

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА**

НЕЧІПАЙ ЖАННА АУРЕЛІВНА

УДК: 616.33+611.018.74]-06:616.37-008.64-08

**ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНО-МОРФОЛОГІЧНІ
ЗМІНИ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, СПОСОБИ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ КОРЕКЦІЇ**

14.01.02 – ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИСЕРТАЦІЇ НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЯ
КАНДИДАТА МЕДИЧНИХ НАУК**

Київ – 2010

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України (м. Чернівці)

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:

доктор медичних наук, професор

ХУХЛІНА Оксана Святославівна Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:

доктор медичних наук, професор

ЧОПЕЙ Іван Васильович,

Ужгородський національний університет МОН України, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор

НЕЙКО Василь Євгенович,

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтичної медицини

ЗАХИСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВІДБУДЕТЬСЯ «26» ТРАВНЯ 2010 РОКУ ОБ 11⁰⁰ ГОДИНІ НА ЗАСІДАННІ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ВЧЕНОЇ РАДИ Д 26.613.06 ПРИ НАЦІОНАЛЬНІЙ МЕДИЧНІЙ АКАДЕМІЇ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л.ШУПИКА (04112, М.КИЇВ, ВУЛ. ДОРОГОЖИЦЬКА, 9).

З ДИСЕРТАЦІЄЮ МОЖНА ОЗНАЙОМИТИСЬ У БІБЛІОТЕЦІ КИЇВСЬКОЇ МЕДИЧНОЇ АКАДЕМІЇ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л.ШУПИКА, ЗА АДРЕСОЮ: 04112, М.КИЇВ, ВУЛ. ДОРОГОЖИЦЬКА, 9.

Автореферат розісланий «12» квітня 2010 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.613.06,

к.мед.н., доцент

Бенца Т.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Цукровий діабет (ЦД) є однією з найактуальніших проблем клінічної медицини. Ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при ЦД – недостатньо вивчена галузь медицини (R. Linke, 2008). Наявність скарг на дискомфорт, біль у животі визначається у 60-80% хворих на ЦД (Т.Л. Можина, 2008). Нещодавно у практику був впроваджений термін „діабетична гастропатія” (ДГ), який об’єднує порушення моторно-евакуаторної функції шлунка (МЕФШ) та зміни слизової оболонки шлунка (СОШ), зумовлені розладами іннервації та мікроциркуляції (О.Я. Бабак, 2009).

ЦД впливає на природні механізми захисту ендотелію, внаслідок чого порушується співвідношення між вазодилатуючими та вазоконстрикторними механізмами (Г.Д. Фадєєнко, 2008). Дисфункція ендотелію СОШ, як один із патогенетичних механізмів розвитку ДГ, у джерелах літератури не розглядається, тому потребує ретельного вивчення.

Підлягають подальшому дослідженню зміни МЕФШ, особливості морфологічних змін СОШ залежно від типу ЦД, дисфункції ендотелію, інтенсивності метаболічної інтоксикації. Постає проблема розробки диференційованих методів лікування, зокрема, вивчення ефективності застосування ліпофлавонолу, ребаміпіду, кораргіну як ймовірних коректорів встановлених порушень.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ «Механізми формування та особливості поліморбідності: клінічна, функціональна та біохімічна оцінка перебігу поєднаної патології внутрішніх органів, методи диференційованої корекції» (номер держреєстрації 01.09.U003913).

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування ДГ шляхом усунення проявів ендотеліальної дисфункції (ЕД), метаболічних розладів та відновлення морфо-функціонального стану шлунка.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні особливості перебігу ДГ залежно від типу ЦД.
2. Вивчити особливості кислототвірної функції шлунка, стану МЕФШ у хворих на ДГ на тлі ЦД типу 1 та 2.

