Medica Median.* 2017;56(4):100–7. doi: 10.5633/amm.2017.0416
86. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Novel insights into the effects of diabetes on gastric motility. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(5):581–93. doi: 10.1586/17474124.2016.1129898

87. Kaji N, Horiguchi K, Iino S, Nakayama S, Ohwada T, Otani Y, et al. Nitric oxide-induced oxidative stress impairs pacemaker function of murine interstitial cells of Cajal during inflammation. *Pharmacol Res.* 2016;111:838–48. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.030
88. Оліник О, Федів О, Давиденко І, Ушаков А. Стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та окислювальна модифікація білків у хворих на виразкову хворобу шлунка й дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом, у динаміці лікування. *Патологія.* 2010;7(3):87–90.
89. Schiffer TA, Lundberg JO, Weitzberg E, Carlström M. Modulation of mitochondria and NADPH oxidase function by the nitrate-nitrite-NO pathway in metabolic disease with focus on type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2020 Aug;1866(8):165811. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165811
90. Divya K, Malothu R, Narayana EL. BDNF is obverse to oxidative stress (adenosine deaminase and nitric oxide) in type II diabetes mellitus. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2020;40(3):390–8. doi: 10.1007/s13410-019-00793-4
91. Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Скрипник ІМ. Підвищення ефективності антиоксидантної та цитопротекторної терапії у хворих на НПЗП-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2020;20(1):111–4. doi: 10.31718/2077-1096.20.1.111
92. Мандрика ЯА, Маслова ГС, Скрипник ІМ. Порухення системи оксиду азота як провідний патогенетичний фактор формування ускладнень цукрового діабету 2-го типу. *Вісник проблем біології і медицини.* 2017;2(136):156–61.
93. Акбашева О, Агеева Т, Дьяков Д. Активность антиоксидантной системы в плазме крови при сахарном диабете II типа. *Молодой ученый.* 2018;35(221):21–2.
94. Harberson J, Thomas RM, Harbison SP, Parkman HP. Gastric neuromuscular pathology in gastroparesis: analysis of full-thickness antral biopsies. *Dig Dis Sci.*

- 2010;55(2):359–70. doi: 10.1007/s10620-009-1071-2
95. Blair PJ, Hwang SJ, Shonnard MC, Peri LE, Bayguinov Y, Sanders KM, et al. The role of prostaglandins in disrupted gastric motor activity associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2019;68(3):637–47. doi: 10.2337/db18-1064
96. Ward SM. Hyperplasia of interstitial cells of Cajal leads to rapid gastric emptying in diabetes. *Gastroenterology*. 2017;153(2):350–2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.039
97. Forster J, Damjanov I, Lin Z, Sarosiek I, Wetzel P, McCallum R. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(1):102–8. doi: 10.1016/j.gassur.2004.10.001
98. Fausone-Pellegrini MS, Grover M, Pasricha PJ, Bernard CE, Lurken MS, Smyrk TC, et al. Ultrastructural differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *J Cell Mol Med*. 2012;16(7):1573–81. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01451.x
99. Vannucchi M-G, Corsani L, Bani D, Fausone-Pellegrini M-S. Myenteric neurons and interstitial cells of Cajal of mouse colon express several nitric oxide synthase isoforms. *Neurosci Lett*. 2002;326(3):191–5. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00338-5
100. Shah V, Lyford G, Gores G, Farrugia G. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2004;126(3):903–13. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.046
101. Whittle BJ. Nitric oxide-modulating agents for gastrointestinal disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005;14(11):1347–58. doi: 10.1517/13543784.14.11.1347
102. Soleimani N, Mohabati Mobarez A, Tavakoli-Yaraki M, Farhangi B. Evaluation of nitric oxide production and proliferation activity of recombinant Bacterioferritin of *Helicobacter pylori* on macrophages. *Microb Pathog*. 2016;100:149–53. doi: 10.1016/j.micpath.2016.07.008
103. Wallace JL. Nitric oxide in the gastrointestinal tract: opportunities for drug development. *Br J Pharmacol*. 2019;176(2):147–54. doi:

<https://doi.org/10.1111/bph.14527>

104. Zolotarev VA, Andreeva Y V., Khropycheva RP. Effect of TRPV1 on activity of isoforms of constitutive nitric oxide synthase during regulation of bicarbonate secretion in the stomach. *Bull Exp Biol Med.* 2019;166(3):310–2. doi: 10.1007/s10517-019-04339-w
105. Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol.* 2003;38(5):421–30. doi: 10.1007/s00535-003-1094-y
106. Kochar NI, Chandewal A V., Bakal RL, Kochar PN. Nitric oxide and the gastrointestinal tract. *Int J Pharmacol.* 2010;7(1):31–9. doi: 10.3923/ijp.2011.31.39
107. De Oliveira GA, Cheng RYS, Ridnour LA, Basudhar D, Somasundaram V, McVicar DW, et al. Inducible nitric oxide synthase in the carcinogenesis of gastrointestinal cancers. *Antioxid Redox Signal.* 2017;26(18):1059–77. doi: 10.1089/ars.2016.6850
108. Гоженко А, Кузнецова А, Кузнецова Е, Быць Т. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение II. Эндотелиальная дисфункция как основное патогенетическое звено сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа. *Эндокринологія.* 2017;22(4):381–9.
109. Pinheiro LC, Ferreira GC, Damacena de Angelis C, Toledo JC, Tanus-Santos JE. A comprehensive time course study of tissue nitric oxide metabolites concentrations after oral nitrite administration. *Free Radic Biol Med.* 2020;152:43–51. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.006
110. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J.* 2016;88(6):70–5. doi: 10.15407/ubj88.06.070
111. Soskic S, Dobutovic B, Sudar E, Obradovic M, Nikolic D, Djordjevic J, et al. Regulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and its potential role in insulin resistance, diabetes and heart failure. *Open Cardiovasc Med J.*

- 2011;5(1):153–63. doi: 10.2174/1874192401105010153
112. Нечіпай ЖА, Ковалюк ІВ, Хухліна ОС, Андрусяк ОВ. Зміни моторно-евакуаторної функції шлунка та порушення функцій ендотелію у хворих на діабетичну гастропатію. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2010;1:105–7.
 113. Yang YJ, Wu CT, Ou HY, Lin CH, Cheng HC, Chang WL, et al. Male non-insulin users with type 2 diabetes mellitus are predisposed to gastric corpus-predominant inflammation after *H. pylori* infection. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):82–90. doi: 10.1186/s12929-017-0389-x
 114. Wang M, Hu RY, Wu HB, Pan J, Gong WW, Guo LH, et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China. *Sci Rep*. 2015;5(1):11503–7. doi: 10.1038/srep11503
 115. Yu Y, Park SJ, Beyak MJ. Inducible nitric oxide synthase-derived nitric oxide reduces vagal satiety signalling in obese mice. *J Physiol*. 2019;597(6):1487–502. doi: 10.1113/JP276894
 116. Moguib O, Raslan HM, Abdel Rasheed I, Effat L, Mohamed N, El Serougy S, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene (T786C and G894T) polymorphisms in Egyptian patients with type 2 diabetes. *J Genet Eng Biotechnol*. 2017;15(2):431–6. doi: 10.1016/j.jgeb.2017.05.001
 117. Sirchak ES, Patskun S V. Interrelation between ghrelin and gastrin in patients with combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus. *Wiadomości Lek*. 2018;71(2):311–314.
 118. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol* [Internet]. 2014 Apr 29;5(APR):1–10. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2014.00190/abstract>
 119. Oripovich OA, Khusanovna AP. A modern understanding of the role and place of gastrointestinal peptides in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes its Complicat* [Internet]. 2019 Sep 20;3(3):1–5. Available from: <https://www.scivisionpub.com/pdfs/a-modern-understanding-of-the-role-and->

place-of-gastrointestinal-peptides-in-the-pathogenesis-of-type-2-diabetes-891.pdf

120. Hussein H. Evaluation of chronic gastritis in endoscopic antral biopsies using the up-dated Sydney system. *Ann Coll Med Mosul*. 2020;41(2):95–105. doi: 10.33899/mmed.2020.164150
121. Roland BC, Lee D, Salem A, Ibrahim S, Mori Y, Meltzer S. Prevalence and associated risk factors of *Helicobacter pylori* negative gastritis. *J Gastrointest Dig Syst [Internet]*. 2016;6(1):1000392–7. doi: 10.4172/2161-069X.1000392
122. Хухліна ОС, Нечіпай ЖА, О.С. В. Морфологічні зміни слизової оболонки шлунка при діабетичній гастропатії залежно від типу супровідного цукрового діабету. *Одеський медичний журнал*. 2009;1(111):69–71.
123. Voeckxstaens G, Camilleri M, Sifrim D, Houghton LA, Elsenbruch S, Lindberg G, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: physiology/motility – sensation. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1292–304. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.030
124. Thomson M. Upper GI Endoscopy in the Diagnosis of Gastropathy. In: *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 1275–94.
125. Курик О, Коломоєць М. Хронічний гастрит: сучасні клініко-морфологічні уявлення (лекція). *Клінічна та профілактична медицина*. 2018;1(4):85–98. doi: 10.31612/2616-4868.1-4.2018.11
126. Huang Y, Sun J, Wang X, Tao X, Wang H, Tan W. Asymptomatic chronic gastritis decreases metformin tolerance in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(4):461–5. doi: 10.1111/jcpt.12290
127. Chakraborty S, Halland M, Burton D, Desai A, Neja B, Low P, et al. GI dysfunctions in diabetic gastroenteropathy, their relationships with symptoms, and effects of a GLP-1 antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):1967–77. doi: 10.1210/jc.2018-01623
128. Boehme MW, Autschbach F, Ell C, Raeth U. Prevalence of silent gastric ulcer, erosions or severe acute gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus—a cross-