3. Вивчити особливості ендоскопічних та патогістологічних змін шлунка, асоціацію з контамінацією *H. pylori* в хворих на ДГ на тлі ЦД типу 1 та 2.
4. Вивчити особливості компенсації вуглеводного обміну та вплив інсулінорезистентності (ІР) на розвиток ДГ у хворих на ЦД типу 1 та 2.
5. Встановити роль порушень ліпідного обміну, окиснювальної модифікації білків (ОМБ), пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), протеїназо-інгібіторної системи, функціонування систем протиоксидантного захисту (ПОЗ) в механізмах розвитку ДГ у хворих на ЦД типу 1 та 2.
6. Вивчити особливості функціонального стану ендотелію, системи коагуляційного гемостазу, реологічних властивостей крові у хворих на ДГ залежно від типу ЦД.
7. Вивчити ефективність застосування ліпофлакону, ребаміпиду та кораргіну в хворих на ДГ.
8. Розробити диференційовані програми лікування та профілактики прогресування ДГ у хворих на ЦД типу 1 та 2.

Об'єкт дослідження: хворі на ЦД типу 1 та 2 із ДГ, практично здорові особи (ПЗО).

Предмет дослідження: ендоскопічні та патогістологічні зміни СОШ, кислототвірна, МЕФШ, глікемічний профіль, ліпідний спектр крові, інтенсивність оксидативного, нітрозитивного стресу, функціональний стан ендотелію, гемокоагуляційна та гемореологічна ланки гемостазу, вплив ліпофлакону, ребаміпиду, кораргіну на перебіг ДГ.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, ультрасонографічні (динамічна ультрасонографія шлунка), ендоскопічні (ЕГДФС), гістопатологічні, турбідиметричні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, на основі багатofакторного вивчення ендоскопічних, патогістологічних змін СОШ з урахуванням активності ядер ендотеліоцитів, ЕД, МЕФШ, розладів метаболічної та гемокоагуляційної ланок гемостазу, порушень вуглеводного обміну, абсолютного дефіциту інсуліну та ІР у хворих на ЦД із функціонально-морфологічними змінами шлунка доповнено концепцію розвитку та прогресування ДГ, на основі чого розроблено новий метод диференційованого лікування залежно від функціональної активності ендотелію.

Вперше встановлено позитивний вплив ліпофлавоу (лецитин 550 мг, кверцетин 15 мг) та ребаміпиду (мукогену, 100мг) на усунення синдрому ЕД за рахунок регуляції виділення ендотелієм монооксиду нітрогену (NO), потенціювання ефектів пероральних гіпоглікемізуючих препаратів із нормалізацією глікемічного профілю крові та зниженням ступеня ІР, усуненням проявів дисліпідемії, активацію ферментів власної антиоксидантної системи організму, підвищенням регенераторної здатності СОШ, покращенням реологічних властивостей крові.

Вперше доведена ефективність комплексного лікування хворих на ДГ на тлі ЕД із використанням комбінацій ліпофлавоу та кораргіну, ліпофлавоу та ребаміпиду та усунення клінічних та біохімічних ознак ДГ, ІР, ЕД.

Практичне значення отриманих результатів. Відповідно до вимог внутрішньої медицини, на підставі результатів комплексного дослідження морфо-функціонального стану гастро-дуоденальної зони з визначенням метаболічних, судинних, реологічних передумов розвитку ДГ розширено уявлення про патогенетичні особливості та механізми прогресування ДГ.

Впровадження результатів дослідження в практику розширило можливості ранньої діагностики та профілактики ДГ, прогнозування її перебігу за умов виявлення факторів ризику (гіперглікемія, ІР, підвищення в крові вмісту загального холестеролу (ХС), ХС ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), малонового альдегіду (МА), ізольованих подвійних зв'язків (ППЗ), зниження ХС ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), дефіциту або надлишку NO, зростання агрегаційної здатності тромбоцитів), дало можливість обирати адекватний диференційований алгоритм терапевтичної корекції.

Впровадження в практику охорони здоров'я комплексної терапії ліпофлавоном, ребаміпідом та кораргіном створило диференційований підхід до лікування ДГ, дозволило підвищити ефективність лікування ДГ на 80%.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України: м. Чернівців та Чернівецької області, мм. Львова, Харкова, Дніпропетровська, Тернополя, Вінниці, Полтави, викладаються на кафедрах терапевтичного профілю Буковинського ДМУ, Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, Харківського НМУ, НМУ ім. О.О. Богомольця, Тернопільського ДМУ ім. І.Я.Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку теоретичних і практичних положень роботи, інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми. Усі клінічні обстеження хворих на ЦД з ДГ та ПЗО, науковий аналіз результатів досліджень, розробка та обґрунтування методів лікування виконані самостійно. Особисто автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Самостійно здійснювалось оформлення друкованих робіт, впровадження в клінічну практику. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися на наукових конференціях співробітників Буковинського державного медичного університету (2008-2010 р.р.), Всеукраїнській науковій конференції молодих вчених „Медицина наука – 2008” (Полтава, 2008), XII Конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Івано-Франківськ, 2008), 9-му Міжнародному конгресі молодих вчених (Познань, Польща, 2009), VII Міжнародній конференції молодих вчених Варшавського медичного університету (Старогард-Гданський, Польща, 2009), 20-й Європейській конференції молодих вчених (Берлін, Німеччина, 2009). Апробація дисертації була проведена на спільному засіданні наукової комісії, кафедр внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб; внутрішньої медицини та ендокринології; внутрішньої медицини, реабілітації та спортивної медицини; пропедевтики внутрішніх хвороб; сімейної медицини Буковинського державного медичного університету (протокол № 10 від 19 січня 2010 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, у тому числі 7 статей (з них 1 одноосібна) у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 тез доповідей – у матеріалах з’їздів та конференцій, отримано деклараційний патент на корисну модель, видані методичні рекомендації МОЗ України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Дисертаційна робота викладена на 205 сторінках, її основний текст займає 160 сторінок. Дисертація ілюстрована 25 таблицями, 49 рисунками. Показчик літератури містить 345 джерел (76 – кирилицею та 269 – латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У дослідження включено 120 хворих на ЦД-1 та ЦД-2, середньої тяжкості, субкомпенсований, із проявами ДГ. Хворі були розподілені на дві групи залежно від типу ЦД: 60 хворих на ЦД-1, у тому числі: 1 група – 24 хворих на ЦД-1 без проявів ДГ, 1А група – 36 хворих на ЦД-1 із проявами ДГ; 60 хворих на ЦД-2: 2 група – 21 хворий на ЦД-2 без проявів ДГ, 2А група – 39 хворих на ЦД-2 із проявами ДГ. Середній вік хворих склав $42,5 \pm 5,6$ років. Тривалість захворювання становила від 3 до 5 років. Розподіл на групи здійснювали згідно з принципом рандомізації. Контрольну групу склали 30 ПЗО.

Діагноз ДГ встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних даних, результатів ультрасонографічного, ендоскопічного та морфологічного дослідження шлунка.

Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) за методом L.C. Green із співавт., активністю iNOS (DRG) та ET-1 (ELISA) методом імуноферментного аналізу.

Для візуального контролю змін СОШ всім хворим (100%) виконували ЕГФДС з прицільною біопсією 2-3 ділянок СОШ (дно, тіло, антрум) з використанням фіброгастроскопів фірми „Olimpus GIFQ20” (Японія). Мікроскопічний діагноз встановлювали відповідно до „Сіднейської системи” з урахуванням доповнень Х'юстонського перегляду 1994р. Асоціацію з Н. рулогі верифікували під час морфологічного дослідження гастробіоптатів, із забарвленням гематоксиліном та еозином, проводили ШИК-реакцію. Гістологічні препарати вивчали світлооптичними методами, зміни ендотелію судин СОШ вивчали засобами комп'ютерного аналізу із застосуванням коефіцієнту варіації оптичної густини (КВОГ) забарвлення. За величиною КВОГ оцінювали ступінь організації ядерного хроматину ендотеліоцитів (І.С. Давиденко, 2008).