- sectional study. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(74):643–648.
129. Aye-Mon A, Hori K, Kozakai Y, Nakagawa T, Hiraga S, Nakamura T, et al. CCR2 upregulation in DRG neurons plays a crucial role in gastric hyperalgesia associated with diabetic gastropathy. *Mol Pain* [Internet]. 2018 Jan 23;14:1–13. doi: 10.1177/1744806917751322
 130. Haj S, Chodick G, Refaeli R, Goren S, Shalev V, Muhsen K. Associations of *Helicobacter pylori* infection and peptic disease with diabetic mellitus: results from a large population-based study. Ojcius DM, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Aug 29;12(8):e0183687. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0183687>. doi: 10.1371/journal.pone.0183687
 131. Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, Chen CC, Liao WC, Tu CH, et al. Association of diabetes and HbA1c levels with gastrointestinal manifestations. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1053–60. doi: 10.2337/dc11-1596
 132. El-Zimaity H, Choi WT, Lauwers GY, Riddell R. The differential diagnosis of *Helicobacter pylori* negative gastritis. *Virchows Arch*. 2018;473(5):533–50. doi: 10.1007/s00428-018-2454-6
 133. Yuxin H, Cuiping J, Wen T, Jieyuzhen Q, Xiaoming T, Qin G, et al. Comparison of gastrointestinal adverse events with different doses of metformin in the treatment of elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(3):470–6. doi: 10.1111/jcpt.13087
 134. Dawed AY, Zhou K, van Leeuwen N, Mahajan A, Robertson N, Koivula R, et al. Variation in the plasma membrane monoamine transporter (PMAT) (encoded by SLC29A4) and organic cation transporter 1 (OCT1) (encoded by SLC22A1) and gastrointestinal intolerance to metformin in type 2 diabetes: an IMI DIRECT study. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1027–33. doi: 10.2337/dc18-2182
 135. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(4):473–81. doi: 10.1111/dom.12854
 136. Shiomi M, Takada T, Tanaka Y, Yajima K, Isomoto A, Sakamoto M, et al. Clinical factors associated with the occurrence of nausea and vomiting in type 2 diabetes patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *J*

- Diabetes Investig. 2019;10(2):408–17. doi: 10.1111/jdi.12900
137. Wu S, Chai S, Yang J, Cai T, Xu Y, Yang Z, et al. Gastrointestinal adverse events of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther.* 2017;39(9):1780–9. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.07.036
138. Хворостинка ВН, Журавлева ЛВ, Кривоносова ЕМ. Клинико-морфологические особенности хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у больных сахарным диабетом 1 типа. *Український терапевтичний журнал.* 2009;3:57–9.
139. Larkin ME, Walders-Abramson N, Hirst K, Keady J, Ievers-Landis CE, Venditti EM, et al. Effects of comorbid conditions on health-related quality of life in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Manag.* 2015;5(6):431–9. doi: 10.2217/dmt.15.35
140. Kuo P, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Pathophysiology and management of diabetic gastropathy. *Drugs.* 2007;67(12):1671–87. doi: 10.2165/00003495-200767120-00003
141. Huang Y, Zhang H, Zhang M, Li W, Wang J, Hu J. The association between fasting C-peptide and gastrointestinal symptoms of gastroparesis in type 2 diabetic patients. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):254–61. doi: 10.5056/jnm16091
142. Talley SJ, Bytzer P, Hammer J, Young L, Jones M, Horowitz M. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1033–8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03605.x
143. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, Buchan I, Chew-Graham C, Holt T, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med.* 2019;17(1):145–55. doi: 10.1186/s12916-019-1373-y
144. Sirchak Y, Patskun 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. *Galician Med J [Internet].* 2020 Mar 27;27(1):E2020110.

- Available from: <https://ojs.ifnmu.edu.ua/index.php/gmj/article/view/E2020110>.
doi: 0.21802/gmj.2020.1.10
145. Yu JH, Kim HY, Kim SR, Ko E, Jin HY. Factors influencing psychological insulin resistance in type 2 diabetes patients. *Int J Nurs Pract* [Internet]. 2019 Jun 3;25(3):e12733. doi: 10.1111/ijn.12733
 146. Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KMV. Type 2 diabetes: a 21st century epidemic. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(3):331–43. doi: 10.1016/j.beem.2016.05.003
 147. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1069–78. doi: 10.2337/diacare.24.6.1069
 148. Казарин Д, Шкляев А, Горбунов Ю. Особенности расстройств пищевого поведения у больных хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа. *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(4):296–300. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-296-300
 149. Avalos DJ, Sarosiek I, Loganathan P, McCallum RW. Diabetic gastroparesis: current challenges and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:347–63. doi: 10.2147/CEG.S131650
 150. Navas CM, Patel NK, Lacy BE. Gastroparesis: medical and therapeutic advances. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2231–40. doi: 10.1007/s10620-017-4679-7
 151. Dewberry L, Khoury J, Schmiede S, Jenkins T, Boles R, Inge T. Gastrointestinal symptoms in relation to quality of life after metabolic surgery in adolescents. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(4):554–61. doi: 10.1016/j.soard.2019.12.025
 152. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1592–622. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.055
 153. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life*. 2017;10(2):112–17.
 154. Cheng K, Yang Y, Hung H, Lin C, Wu C, Hung M, et al. *Helicobacter pylori* eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with

- asymptomatic active *Helicobacter pylori* infection. *J Diabetes Investig.* 2019;10(4):1092–101. doi: 10.1111/jdi.12991
155. Israel DA, Peek RM. Mechanisms of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract. Sixth Edit.* Elsevier; 2018. p. 1517–45. doi: 10.1016/B978-0-12-809954-4.00063-3
156. Скрыпник ИН. Современные подходы к выбору антихеликобактерной терапии у больных с пептической язвой, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, и оценка ее влияния на состояние метаболических процессов в слизистом барьере гастродуоденальной зоны. *Український терапевтичний журнал.* 2001;3(3):24–33.
157. Маслова ГС. Особливості оцінки чинників ризику виникнення ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на хронічні лейкої. *Сучасна гастроентерологія.* 2015;5(85):21–5.
158. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449–90. doi: 10.1128/CMR.00054-05
159. Zojaji H, Ataei E, Sherafat SJ, Ghobakhlou M, Fatemi SR. The effect of the treatment of *Helicobacter pylori* infection on the glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol from bed to bench.* 2013;6(1):36–40.
160. Chakraborti S, Pruthi S, Nirupama M. Evaluation of gastric biopsies in chronic gastritis: grading of inflammation by visual analogue scale. *Med J Dr DY Patil Univ.* 2014;7(4):463–7. doi: 10.4103/0975-2870.135268
161. Tawfeeq R, Amin Z, Nuraddin S, Jalal A, Hama Baiz S. Relationship between type II diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection in Erbil city. *Zanco J Med Sci.* 2019;23(1):43–50. doi: 10.15218/zjms.2019.006
162. Vaishnav B, Shaikh S, Bamanikar A, Tambile R. A study of relationship of *Helicobacter pylori* infection with glycemic control and insulin resistance in adults with type 2 diabetes mellitus. *Natl J Integr Res Med.* 2018;9(1):92–7.
163. Chen YY, Fang WH, Wang CC, Kao TW, Chang YW, Wu CJ, et al. *Helicobacter pylori* infection increases risk of incident metabolic syndrome and diabetes: a cohort study. Lin Y-J, editor. *PLoS One [Internet].* 2019 Feb 19;14(2):e0208913.

doi: 10.1371/journal.pone.0208913

164. Li W, Kashif MR, Yuping Y, Xia C, Hui X, Qili J. Association of *Helicobacter pylori* infection with metabolic and inflammatory profile in type 2 diabetes mellitus. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2020;40(1):47–51. doi: 10.1007/s13410-019-00757-8
165. Devrajani B, Shah SZ, Soomro A, Devrajani T. Type 2 diabetes mellitus: a risk factor for *Helicobacter pylori* infection: a hospital based case-control study. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30(1):22–6. doi: 10.4103/0973-3930.60008
166. Abdelaty KA, Shamseya AM, Ibrahim MA. Relation between severity of *Helicobacter pylori* induced gastritis and glycemic control in Egyptian male patients with type-2 diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol Dig Disord* [Internet]. 2019 Jun 30;2(1):1–4. Available from: <http://scivisionpub.com/pdfs/relation-between-severity-of-helicobacter-pylori-induced-gastritis-and-glycemic-control-in-egyptian-male-patients-with-type2-diabe-696.pdf>. doi: 10.33425/2639-9334.1028
167. Wali N, Waheed A, Aslam M. Association of *Helicobacter pylori* infection in patients suffering from type 2 diabetes mellitus. *Pakistan J Med Heal Sci*. 2018;12(2):535–7.
168. Mansori K, Moradi Y, Naderpour S, Rashti R, Moghaddam AB, Saed L, et al. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):77–91. doi: 10.1186/s12876-020-01223-0
169. Alzahrani S, Nelson J, Moss SF, Paulus JK, Knowler WC, Pittas AG. *H. pylori* seroprevalence and risk of diabetes: an ancillary case–control study nested in the diabetes prevention program. *J Diabetes Complications*. 2017;31(10):1515–20. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.05.015
170. Wan Z, Song L, Hu L, Hu M, Lei X, Huang Y, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with diabetes among Chinese adults. *J Diabetes Investig*. 2020;11(1):199–205. doi: 10.1111/jdi.13102
171. Коваль В. *H.pylori* та гастропатія при цукровому діабеті. *Аннали*

- Мечниковського інституту. 2015;2:180–3.
172. Oluyemi A, Anomneze E, Smith S, Fasanmade O. Influence of *Helicobacter pylori* infection on the prevalence and patterns of upper gastrointestinal symptoms in Nigerians with diabetes mellitus. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(2):188–93. doi: 10.4103/1119-3077.183257
 173. Pyo JH, Lee H, Choi SC, Cho SJ, Choi YH, Min YW, et al. Lack of association between past *Helicobacter pylori* infection and diabetes: a two-cohort study. *Nutrients.* 2019;11(8):1874–84. doi: 10.3390/nu11081874
 174. Alzahrani A, Al Zaidi A, Alzahrani S, Binmahfouz S, Farahat F. Association between type 2 diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection among Saudi patients attending National Guard Primary Health Care Centers in the Western Region, 2018. *J Fam Community Med.* 2020;27(1):8–14. doi: 10.4103/jfcm.JFCM_142_19
 175. Wang F, Liu J, Lv Z. Association of *Helicobacter pylori* infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(12):930–8. doi: 10.3109/00365548.2013.844351
 176. Li JZ, Li JY, Wu TF, Xu JH, Huang CZ, Cheng D, et al. *Helicobacter pylori* Infection is associated with type 2 diabetes, not type 1 diabetes: an updated meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2017;2017:5715403. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2017/5715403/>. doi: 10.1155/2017/5715403
 177. Boyuk B, Kilicaslan G, Celebi A, H A, Mavis O, Ekizoglu I. Dyspeptic symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus: *Helicobacter pylori* infection and its associations with metabolic control. *J Gastrointest Dig Syst* [Internet]. 2017;7(6):1000542. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/dyspeptic-symptoms-in-patients-with-type-2-diabetes-mellitus-helicobacter-pylori-infection-and-its-associations-with-metabolic-con-2161-069X-1000542-96382.html>. doi: 10.4172/2161-069X.1000542
 178. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol.*

- 2015;50(6):657–67. doi: 10.3109/00365521.2015.1019918
179. Neumann L, Mueller M, Moos V, Heller F, Meyer TF, Loddenkemper C, et al. Mucosal inducible NO synthase-producing IgA+ plasma cells in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Immunol.* 2016;197(5):1801–8. doi: 10.4049/jimmunol.1501330
180. Chakraborti S, Chakraborti T, Chattopadhyay D, Shaha C. Oxidative stress in microbial diseases. Chakraborti S, Chakraborti T, Chattopadhyay D, Shaha C, editors. Springer. Singapore: Springer Singapore; 2019. 566 p.
181. Сірчак Є, Пацкун С. Вплив комплаєнсу пацієнтів з комбінацією цукрового діабету 2 типу та хронічного гастриту на особливості перебігу та лікування захворювань. *Медичні перспективи.* 2018;23(3):193–6. doi: 10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142376
182. Bonfigli AR, Voemi M, Festa R, Bonazzi P, Brandoni G, Spazzafumo L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of *Helicobacter pylori* eradication on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(10):893–8. doi: 10.1016/j.numecd.2016.06.012
183. Wang L, Zhou J, Xin Y, Geng C, Tian Z, Yu X, et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(3):261–6. doi: 10.1097/MEG.0000000000000542
184. Lee AA, Baker JR, Wamsteker EJ, Saad R, DiMagno MJ. Small intestinal bacterial overgrowth is common in chronic pancreatitis and associates with diabetes, chronic pancreatitis severity, low zinc levels, and opiate use. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(7):1163–71. doi: 10.14309/ajg.0000000000000200
185. Сорокман ТВ, Швигар ЛВ, Молдован ПМ. Синдром надлишкового бактеріального росту в дітей, хворих на хронічний гастрит. *Актуальна інфектологія.* 2017;5(2):96–100. doi: 10.22141/2312-413x.5.2.2017.105322
186. Revaiah PC, Kochhar R, Rana S V., Berry N, Ashat M, Dhaka N, et al. Risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients receiving proton pump inhibitors versus proton pump inhibitors plus prokinetics. *JGH Open.* 2018;2(2):47–53. doi:

- 10.1002/jgh3.12045
187. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):154–67. doi: 10.1038/nrendo.2015.218
 188. Salamon D, Sroka-Oleksiak A, Kapusta P, Szopa M, Mrozińska S, Ludwig-Słomczyńska AH, et al. Characteristics of the gut microbiota in adult patients with type 1 and 2 diabetes based on the analysis of a fragment of 16S rRNA gene using next-generation sequencing. *Polish Arch Intern Med.* 2018;128(6):336–43. doi: 10.20452/pamw.4246
 189. Bauer P V., Duca FA, Waise TMZ, Rasmussen BA, Abraham MA, Dranse HJ, et al. Metformin alters upper small intestinal microbiota that impact a glucose-SGLT1-sensing glucoregulatory pathway. *Cell Metab.* 2018;27(1):101–17. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.019
 190. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature.* 2015;528(7581):262–6. doi: 10.1038/nature15766
 191. Erdogan A, Rao SS, Gulley D, Jacobs C, Lee YY, Badger C. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(4):481–9. doi: 10.1111/nmo.12516
 192. Boland BS, Edelman SV, Wolosin JD. Gastrointestinal complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):809–32. doi: 10.1016/j.ecl.2013.07.006
 193. Rana SV, Sharma S, Kaur J, Sinha SK, Singh K. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Digestion.* 2012;85(3):243–7. doi: 10.1159/000336174
 194. Kirton E, Anderson-Leary L, Gallagher J, Hewitt S, Burke J, Jackson W. PWE-081 Hydrogen breath testing: high incidence of small Intestinal bacterial overgrowth diagnosis using lactulose versus glucose. *Gut.* 2019; 68(2):A210.

- doi: 10.1136/gutjnl-2019-BSGAbstracts.401
195. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(3):312–7. doi: 10.1097/MEG.000000000000122
 196. Saad RJ, Chey WD. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(12):1964–72. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.055
 197. Sohail MU, Althani A, Anwar H, Rizzi R, Marei HE. Role of the gastrointestinal tract microbiome in the pathophysiology of diabetes mellitus. *J Diabetes Res [Internet].* 2017;2017: 9631435. doi: 10.1155/2017/9631435
 198. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59(3):426–35. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9
 199. Reusch JE, Manson JE. Management of type 2 diabetes in 2017: Getting to goal. *JAMA.* 2017;317(10):1015–6. doi: 10.1001/jama.2017.0241
 200. Лукашевич ПЮ, Орленко ВЛ, Тронько МД. Сучасні підходи до забезпечення цукрознижувальною терапією хворих на цукровий діабет в Україні. *Ендокринологія.* 2017;22(1):45–50.
 201. Pryke R. The challenges of multimorbidity: building bridges between diabetes and comorbidities. *Diabetes Prim Care.* 2019;21(3):79–83.
 202. Brock C, Brock B, Pedersen AG, Drewes AM, Jessen N, Farmer AD. Assessment of the cardiovascular and gastrointestinal autonomic complications of diabetes. *World J Diabetes.* 2016;7(16):321–32. doi: 10.4239/wjd.v7.i16.321
 203. Kannan D, Pari L, Paari E, Gunaseelan T, Tulsi B, Singh D, et al. Changes in glycoprotein components in high-fat diet-induced type 2 diabetes: influence of cuminaldehyde. *Drug Invent Today.* 2018;10(5):3740–5.
 204. Вялов СС. Хронический гастрит: клинические варианты и лечение. *Cons Medicum.* 2017;19(8):103–9.
 205. Quigley EM. Prokinetics in the management of functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(3):330–6. doi: 10.5056/jnm15094
 206. Struhal W, Lahrman H, Fanciulli A, Wenning GK. Bedside approach to

- autonomic disorders. Struhal W, Lahrmann H, Fanciulli A, Wenning GK, editors. Springer International Publishing Switzerland. Cham: Springer International Publishing; 2017. 143 p.
207. Shakhathreh M, Jehangir A, Malik Z, Parkman HP. Metoclopramide for the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(8):711–21. doi: 10.1080/17474124.2019.1645594
208. Lai CH, Yeh YC, Chen YY. Metoclopramide as a prokinetic agent for diabetic gastroparesis: revisiting the risk of parkinsonism. *Ther Adv Drug Saf [Internet].* 2019 Jan 20;10: 2042098619854007. doi: 10.1177/2042098619854007
209. Asakawa H, Hayashi I, Fukui T, Tokunaga K. Effect of mosapride on glycemic control and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients with gastropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;61(3):175–82. doi: 10.1016/s0168-8227(03)00121-9
210. Camilleri M, McCallum RW, Tack J, Spence SC, Gottesdiener K, Fiedorek FT. Efficacy and safety of relamorelin in diabetics with symptoms of gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1240–50. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.035
211. Yao J, Peng B, Shi X, Gao Y, Fan S, Chen Q. Efficacy and safety of α -lipoic acid combined with prokinetic agents in the treatment of diabetic gastroparesis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2019;12(10):12113–22.
212. Ткач СМ. Особенности диагностики и лечения кислотозависимой патологии у больных сахарным диабетом. *Гастроэнтерология.* 2016;3(61):67–72. doi: 10.22141/2308-2097.3.61.2016.79161
213. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus report. *Gut.* 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
214. Neto AG, Hickman RA, Khan A, Nossa C, Pei Z. The upper gastrointestinal tract—esophagus and stomach. In: *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology.* Elsevier; 2017. p. 3–13. doi: 10.1016/B978-0-12-804024-9/00001-X

215. Швець ОВ, Бондаренко ОО, Агібалов ОМ, Корольова НІ, Беляєва НВ, Ксенчин ОО. Результати мультицентрового дослідження ефективності ерадикації *Helicobacter pylori*, проведеної згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу V. Сучасна гастроентерологія. 2019;1(105):87–92. doi: 10.30978/MG-2019-1-87
216. Радіонова ТО. Оптимізація антихелікобактерної терапії у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медици. 2018;18(3):116–20.
217. Sargún M. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1126–8. doi: 10.3748/wjg.v9.i5.1126
218. Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, Arslan H, Serin E, Yilmaz U. Clarithromycin resistance and efficacy of clarithromycin-containing triple eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in type 2 diabetes mellitus patients. *South Med J*. 2009;102(11):1116–20. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181bca538
219. Mikkelsen KH, Knop FK, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3633–40. doi: 10.1210/jc.2015-2696
220. Mor A, Berencsi K, Nielsen JS, Rungby J, Friberg S, Brandslund I, et al. Rates of community-based antibiotic prescriptions and hospital-treated infections in individuals with and without type 2 diabetes: a Danish nationwide cohort study, 2004–2012. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):501–11. doi: 10.1093/cid/ciw345
221. Yang YJ, Wu CT, Ou HY, Lin CH, Cheng HC, Chang WL, et al. Ten days of levofloxacin-containing concomitant therapy can achieve effective *Helicobacter pylori* eradication in patients with type 2 diabetes. *Ann Med*. 2017;49(6):479–86. doi: 10.1080/07853890.2017.1294761
222. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2018;9(1):5–12. doi: 10.1111/jdi.12673
223. Wen L, Duffy A. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. *J Nutr*. 2017;147(7):1468–75. doi: 10.3945/jn.116.240754
224. Wang L, Shang Q, Guo W, Wu X, Wu L, Wu L, et al. Evaluation of the