Дослідження кислототвірної функції шлунка проводили шляхом базальної топографічної рН-метрії за допомогою ацидогастрографа „АГ-1рН-М” за методикою В.М. Чернобрового.

Ультразвукове дослідження (УЗД) МЕФШ виконували на апараті „Logiq5” виробництва General Electric (США) з використанням абдомінального датчика 3,5 МГц за методикою З.А. Лемешка.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну вивчали за рівнем глікемії глюкозооксидазним методом, вмістом у крові інсуліну натще (DRG System), вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) за допомогою стандартних наборів "Danish Ltd" (м. Львів) за методом А.В. Королева. Ступінь ІР встановлювали за величиною індексу маси тіла (ІМТ), індексом НОМА-ІР (D.R. Matthews et al.).

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загальних ліпідів, ХС, триацилгліцеролів (ТГ), ЛПНГ та ЛПВГ за допомогою стандартних наборів "Danish Ltd" (м. Львів).

Інтенсивність ОМБ у сироватці крові визначали за методом О.Є. Дубініної та співавт. у модифікації І.Ф. Мещишена. Вміст у крові молекулярних продуктів ПОЛ – ПЗ у сполуках, дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ) – за І.А. Волчегорським і співавт., МА у плазмі крові та еритроцитів (Ер) – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим. Вміст у крові відновленого глутатіону (ГВ) визначали титраційним методом за О.В. Травіною у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової. Активність ферментів системи ПОЗ: глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіон-S-трансферази (ГТ) визначали за І.Ф. Мещишеним, каталази – за М.А. Королюк та співавт.

Загальний коагуляційний потенціал крові, фібринолітичну активність плазми вивчали за допомогою реактивів фірми „Danish Ltd” (м.Львів) за методиками Н. Тица. Протеолітичну активність плазми крові визначали за інтенсивністю лізису азоальбуміну (ІАА), азоказеїну (ІАК), колагенолітичну активність плазми крові визначали за інтенсивністю лізису азоколу (ІК) („Danish Ltd”, м.Львів).

Агрегаційну здатність тромбоцитів (Тр) вивчали на аналізаторі агрегації Тр АР-2110 (ЗАО СОЛАР, Беларусь) турбідиметричним методом.

З метою порівняння результатів запропонованих програм лікування та проведення дослідження ефективності проведена рандомізація груп за віком, статтю, типом ЦД. Контрольна група (К) складалася з 20 хворих на ЦД-1 з ДГ (К1) та 20 хворих на ЦД-2 із ДГ (К2). Хворі групи К1 отримували дієтичне харчування №9, інсулін за схемою, вітаміни групи В. Хворі К2 групи отримували метформін (у таблетках по 500мг 2 рази на день), вітаміни групи В, метоклопрамід (по 10мг 2 рази на добу впродовж 10 днів).

Основна група (О) складалася з 20 хворих на ЦД-1 із ДГ (О1) та 20 хворих на ЦД-2 із ДГ (О2). Група О1 отримувала інсулін за схемою, ліпофлавон, розчинений у 20мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в №10. Група О2 отримувала метформін у таблетках по 500мг 2 рази на день, ліпофлавон в/в №10.

Групі хворих О3 (20 осіб) на ДГ з явищами хронічного ерозивного неатрофічного гастриту в фазі загострення та фоновим ЦД-1 за умови підвищеного вмісту в крові NO та прискоренням МЕФШ до гіпоглікемічних засобів та ліпофлавану додавали ребаміпід у таблетках по 100мг 3 рази на день упродовж місяця.

Групі хворих О4 (20 осіб) із ДГ за умови зниженого вмісту в крові NO, сповільненням МЕФШ та фонового ЦД-2 до гіпоглікемічних засобів та ліпофлавану додавали кораргін по 300мг 3 рази на добу впродовж місяця.

Хворі на Н. рулогі-асоційований гастрит як контрольної, так і основних груп отримували антихелікобактерну терапію впродовж 7 днів згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу III (2005): за допомогою 3-компонентної терапії (амоксицилін по 1г 2 рази на добу, кларитроміцин по 500мг 2 рази на добу та рабепразол по 20мг 2 рази на добу).