- hypoglycemic effect of probiotics via directly consuming glucose in intestines of STZ-induced diabetic mice and glucose water-induced diabetic mice. *J Funct Foods* [Internet]. 2020 Jan;64:103614. doi: 10.1016/j.jff.2019.103614
225. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, Di Rosa M, Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2016;42(5):303–15. doi: 10.1016/j.diabet.2016.04.004
226. Huang B, Yan S, Chen C, Ye S. Effect of 25-hydroxyvitamin D on *Helicobacter pylori* eradication in patients with type 2 diabetes. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(3–4):75–80. doi: 10.1007/s00508-018-1416-y
227. Tseng CH. Metformin and *Helicobacter pylori* Infection in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(4):e42–e43. doi:10.2337/dc17-2551
228. Ko SH, Yoo DY, Kim Y-J, Choi SM, Kang KK, Kim H, et al. A mechanism for the action of the compound DA-6034 on NF- κ B pathway activation in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *Scand J Immunol.* 2011;74(3):253–63. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02577.x
229. Wang X, Zhu Y, Zhu L, Chen X, Xu Y, Zhao Y, et al. Eupatilin inhibits the proliferation of human esophageal cancer TE1 cells by targeting the Akt-GSK3 β and MAPK/ERK signaling cascades. *Oncol Rep.* 2018;39(6):2942–50. doi: 10.3892/or.2018.6390
230. Lee S, Lee M, Kim SH. Eupatilin inhibits H₂O₂-induced apoptotic cell death through inhibition of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(8):2865–70. doi: 10.1016/j.fct.2008.05.026
231. Shah SW, Ghias M, Shoaib M, Ali N, Shah I, Umar MN, et al. Antidiabetic potential of flavonoids from *Artemisia macrocephalla* Jacquem in streptozotocin-induced diabetic rats: pharmacological and biochemical approach. *Pak J Pharm Sci.* 2019;32(6):2865–71.
232. Li F, Tao Y, Qiao Y, Li K, Jiang Y, Cao C, et al. Eupatilin inhibits EGF-induced JB6 cell transformation by targeting PI3K. *Int J Oncol.* 2016;49(3):1148–54. doi: 10.3892/ijo.2016.3600
233. Nageen B, Sarfraz I, Rasul A, Hussain G, Rukhsar F, Irshad S, et al. Eupatilin: a

- natural pharmacologically active flavone compound with its wide range applications. *J Asian Nat Prod Res* [Internet]. 2020 Jan 2;22(1):1–16. doi: 10.1080/10286020.2018.1492565
234. Ryoo SB, Oh HK, Yu SA, Moon SH, Choe EK, Oh TY, et al. The effects of Eupatilin (Stillen®) on motility of human lower gastrointestinal tracts. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(5):383–90. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.5.383
235. Park BB, Yoon JS, Kim ES, Choi J, Won YW, Choi JH, et al. Inhibitory effects of eupatilin on tumor invasion of human gastric cancer MKN-1 cells. *Tumor Biol*. 2013;34(2):875–85. doi: 10.1007/s13277-012-0621-y
236. Cheong JH, Hong SY, Zheng Y, Noh SH. Eupatilin inhibits gastric cancer cell growth by blocking STAT3-mediated VEGF expression. *J Gastric Cancer*. 2011;11(1):16–22. doi: 10.5230/jgc.2011.11.1.16
237. Lee HM, Jang HJ, Kim SS, Kim HJ, Lee SY, Oh MY, et al. Protective effect of eupatilin pretreatment against hepatic ischemia-reperfusion injury in mice. *Transplant Proc*. 2016;48(4):1226–33. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.01.024
238. Xu L, Shi G, Xu Y, Lin G, Zhang W, Yang J. Eupatilin attenuates diabetic nephropathy by upregulating matrix metalloproteinase-9 expression in diabetic rat kidney. *Trop J Pharm Res*. 2018;17(6):1055–60. doi: 10.4314/tjpr.v17i6.11
239. Choo SH, Lee SW, Chae MR, Kang SJ, Sung HH, Han DH, et al. Effects of eupatilin on the contractility of corpus cavernosal smooth muscle through nitric oxide-independent pathways. *Andrology*. 2017;5(5):1016–22. doi: 10.1111/andr.12397
240. Kang YJ, Jung UJ, Lee MK, Kim HJ, Jeon SM, Park YB, et al. Eupatilin, isolated from *Artemisia princeps* Pampanini, enhances hepatic glucose metabolism and pancreatic β -cell function in type 2 diabetic mice. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(1):25–32. doi: 10.1016/j.diabres.2008.06.012
241. Kim M, Min YS, Sohn UD. Cytoprotective effect of eupatilin against indomethacin-induced damage in feline esophageal epithelial cells: relevance of HSP27 and HSP70. *Arch Pharm Res*. 2018;41(10):1019–31. doi: 10.1007/s12272-018-1066-7

242. Kim JI, Park SW, Lim JJ, Sohn SI, Shin JS, Park SC, et al. Gastroprotective effects of the isopropanol extract of *Artemisia princeps* and its gastroretentive floating tablets on gastric mucosal injury. *Acta Pharm.* 2017;67(4):479–94. doi: 10.1515/acph-2017-0037
243. Загашвили ИВ, Януль АН, Титкова ЕВ. Резервы и варианты профилактики гастропатий, индуцированных краткосрочным применением нестероидных противовоспалительных средств. Акцент на лекарственные средства отечественного фармацевтического рынка. *Военная медицина.* 2016;4:131–4.
244. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, Kim Y-H, Lee YC, Kim HS, et al. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Sci Rep [Internet].* 2019 Dec 12;9(1):11696. doi: 10.1038/s41598-019-48173-6
245. Скрипник ІМ, Радіонова ТО. Особливості клінічних проявів та лікування захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет. *Український терапевтичний журнал.* 2018;1:72–80.
246. Park S, Park SY, Kim YJ, Hong SM, Chon S, Oh S, et al. Effects of rebamipide on gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2016;40(3):240–7. doi: 10.4093/dmj.2016.40.3.240
247. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 червня 2005 року № 271 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" ".
248. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 грудня 2012 року №1118 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу."
249. Бабак ОЯ. Особенности терапии кислотозависимых заболеваний при коморбидной патологии. Вопросы и ответы. *Сучасна гастроентерологія.* 2013;4(72):7–11.
250. Kang MJ, Cha KH, Kang SY, Won D, Jang SW, Son MH, et al. In vivo gastric

- residence and gastroprotective effect of floating gastroretentive tablet of DA-9601, an extract of *Artemisia asiatica*, in beagle dogs. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1917–25. doi: 10.2147/DDDT.S102918
251. Jegal KH, Ko HL, Park SM, Byun SH, Kang KW, Cho IJ, et al. Eupatilin induces sestrin2-dependent autophagy to prevent oxidative stress. *Apoptosis.* 2016;21(5):642–56. doi: 10.1007/s10495-016-1233-6
252. Lee JH, Lee YJ, Song JY, Kim YH, Lee JY, Zouboulis CC, et al. Effects of eupatilin on insulin-like growth factor 1-induced lipogenesis and inflammation of SZ95 sebocytes. *Ann Dermatol.* 2019;31(4):479–82. doi: 10.5021/ad.2019.31.4.479
253. Cai M, Phan PT, Hong JG, Kim DH, Kim JM, Park SJ, et al. The neuroprotective effect of eupatilin against ischemia/reperfusion-induced delayed neuronal damage in mice. *Eur J Pharmacol.* 2012;689(1):104–10. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.05.042
254. Sapkota A, Gaire BP, Cho KS, Jeon SJ, Kwon OW, Jang DS, et al. Eupatilin exerts neuroprotective effects in mice with transient focal cerebral ischemia by reducing microglial activation. Annunziato L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Feb 8;12(2):e0171479. doi: 10.1371/journal.pone.0171479
255. Wang X, Ren J, Zhu S, Ren G, Wang L, Chen X, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of eupatilin and its metabolite in rats by an HPLC-MS/MS method. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;159:113–8. doi: 10.1016/j.jpba.2018.06.037
256. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Mar 15;15(3):CD012080. doi: 10.1002/14651858.CD012080.pub2
257. Габриэлян НИ, Липатова ВИ. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лаб дело.* 1983;3:131–40.
258. Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО, Ходов ДА, Поротов ИГ. Окислительная

- модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы медицинской химии. 1995;41(1):24–6.
259. Безручко НВ, Рубцов ГК. Методология и метод оценки окислительной модификации белков в комплексе с молекулами средней массы, перспективы их применения. Вестник ТГПУ. 2014;8(149):185–9.
260. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16–8.
261. Камышников ВС. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3rd ed. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 896 с.
262. Шараев ПН, Стрелков НС, Кильдиярова РР. Метод определения фукозы, не связанной с белками. Клин лаборатор диагност. 1997;4:17–8.
263. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики морфологічних досліджень. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.
264. Maleki D, Locke GR, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. Arch Intern Med. 2000;160(18):2808–16. doi: 10.1001/archinte.160.18.2808
265. Khoshbaten M, Madad L, Baladast M, Mohammadi M, Aliasgarzadeh A. Gastrointestinal signs and symptoms among persons with diabetes mellitus. Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench. 2011;4(4):219–23.
266. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. Diabetes Care. 2001;24(2):371–81. doi: 10.2337/diacare.24.2.371
267. Шахбазиди Г, Дунаева ДД, Гордеева ГИ. Сахарный диабет. Диагностика, классификация, критерии компенсации. Крымский терапевтический журнал. 2006;2:62–6.
268. Wenger NK. Clinical presentation of CAD and myocardial ischemia in women. J Nucl Cardiol. 2016;23(5):976–85. doi: 10.1007/s12350-016-0593-1
269. Krishnasamy S, Abell TL. Diabetic gastroparesis: principles and current trends

- in management. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018 Jul 22;9(1):1-42. doi: 10.1007/s13300-018-0454-9
270. Jin HY, Kang YM, Kim CY, Kim SH, Liu WJ, Piao MH, et al. Morphological comparison of small nerve fibres in gastric mucosa in non-diabetic and type 2 diabetic subjects. *Diabet Med*. 2009;26(9):943–6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02787.x
271. Tiwari R, Siddiqui MH, Mahmood T, Bagga P, Ahsan F, Shamim A. Herbal remedies: a boon for diabetic neuropathy. *J Diet Suppl*. 2019;16(4):470–90. doi: 10.1080/19390211.2018.1441203
272. Радіонова ТО. Особливості перебігу захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17(4):207–10.
273. Kempler P, Várkonyi T, Körei AE, Horváth VJ. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes: the unattended borderline between diabetology and gastroenterology. *Diabetologia*. 2016;59(3):401–3. doi: 10.1007/s00125-015-3826-y
274. Gantuya B, El-Serag HB, Matsumoto T, Ajami NJ, Oyuntsetseg K, Azzaya D, et al. Gastric microbiota in *Helicobacter pylori*-negative and-positive gastritis among high incidence of gastric cancer area. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):504–16. doi: 10.3390/cancers11040504
275. Radionova TO, Skrypnyk IM, Maslova GS. Do *H. pylori* status and small intestinal bacterial overgrowth determine the clinical course of chronic active gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus? *Wiadomości Lek*. 2020;73(6):1223–8. doi: 10.36740/WLek202006127
276. Liu KS. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: treatment and surveillance. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1311–20. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1311
277. Занозина ОВ, Щербатюк ТГ, Боровков НН. Окислительная модификация белков в плазме крови больных сахарным диабетом типа 2 в зависимости

- от степени компенсации углеводного обмена и длительности заболевания. Российский медико-биологический вестник им академика И.П. Павлова. 2010;18(1):113–8.
278. Крутикова МС, Наумова НВ, Крутиков СН, Кацев АМ, Чернуха СН. Эндогенная интоксикация при изменении функционального состояния почек у больных циррозом печени. Таврический медико-биологический вестник. 2019;22(1):59–64.
279. Гордієнко Л, Кондро М. Вплив метаболічного синдрому на розвиток оксидативного стресу в тканинах слинних залоз щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2012;4(40):124–6.
280. Радіонова ТО, Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Криворучко ІГ, Скрипник РІ. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатіліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149–54. doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-149-154
281. Марушко ЮВ, Асонов АО. Состояние гастропротекции при хроническом гастродуодените на фоне дефицита цинка у детей. Журнал Гродненского государственного медицинского университета . 2013;4(44):87–90.
282. Радіонова ТО, Скрипник ІМ, Акімов ОЄ, Костенко ВО, Вірченко ВІ. Корекція стану системи оксиду азоту у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):79–85. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.79
283. Choi EJ, Oh HM, Na BR, Ramesh TP, Lee HJ, Choi CS, et al. Eupatilin protects gastric epithelial cells from oxidative damage and down-regulates genes responsible for the cellular oxidative stress. Pharm Res. 2008;25(6):1355–64. doi: 10.1007/s11095-008-9531-5
284. Choi YJ, Lee DH, Choi M-G, Lee SJ, Kim SK, Song GA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of DA-9601 versus its new formulation, DA-5204, in patients

- with gastritis: phase III, randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Korean Med Sci.* 2017;32(11):1807–13. doi: 10.3346/jkms.2017.32.11.1807
285. Koch KL, Hasler WL, Van Natta M, Calles-Escandon J, Grover M, Pasricha PJ, et al. Satiety testing in diabetic gastroparesis: Effects of insulin pump therapy with continuous glucose monitoring on upper gastrointestinal symptoms and gastric myoelectrical activity. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2020 Jan;32(1):e13720. doi: 10.1111/nmo.13720
286. Calka J. Increased expression of CART, nNOS, VIP, PACAP, SP and GAL in enteric neurons of the porcine stomach prepyloric region following hydrochloric acid infusion. *Folia Histochem Cytobiol.* 2020;57(4):179–87. doi: 10.5603/FHC.a2019.0020
287. Радіонова ТО. Вплив синдрому надмірного бактеріального росту на ефективність антихелікобактерної терапії у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2019;19(1):38–42. doi: 10.31718/2077-1096.19.1.38
288. Jagtap A, Damle A, Vador N. Vulnerability of gastric mucosa in diabetic rats, its pathogenesis and amelioration by *Cuminum cyminum*. *Indian J Pharm Sci.* 2012;74(5):387–96. doi: 10.4103/0250-474X.108413
289. Ige AO, Adewoye EO, Okwundu NC, Alade OE, Onuobia PC. Oral magnesium reduces gastric mucosa susceptibility to injury in experimental diabetes mellitus. *Pathophysiology.* 2016;23(2):87–93. doi: 10.1016/j.pathophys.2016.04.003
290. Kim MK. Gastrointestinal symptoms in patients with diabetes. *J Korean Diabetes.* 2019;20(4):210–4. doi: 10.4093/jkd.2019.20.4.210
291. Jong RG. Type 2 diabetes mellitus and gastrointestinal cancer:disease, drugs,or distortion? 2019. 201 p. doi: 10.26481/dis.20190605rj
292. Leeds JS, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. Lower gastrointestinal symptoms are associated with worse glycemic control and quality of life in type 1 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2018 May 29;6(1):e000514. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000514

293. Кривоносова ЕМ. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных сахарным диабетом. Вестник ХНУ им В.Н. Каразина Серия “Медицина”. 2006;13(738):35–40.
294. Anam I, Syam AF, Harbuwono DS. The difference of gastric pH in dyspepsia patients with or without type 2 diabetes mellitus. *Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc*. 2015;16(1):7–12. doi: 10.24871/16120157-12
295. Kudabayeva KI, Bazargaliev YS, Batenobna K, Agzamova RT. Peculiarities of chronic gastritis in diabetes mellitus type 2. *Biol Med [Internet]*. 2014;6(1):1–5. Available from: <http://www.biolmedonline.com/archives.html>
296. Ebule I, Djune F, Njeambosay B, Doh G, Metaghue G, Majuikouo L, et al. Association of Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus type 2 subjects in Yaounde Cameroon using a panel of serum biomarkers (PGII, HpIgG): a case control study. *J Clin Gastroenterol Treat [Internet]*. 2017 Dec 31;3(4):5–9. doi: 10.23937/2469-584X/1510053
297. Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech*. 2017;10(2):89–104. doi: 10.1242/dmm.027649
298. Chen Y, Blaser MJ. Association between gastric Helicobacter pylori colonization and glycated hemoglobin levels. *J Infect Dis*. 2012;205(8):1195–202. doi: 10.1093/infdis/jis106
299. Hosseininasab Nodoushan S, Nabavi A. The interaction of Helicobacter pylori infection and type 2 diabetes mellitus. *Adv Biomed Res [Internet]*. 2019;8(1):15. doi: 10.4103/abr.abr_37_18
300. Adamska A, Nowak M, Piłaciński S, Araszkievicz A, Litwinowicz M, Tomaszewska M, et al. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in adult patients with type 1 diabetes and relationship with metabolic control and the presence of chronic complications of the disease. *Polish Arch Intern Med*. 2016;126(9):628–34. doi: 10.20452/pamw.3501
301. Drewes AM. Brain changes in diabetes mellitus patients with gastrointestinal symptoms. *World J Diabetes*. 2016;7(2):14–26. doi: 10.4239/wjd.v7.i2.14

302. Shobako N, Ishikado A, Ogawa Y, Sono Y, Kusakari T, Suwa M, et al. Vasorelaxant and antihypertensive effects that are dependent on the endothelial NO system exhibited by rice bran-derived tripeptide. *J Agric Food Chem.* 2019;67(5):1437–42. doi: 10.1021/acs.jafc.8b06341
303. Kim DJ, Kang MJ, Choi JA, Na DS, Kim JB, Na CS, et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity of crude N-acetylneuraminic acid isolated from glycomacropeptide of whey. *Lab Anim Res.* 2016;32(2):99–104. doi: 10.5625/lar.2016.32.2.99
304. Cares K, Al-Ansari N, Macha S, Zoubi N, Zaghoul H, Thomas R, et al. Risk of small intestinal bacterial overgrowth with chronic use of proton pump inhibitors in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(4):396–9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000815
305. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton pump inhibitors: review of emerging concerns. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(2):240–6. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.10.022
306. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol.* 2018;53(1):27–36. doi: 10.1007/s00535-017-1371-9
307. Колеснікова ОВ. Інфекція *Helicobacter pylori* і кислото залежні захворювання на тлі метаболічно-асоційованих станів: механізми розвитку і тактика ведення. *Сучасна гастроентерологія.* 2019;1(105):102–10. doi: 10.30978/MG-2019-1-102
308. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, Chapelet G, Javaudin F, Dailly E, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(3):332–45. doi: 10.1111/apt.14451
309. Konrad P, Chojnacki J, Gąsiorowska A, Rudnicki C, Kaczka A, Chojnacki C. Therapeutic efficacy of amoxicillin and rifaximin in patients with small intestinal bacterial overgrowth and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Rev.* 2018;13(3):213–7. doi: 10.5114/pg.2018.74228