Статистичний аналіз результатів здійснювали за спеціальними програмами із застосуванням параметричних (t-критерій Стьюдента) та непараметричних (ранговий критерій Манна-Уїтні) методів варіаційної статистики. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена. Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою програми Primer of Biostatistics. Version 4.03 (S.Glantz, США).

Результати дослідження та їх обговорення. При опитуванні 82,1% пацієнтів з ДГ на тлі ЦД-2 скаржились на відчуття переповнення після вживання звичайного об'єму їжі. Зазначений симптом спостерігався у 27,8% хворих на ЦД-1. Переважній більшості хворих на ЦД-2 було притаманне раннє насичення (76,9%), здуття живота (84,6%), відрижка після вживання їжі (97,4%), постпрандіальна нудота (89,7%).

Переважну більшість хворих на ЦД-1 (97,2%) турбував епізодичний ниючий біль в епігастральній ділянці без іррадіації, пов'язаний із вживанням їжі. У групі хворих на ЦД-2 біль спостерігався у 23,1% хворих.

При дослідженні МЕФШ у хворих ЦД-1 переважало прискорення швидкості евакуації шлунка (ШЕШ) (52,8%), водночас, сповільнення ШЕШ спостерігалось у 8,3% пацієнтів. У хворих на ЦД-2 переважало вповільнення ШЕШ у 56,4% із стійким пілороспазмом, а прискорення евакуації шлункового вмісту – у 7,7% хворих.

Для пацієнтів з ДГ на тлі ЦД-1 характерна базальна гіперацидність шлункового вмісту, що корелювала з вірогідним прискоренням МЕФШ ($r=-0,67$ ($p<0,05$) між рН та ШЕШ). Для хворих на ЦД-2 характерне вірогідне зниження кислототвірної функції шлунка, що корелювало із сповільненням ШЕШ ($r=-0,74$ ($p<0,05$) між рН та ШЕШ).

У хворих 1А групи при ЕГФДС зміни СОШ мали характер хронічного неатрофічного гастриту (66,7%), асоційованого з контамінацією *H. pilory* (75,0%), у тому числі у 33,3% випадків – з гастро-дуоденальними ерозіями і у 19,4% випадків - атрофічного гастриту. У 86,1% хворих 1А групи спостерігалися ознаки гастриту: ураження фундального відділу спостерігалось у 64,5% хворих, фундального та антрального одночасно – 35,5% хворих. У 13,9% випадків – органічних змін СОШ виявлено не було. Більшість випадків ДГ на тлі ЦД-1 супроводжувались підвищеною секреторною функцією шлунка, з ознаками недостатності пілоричного запирального рефлексу та прискоренням евакуації шлункового вмісту в ДПК. Водночас, у меншій кількості хворих (19,4%), на тлі адекватних змін моторики та тонуусу ПС, спостерігалися явища хронічного атрофічного гастриту. У найменшій кількості випадків (11,1%) виявлявся мультифокальний гастрит із ділянками атрофії СОШ.

У 74,4% хворих 2А групи спостерігалися ознаки гастриту. Зокрема ознаки хронічного атрофічного гастриту визначалися у 59,0% хворих, у тому числі із наявністю стійкого пілороспазму в 38,5% та мультифокального гастриту в 30,8%. Хронічний неатрофічний гастрит спостерігався у 15,4% хворих, зокрема у 7,7% - ерозивний гастрит. Ураження антрального відділу шлунка спостерігалось у 87,2% хворих, фундального та антрального відділу - у 12,8% хворих. У 25,6% пацієнтів з клінічними ознаками

функціональної диспепсії органічних змін СОШ виявлено не було. Асоціація з *H.pylori* у хворих на ЦД-2 із ДГ була встановлена в 25,6% випадів.