310. Belei O, Olariu L, Dobrescu A, Marcovici T, Marginean O. Is it useful to administer probiotics together with proton pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux? *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(1):51–7. doi: 10.5056/jnm17059
311. Khalighi AR, Khalighi MR, Behdani R, Jamali J, Khosravi A, Kouhestani S, et al. Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)—a pilot study. *Indian J Med Res.* 2014;140(5):604–8.
312. Huang J. Analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* infection and diabetic gastroparesis. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(22):2680–5. doi: 10.4103/0366-6999.218012

ДОДАТКИ
ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані
основні наукові результати дисертації:

1. Радіонова ТО. Особливості перебігу захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17(4): 207–210.
2. Скрипник ІМ, Радіонова ТО. Особливості клінічних проявів та лікування захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет. Український терапевтичний журнал. 2018;1: 72–79. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та систематизація даних, написання тексту. Співавтор: проф. Скрипник І.М. - редагування тексту, консультативна допомога під час обстеження хворих)*
3. Радіонова ТО. Вплив синдрому надмірного бактеріального росту на ефективність антихелікобактерної терапії у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(1): 38–42. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.1.38>.
4. Радіонова ТО, Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Криворучко ІГ, Скрипник РІ. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатіліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156): 149–154. doi: [10.29254/2077-4214-2020-2-156-149-154](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-2-156-149-154). *(Здобувачем проведено літературний пошук, відбір хворих, визначення біохімічних показників, аналіз результатів та їх узагальнення, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – концепція та дизайн дослідження, редагування висновків, доц. Гопко О.Ф. – визначення біохімічних показників у сироватці)*

- крові та їх аналіз, Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. – визначення біохімічних показників в сироватці крові)*
5. Радіонова ТО, Скрипник ІМ, Акімов ОЄ, Костенко ВО, Вірченко ВІ. Корекція стану системи оксиду азоту у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2): 79–85. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.79. *(Здобувачем проведено літературний пошук, відбір хворих, аналіз результатів та їх узагальнення, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – концепція та дизайн дослідження, редагування висновків, Акімов О.Є. – визначення біохімічних показників у сироватці крові, проф. Костенко В.О. – консультативна робота щодо інтерпретації та узагальнення отриманих біохімічних даних, Вірченко В.І. – проведення верхньої ендоскопії, опис візуалізованих змін, забір біопсійного матеріалу)*
 6. Radionova TO, Skrypnyk IM, Maslova GS. Do *H.pylori* status and small intestinal bacterial overgrowth determine the clinical course of chronic active gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus? *Wiad Lek.* 2020;73(6): 1223–1228. doi: 10.36740/WLek202006127. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку. Співавтори: проф. Скрипник І.М. - концепція та дизайн дослідження, редагування висновків, доц. Маслова Г.С. - консультативна допомога у наборі хворих, аналізі та інтерпретації отриманих результатів)*

Наукові праці, що засвідчують

апробацію матеріалів дисертації:

7. Скрипник ІМ, Радіонова ТО, Маслова ГС, Особливості ураження гастродуоденальної зони у хворих на цукровий діабет. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини»; 2017 верес 7; Харків. Харків: ХНМУ; 2017; с.71–72. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел,*

- відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту, доц. Маслова Г.С. – аналіз отриманих результатів)*
8. Радіонова Т.О., Прогностичні фактори неефективності антихелікобактерної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів присвяченої Дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя»; 2019 трав 23; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»; 2019; с.37.
 9. Skrupnyk I, Radionova T, Small intestinal bacterial overgrowth as predictor of *Helicobacter pylori* eradication inefficacy in diabetes mellitus patients. EHMSG – XXXIInd International Workshop on *Helicobacter* & Microbiota in Inflammation & Cancer; 2019 Sept 5-7; Innsbruck. Innsbruck: John Wiley & Sons Ltd; 2019; Vol.24(Suppl.1); p.59–60. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту)*
 10. Радіонова Т.О., Підвищення ефективності антихелікобактерної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2019 лист 22; Полтава. Полтава: УМСА; 2019; с.23.
 11. Maslova G, Skrupnyk I, Radionova T, Optimal treatment option for anti-*Helicobacter* therapy in patients with *Helicobacter*-associated gastritis and concomitant diabetes mellitus type 2. West Meets East: Functional Meets Organic in Gastrointestinal Disease; 2019 Nov 29-30; Singapore. Freiburg: Falk Foundation e.V.; 2019; p.25. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, статистичну обробку результатів. Співавтори: доц. Маслова Г.С. – відбір хворих, аналіз отриманих результатів, проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту)*

12. Радіонова ТО, Клініко-патогенетичні особливості хронічного антрального гастриту у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки; 2020 трав 22; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»; 2020; с.36.
13. Skrupnyk I, Radionova T, How to enhance a resistance of gastric mucosal barrier in patients with Helicobacter pylori associated chronic gastritis and concomitant type 2 diabetes mellitus? UEG Week; 2020 Oct 11-13; Amsterdam. United European gastroenterology: UEG Journal; 2020; Vol.8; p.260. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту)*

Наукові праці, які додатково

відображають наукові результати дисертації:

14. Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Радіонова ТО, Криворучко ІГ, Скрипник РІ. Спосіб оптимізації лікування хронічного гастриту, асоційованого з Helicobacter pylori, у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №119-2020. Випуск з проблеми «Терапія». К.; 2020; 4с. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту, доц. Гопко О.Ф. - аналіз та інтерпретація отриманих результатів, Криворучко І.Г. – аналіз отриманих результатів, Скрипник Р.І. – аналіз отриманих результатів)*


Додаток Б

ВІДОМОСТІ ПРО ПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях: X Український гастроентерологічний тиждень (Дніпро, 27-28 вересня 2018), «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта», присвяченої 75-річчю з дня народження професора І.І. Дегтярьової (Полтава, 7-8 листопада 2018), «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (Харків, 23 травня 2019), «Від нових наукових концепцій в терапії до конкретного пацієнта, присвяченої 100-річчю з дня народження професора М.А. Дудченка» (Полтава, 29 серпня 2019), XI Український гастроентерологічний тиждень (Одеса, 3-4 жовтня 2019), «Сучасні діагностичні та лікувальні алгоритми в гастроентерології» (Полтава, 19 лютого 2020), II міжнародному конгресі з питань про- та пребіотичної терапії (Київ, 21 лютого 2020), I міжнародному конгресі «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини» (Київ, 3 квітня 2020), науково-практичній конференції «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (Харків, 22 травня 2020), XII Українському гастроентерологічному тижні (Дніпро, 24-25 вересня 2020), на міжнародних симпозиумах: 32nd Workshops of the European Helicobacter and Microbiota Study Group (Innsbruck, September 5-7, 2019), «West meets east: functional meets organic in gastrointestinal diseases» (Singapore, November 29-30, 2019), 28th United European Gastroenterology Week (Amsterdam (online), October 11-13, 2020).

ДОДАТОК В1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного медичного
 університету
 д.мед.н., професор **В.В. М'ясоєдов**



10 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
Радіонової Тетяни Олександрівни

На кафедрі внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету у наукову роботу та у навчальний процес дисципліни «Основи внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету у 2020-2021 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Радіонової Т.О. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу».

Впроваджені наступні дані:

1. Наявність інфекції *H. pylori* та супутнього цукрового діабету 2 типу у хворих на хронічний гастрит супроводжується зростанням у сироватці крові активності загальної синтази оксиду азоту у 5,0 раз (NOS) ($1,06 \pm 0,05$ проти $0,21 \pm 0,05$ мкмоль/г·хв, $p < 0,05$), переважно за рахунок її ізоформи iNOS ($1,03 \pm 0,05$ проти $0,13 \pm 0,05$ мкмоль/г·хв, $p < 0,05$) на фоні зниження активності cNOS ($0,03 \pm 0,01$ проти $0,08 \pm 0,01$ мкмоль/г·хв, $p < 0,05$), за одночасного підвищення вмісту нітритів у 5,0 раз ($19,33 \pm 1,36$ проти $3,9 \pm 0,56$ ммоль/л, $p < 0,05$) у порівнянні з хворими на *H. pylori*-негативний хронічний гастрит без супутнього цукрового діабету 2 типу.
2. У хворих на хронічний гастрит *H. pylori*-статус та супутній цукровий діабет 2 типу здатні потенціювати вираженість змін у системі NO, що морфологічно супроводжується більш тяжким запаленням та порушенням мікроциркуляції СОШ.
3. Призначення еупатиліну на фоні базисної терапії *H. pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу дозволяє підвищити відсоток ерадикації *H. pylori* та покращити стан СОШ за результатами ендоскопічного та гістоморфологічного досліджень за рахунок зменшення активності нейтрофільного запалення та покращення стану мікроциркуляторного русла. Це відбувається завдяки здатності eupatиліну статистично достовірно зменшувати активність iNOS та продукцію нітритів на фоні підвищення активності cNOS, що відповідно беруть участь у розвитку запальних змін та забезпечують функціонування нервової та судинної систем.

Джерело інформації:

Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Акімов О.С., Костенко В.О., Вірченко В.І.
 Корекція стану системи оксиду азоту у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційований

хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):79-85. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.79

Завідувач кафедри

внутрішньої медицини №3 та ендокринології

д.мед.н., проф.



Л.В. Журавльова

ДОДАТОК В2

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор СумДУ
Василь КАРПУША
« 20 » _____ 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Радіонової Тетяни Олександрівни

На кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту Сумського державного університету у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету у 2019-2020 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Радіонової Т.О. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу».

Впроваджені наступні дані:

1. Наявність супутнього цукрового діабету та інфекції *H. pylori* у хворих на хронічний гастрит супроводжується порушенням резистентності шлункового слизового бар'єру, про що свідчить зростання у сироватці крові вмісту фукози, незв'язаної з білками, у 1,6 рази ($2,45 \pm 0,27$ ммоль/л проти $1,51 \pm 0,22$ ммоль/л; $p < 0,05$) за одночасного зростання вмісту *N*-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові у 3,6 рази ($7,7 \pm 0,8$ ммоль/л проти $2,16 \pm 0,39$ ммоль/л; $p < 0,05$), а також дисбалансом у системі антиоксидантного захисту, що супроводжується зростанням вмісту окисно-модифікованих білків у 1,3 рази ($0,85 \pm 0,11$ ммоль/л проти $0,65 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,05$), молекул середньої маси у 1,1 рази ($0,72 \pm 0,05$ УО проти $0,64 \pm 0,07$ УО; $p < 0,05$) та активності каталази у 1,3 рази ($3,04 \pm 0,6$ УО/л проти $2,39 \pm 0,46$ УО/л; $p < 0,05$) у порівнянні з хворими на хронічний *H. pylori*-негативний хронічний гастрит без цукрового діабету.
2. Додаткове призначення еупатіліну до АГБТ у хворих на хронічний *H. pylori*-асоційований хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу сприяє досягненню клініко-ендоскопічної ремісії та ерадикації *H. pylori* у більшій кількості пацієнтів завдяки антиоксидатній дії еупатіліну, яка дозволяє статистично достовірно знизити у сироватці крові вміст окисно-модифікованих білків та підвищити активність каталази, а також здатності еупатіліну покращувати стан слизової оболонки шлунку, що супроводжується достовірним зниженням у сироватці крові рівнів фукози, не зв'язаної з білками, та *N*-ацетилнейрамінової кислоти порівняно з хворими, які приймали АГБТ без еупатіліну.

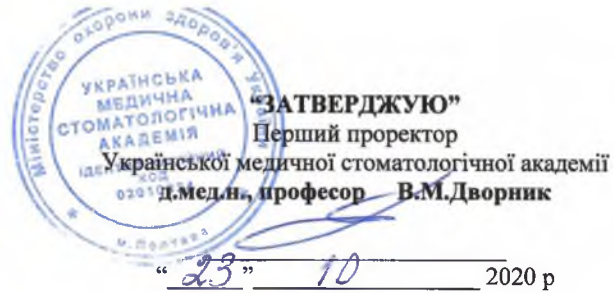
Джерело інформації: Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатіліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149-154. doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-149-154

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини
з центром респіраторної медицини
д.мед.н., професор



Л.Н. Приступа

ДОДАТОК ВЗ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Радіонової Тетяни Олександрівни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

к.мед.н., доцент Маслова Г.С. – зав. кафедри внутрішньої медицини №1; д.мед.н., професор Скрипник І.М. – професор кафедри внутрішньої медицини №1; к.мед.н., доцент Гопко О.Ф. – доцент кафедри внутрішньої медицини №1

склали цей акт в тому, що на кафедрі внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету №1 і №2 впроваджені результати дисертаційної роботи Радіонової Т.О. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу».

Впроваджені наступні дані:

1. Наявність супутнього цукрового діабету та інфекції *H. pylori* у хворих на хронічний гастрит супроводжується порушенням резистентності шлункового слизового бар'єру, про що свідчить зростання у сироватці крові вмісту фукози, незв'язаної з білками, у 1,6 рази ($2,45 \pm 0,27$ ммоль/л проти $1,51 \pm 0,22$ ммоль/л; $p < 0,05$) за одночасного зростання вмісту N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові у 3,6 рази ($7,7 \pm 0,8$ ммоль/л проти $2,16 \pm 0,39$ ммоль/л; $p < 0,05$), а також дисбалансом у системі антиоксидантного захисту, що супроводжується зростанням вмісту окисно-модифікованих білків у 1,3 рази ($0,85 \pm 0,11$ ммоль/л проти $0,65 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,05$), молекул середньої маси у 1,1 рази ($0,72 \pm 0,05$ УО проти $0,64 \pm 0,07$ УО; $p < 0,05$) та активності каталази у 1,3 рази ($3,04 \pm 0,6$ УО/л проти $2,39 \pm 0,46$ УО/л; $p < 0,05$) у порівнянні з хворими на хронічний *H. pylori*-негативний хронічний гастрит без цукрового діабету.
2. Додаткове призначення еупатіліну до АГБТ у хворих на хронічний *H. pylori*-асоційований хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу сприяє досягненню клініко-ендоскопічної ремісії та ерадикації *H. pylori* у більшій кількості пацієнтів завдяки антиоксидантній дії еупатіліну, яка дозволяє статистично достовірно знизити у сироватці крові вміст окисно-модифікованих білків та підвищити активність каталази, а також здатності еупатіліну покращувати стан слизової оболонки шлунку, що супроводжується достовірним зниженням у сироватці крові рівнів фукози, не зв'язаної з білками, та N-ацетилнейрамінової кислоти порівняно з хворими, які приймали АГБТ без еупатіліну.

Розглянуто на засіданні кафедри внутрішньої медицини (протокол №20 від 23 червня 2020 року).

Джерело інформації: Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатіліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149-154. doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-149-154

Голова комісії: зав. каф. к.мед.н., доц. Маслова Г.С.
 Члени комісії: д.мед.н., проф. Скрипник І.М.
 к.мед.н., доц. Гопко О.Ф.

ДОДАТОК В4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор

ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»

Заслужений діяч науки і техніки України

професор **М.М. Рожко**

"28"

2020 р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
Радіонової Тетяни Олександрівни

На кафедрі внутрішньої медицини №2 та медсестринства ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету у 2020-2021 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Радіонової Т.О. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу».

Впроваджені наступні дані:

1. Наявність інфекції *H. pylori* та супутнього цукрового діабету 2 типу у хворих на хронічний гастрит супроводжується зростанням у сироватці крові активності загальної синтази оксиду азоту у 5,0 раз (NOS) ($1,06 \pm 0,05$ проти $0,21 \pm 0,05$ мкмоль/г-хв, $p < 0,05$), переважно за рахунок її ізоформи iNOS ($1,03 \pm 0,05$ проти $0,13 \pm 0,05$ мкмоль/г-хв, $p < 0,05$) на фоні зниження активності cNOS ($0,03 \pm 0,01$ проти $0,08 \pm 0,01$ мкмоль/г-хв, $p < 0,05$), за одночасного підвищення вмісту нітритів у 5,0 раз ($19,33 \pm 1,36$ проти $3,9 \pm 0,56$ ммоль/л, $p < 0,05$) у порівнянні з хворими на *H. pylori*-негативний хронічний гастрит без супутнього цукрового діабету 2 типу.
2. У хворих на хронічний гастрит *H. pylori*-статус та супутній цукровий діабет 2 типу здатні потенціювати вираженість змін у системі NO, що морфологічно супроводжується більш тяжким запаленням та порушенням мікроциркуляції СОШ.
3. Призначення еупатиліну на фоні базисної терапії *H. pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу дозволяє підвищити відсоток ерадикації *H. pylori* та покращити стан СОШ за результатами ендоскопічного та гістоморфологічного досліджень за рахунок зменшення активності нейтрофільного запалення та покращення стану мікроциркуляторного русла. Це відбувається завдяки здатності еупатиліну статистично достовірно зменшувати активність iNOS та продукцію нітритів на фоні підвищення активності cNOS, що відповідно беруть участь у розвитку запальних змін та забезпечують функціонування нервової та судинної систем.

Джерело інформації:

Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Акімов О.Є., Костенко В.О., Вірченко В.І. Корекція стану системи оксиду азоту у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):79-85. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.79

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №2 та медсестринства
Заслужений діяч науки і техніки України
д.мед.н., професор

Н.М. Середюк

ДОДАТОК В5



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
Радіонової Тетяни Олександрівни

На кафедрі внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 5-го курсу медичного факультету в 2020-2021 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Радіонової Т.О. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу».

Впроваджені наступні дані:

1. Наявність супутнього цукрового діабету та інфекції *H. pylori* у хворих на хронічний гастрит супроводжується порушенням резистентності шлункового слизового бар'єру, про що свідчить зростання у сироватці крові вмісту фукози, незв'язаної з білками, у 1,6 рази ($2,45 \pm 0,27$ ммоль/л проти $1,51 \pm 0,22$ ммоль/л; $p < 0,05$) за одночасного зростання вмісту N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові у 3,6 рази ($7,7 \pm 0,8$ ммоль/л проти $2,16 \pm 0,39$ ммоль/л; $p < 0,05$), а також дисбалансом у системі антиоксидантного захисту, що супроводжується зростанням вмісту окисно-модифікованих білків у 1,3 рази ($0,85 \pm 0,11$ ммоль/л проти $0,65 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,05$), молекул середньої маси у 1,1 рази ($0,72 \pm 0,05$ УО проти $0,64 \pm 0,07$ УО; $p < 0,05$) та активності каталази у 1,3 рази ($3,04 \pm 0,6$ УО/л проти $2,39 \pm 0,46$ УО/л; $p < 0,05$) у порівнянні з хворими на хронічний *H. pylori*-негативний хронічний гастрит без цукрового діабету.
2. Додаткове призначення еупатіліну до АГБТ у хворих на хронічний *H. pylori*-асоційований хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу сприяє досягненню клініко-ендоскопічної ремісії та ерадикації *H. pylori* у більшій кількості пацієнтів завдяки антиоксидатній дії еупатіліну, яка дозволяє статистично достовірно знизити у сироватці крові вміст окисно-модифікованих білків та підвищити активність каталази, а також здатності еупатіліну покращувати стан слизової оболонки шлунку, що супроводжується достовірним зниженням у сироватці крові показників фукози, не зв'язаної з білками, та N-ацетилнейрамінової кислоти у порівнянні з хворими, які приймали АГБТ без еупатіліну.

Джерело інформації:

Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатіліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149-154. doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-149-154

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії
д.мед.н., проф.



О.В. Курята

ДОДАТОК В6



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
 Радіонової Тетяни Олександрівни

На кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету в навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету в 2020-2021 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Радіонової Т.О. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу».

Впроваджені наступні дані:

1. Наявність інфекції *H. pylori* та супутнього цукрового діабету 2 типу у хворих на хронічний гастрит супроводжується зростанням у сироватці крові активності загальної синтази оксиду азоту у 5,0 раз (NOS) ($1,06 \pm 0,05$ проти $0,21 \pm 0,05$ мкмоль/г·хв, $p < 0,05$), переважно за рахунок її ізоформи iNOS ($1,03 \pm 0,05$ проти $0,13 \pm 0,05$ мкмоль/г·хв, $p < 0,05$) на фоні зниження активності cNOS ($0,03 \pm 0,01$ проти $0,08 \pm 0,01$ мкмоль/г·хв, $p < 0,05$), за одночасного підвищення вмісту нітритів у 5,0 раз ($19,33 \pm 1,36$ проти $3,9 \pm 0,56$ ммоль/л, $p < 0,05$) у порівнянні з хворими на *H. pylori*-негативний хронічний гастрит без супутнього цукрового діабету 2 типу.
2. У хворих на хронічний гастрит *H. pylori*-статус та супутній цукровий діабет 2 типу здатні потенціювати вираженість змін у системі NO, що морфологічно супроводжується більш тяжким запаленням та порушеннями мікроциркуляції слизової оболонки шлунку (СОШ).
3. Призначення еупатиліну на фоні базисної терапії *H. pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу дозволяє покращити стан СОШ за результатами ендоскопічного та гістоморфологічного досліджень за рахунок зменшення активності нейтрофільного запалення та покращення стану мікроциркуляторного русла. Це відбувається завдяки здатності еупатиліну статистично достовірно зменшувати активність iNOS та продукцію нітритів на фоні підвищення активності cNOS, що відповідно беруть участь у розвитку запальних змін та забезпечують функціонування нервової та судинної систем.

Джерело інформації:

Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Акімов О.Є., Костенко В.О., Вірченко В.І. Корекція стану системи оксиду азоту у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):79-85. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.79

Завідувач кафедри
 внутрішньої медицини та інфекційних хвороб
 д.мед.н., проф.

О.І. Федів

ДОДАТОК В7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КОМУНАЛЬНОГО НЕКОМЕРЦІЙНОГО
 ПІДПРИЄМСТВА ХАРКІВСЬКОЇ
 ОБЛАСНОЇ РАДИ "ОБЛАСНА КЛІНІЧНА
 ЛІКАРНЯ"
 В.А. Ярош
 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування хронічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф., асп. Радіонова Т.О., ас. Криворучко І.Г., Скрипник Р.І.

3. Джерело інформації:

Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатиліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149-154. doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-149-154.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

гастроентерологічне відділення

Дата початку впровадження 27 травня 2020 р.

Загальна кількість спостережень 24

5. Результати застосування методу за період з 27.05.2020 р. по 26.10.2020 р.

Позитивні (к-ть спостережень) 24

Не визначені 0

Негативні 0

6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому АГБТ (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та кларитроміцин 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення еупатиліну (Стилен) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє покращити клінічні результати лікування, збільшити відсоток ерадикації *H. Pylori* у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу

7. Зауваження, пропозиції.

Відповідальний за впровадження

Зав. гастроентерологічного відділення
 канд. мед. наук

Ю.О. Шеховцова

ДОДАТОК В8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КП «Обласна клінічна лікарня відновного лікування та діагностики з обласними центрами планування сім'ї та репродукції людини, медичної генетики Полтавської обласної ради»


_____ І.М. Бриль
_____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування хронічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф., асп. Радіонова Т.О., ас. Криворучко І.Г., Скрипник Р.І.
3. **Джерело інформації:**
Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатіліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149-154.
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Терапевтичне відділення КП «Обласна клінічна лікарня відновного лікування та діагностики з обласними центрами планування сім'ї та репродукції людини, медичної генетики Полтавської обласної ради»
Дата початку впровадження 15 червня 2020 р.
Загальна кількість спостережень _____ 19 _____
5. **Результати застосування методу за період з 15.06.2020 р. по 30.10.2020 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) _____ 19 _____
Не визначені _____ 0 _____
Негативні _____ 0 _____
6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому антигелікобактерної терапії (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та кларитроміцин 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення екстракту листя полину - еупатіліну (Стилену) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє покращити клінічні результати лікування, збільшити відсоток ерадикації *H. pylori*, посилити захисні властивості слизової оболонки шлунку.
7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальна за впровадження
Завідувач терапевтичним відділенням



Н.Л. Коршенко

ДОДАТОК В9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «Національний інститут
терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
д.мед.н., професор

Г.Д. Фадєєнко

"4" 17 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування хронічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу
- Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф., асп. Радіонова Т.О., ас. Криворучко І.Г., Скрипник Р.І.

3. Джерело інформації:

Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатиліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149-154.

4. Де і коли впроваджено (назва відділення)

Амбулаторна гастроентерологія на території

Дата початку впровадження 15 червня 2020 р.

Загальна кількість спостережень 19

5. Результати застосування методу за період з 15.06.2020 р. по 30.10.2020 р.

Позитивні (к-ть спостережень) 19

Не визначені 0

Негативні 0

6. Ефективність впровадження на фоні прийому антигелікобактерної терапії (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах: амоксицилін 1,0 г та кларитроміцин 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення екстракту листя полину - еупатиліну (Стилену) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє покращити клінічні результати лікування, збільшити відсоток ерадикації *H. pylori*, посилити захисні властивості слизової оболонки шлунку у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу.

7. Зауваження, пропозиції.

Відповідальний за впровадження

[Handwritten signature]

ДОДАТОК В10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
імені М.В. Скліфосовського Полтавської
обласної ради»

Г.А. Оксак
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування хронічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф, асп. Радіонова Т.О., ас. Криворучко І.Г., Скрипник Р.І.
3. **Джерело інформації:**
Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатиліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149-154..
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гастроентерологічний центр КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради»

Дата початку впровадження 1 червня 2020 р.
Загальна кількість спостережень _____ 19 _____
5. **Результати застосування методу за період з 01.06.2020 р. по 03.11.2020 р.**

Позитивні (к-ть спостережень) _____	19
Не визначені _____	0
Негативні _____	0
6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому антигелікобактерної терапії (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та кларитроміцин 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення екстракту листя полину - еупатиліну (Стилену) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє покращити клінічні результати лікування, збільшити відсоток ерадикації *H. pylori*, посилити захисні властивості слизової оболонки шлунку.
7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальна за впровадження

Завідуюча гастроентерологічним центром



В.П. Петренко

ДОДАТОК В11



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування хронічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф., асп. Радіонова Т.О., ас. Криворучко І.Г., Скрипник Р.І.
3. **Джерело інформації:**
Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатиліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149-154.
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
гастроентерологічне відділення
Дата початку впровадження 21 травня 2020 р.
Загальна кількість спостережень 14
5. **Результати застосування методу за період з 21.05.2020 р. по 06.11.2020 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 14
Не визначені 0
Негативні 0
6. **Ефективність впровадження на фоні прийому антигелікобактерної терапії** (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та кларитроміцин 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення екстракту листя полину - еупатиліну (Стилену) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє покращити клінічні результати лікування, збільшити відсоток ерадикації *H.pylori* у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу.
7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження
Начальник структурного підрозділу
гастроентерології



О.В. Злотар

ДОДАТОК В12

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНЦ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»



В.В. Горох

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування хронічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф, асп. Радіонова Т.О., ас. Криворучко І.Г., Скрипник Р.І.
3. **Джерело інформації:**
Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатиліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149-154.
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
гастроентерологічне відділення
Дата початку впровадження 11 червня 2020 р.
Загальна кількість спостережень _____ 16 _____
5. **Результати застосування** методу за період з 11.06.2020 р. по 06.11.2020 р.
Позитивні (к-ть спостережень) _____ 16 _____
Не визначені _____ 0 _____
Негативні _____ 0 _____
6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому антигелікобактерної терапії (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та кларитроміцин 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення екстракту листя полину - еупатиліну (Стилену) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє покращити клінічні результати лікування, збільшити відсоток ерадикації *H.pylori* у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу.
7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальна за впровадження
Завідувач гастроентерологічним відділенням

М.В. Прокопішеч

ДОДАТОК В13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор санаторію «Березовий гай»

ПрАТ «Миргородкурорт»

«СКК «Миргород»

к.мед.н.



Я.А. Мандрика

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування хронічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф., асп. Радіонова Т.О., ас. Криворучко І.Г., Скрипник Р.І.
3. **Джерело інформації:**
Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатиліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149-154. .
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Відділення реабілітації хворих на цукровий діабет санаторію «Березовий гай»
ПрАТ «Миргородкурорт» «СКК «Миргород»
Дата початку впровадження 06 липня 2020 р.
Загальна кількість спостережень _____ 18 _____
5. **Результати застосування** методу за період з 06.07.2020 р. по 06.11.2020 р.
Позитивні (к-ть спостережень) _____ 18 _____
Не визначені _____ 0 _____
Негативні _____ 0 _____
6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому антигелікобактерної терапії (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та кларитроміцин 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення екстракту листя полину - еупатиліну (Стилену) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє покращити клінічні результати лікування, збільшити відсоток ерадикації *H.pylori*, посилити захисні властивості слизової оболонки шлунку.
7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження

Директор з медичної частини

В

В.І. Гавриленко

ДОДАТОК В14

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
 _____ О.І. Гришук
 «16» 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування хронічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф., асп. Радіонова Т.О., ас. Криворучко І.Г., Скрипник Р.І.
3. **Джерело інформації:**
 Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатиліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149-154.
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
 гастроентерологічне відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
 Дата початку впровадження 28 травня 2020 р.
 Загальна кількість спостережень 21
5. **Результати застосування методу за період з 28.05.2020 р. по 06.11.2020 р.**
 Позитивні (к-ть спостережень) 21
 Не визначені 0
 Негативні 0
6. **Ефективність впровадження на фоні прийому антигелікобактерної терапії** (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та кларитроміцин 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення екстракту листя полину - еупатиліну (Стилену) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє покращити клінічні результати лікування, збільшити відсоток ерадикації *H. Pylori* у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу.
7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальна за впровадження

Зав. відділенням



О.П. Романів