Досліджуючи стан ендотелію СОШ у хворих 2А групи, в 66,7% випадків спостерігали наявність ендотеліоцитів з неактивними ядрами: КВОГ ядерного хроматину становив $15,8 \pm 0,19$, що в 1,5 раза перевищувало контрольний показник ($10,2 \pm 0,23$) ($p < 0,05$). Це свідчило про порушення балансу між еухроматином та гетерохроматином за рахунок збільшення вмісту останнього та вказувало на прискорення апоптозу ендотелію СОШ. Показник КВОГ ядерного хроматину знаходився в щільній зворотній кореляційній залежності з вмістом NO сироватки крові ($r = -0,85$, $p < 0,05$), та в прямій кореляційній залежності з активністю iNOS ($r = 0,59$, $p < 0,05$). Патогістологічними ознаками змін кровопостачання СОШ були склероз судин, спастичний стан капілярів, дистрофічні зміни. Дефіцит секреції NO ендотелієм СОШ призводив до пілороспазму, що сприяло затримці шлункового вмісту упродовж тривалого часу в хворих на ЦД-2.

У хворих 1А групи рівень глікемії натще перевищував показник у контролі у 1,8 раза, вірогідно відрізнявся від показника у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$). У пацієнтів 2А групи вміст глюкози в крові натще перевищував показник у контролі у 1,9 раза ($p < 0,05$).

Рівень інсуліну в крові хворих 1-ї групи був нижчим за показник у ПЗО в 1,3 раза ($p < 0,05$), у той час, як у хворих 1А групи – у 1,5 раза ($p < 0,05$). У хворих 2-ї групи виявили вірогідну гіперінсулінемію, яка перевищувала показник ПЗО у 2,3 раза ($p < 0,05$) та у 1,4 раза після навантаження глюкозою ($p < 0,05$).

У хворих 2-ї та 2А груп обчислення індексів ІР вказує на наявність істотної периферичної ІР тканин. ІМТ перевищував показник контролю у хворих 2-ї групи на 35,1% ($p < 0,05$), у хворих 2А групи – на 55,9% ($p < 0,05$).

У хворих на ЦД-1 метаболічними передумовами розвитку ДГ була надщесерцева гіперліпідемія (у межах 40-50% ($p < 0,05$)), дисліпідемія: зростання в крові ЛПНГ (у межах 30-40% ($p < 0,05$)) та зменшення вмісту в крові ЛПВГ (20-25% ($p < 0,05$)), із вірогідним зростанням коефіцієнта атерогенності. У хворих 2-ї групи встановлена ще більш несприятлива метаболічна ситуація, яка полягала у натщесерцевій гіперліпідемії (у межах 1,6-1,8 раза ($p < 0,05$)), дисліпідемії внаслідок зростання концентрації загального ХС (у 1,6-1,8 раза ($p < 0,05$)), ТГ (у 1,8-2,0 раза ($p < 0,05$)), ЛПНГ (у 1,6-1,8 раза ($p < 0,05$)) та зниження частки протиатерогенних ЛПВГ (у межах 25-35% ($p < 0,05$)) із зростанням коефіцієнта атерогенності.

Активация процесів ПОЛ визначається у всіх групах хворих. У 1-й групі показник вмісту МА у плазмі крові перевищував контрольні показники у 1,5 раза ($p < 0,05$), а у хворих 1А групи – у 1,7 раза ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). У хворих 2-ї групи показник вмісту МА у плазмі перевищив показник ПЗО у 1,7 раза ($p < 0,05$), 2А групи – відповідно у 2,0 раза ($p < 0,05$), що свідчить про метаболічну інтоксикацію у хворих на ЦД-2 із ДГ.

Зміни більшої інтенсивності були зареєстровані у хворих обох груп щодо вмісту в крові проміжних молекулярних продуктів ПОЛ: ІПЗ, ДК, КСТ. Зокрема, у хворих 1-ї групи встановлено зростання вмісту ІПЗ в крові у 2,1 раза ($p < 0,05$), 1А групи – в 2,4 раза ($p < 0,05$), 2-ї групи – у 2,1 раза ($p < 0,05$), 2А групи – у 2,2 раза ($p < 0,05$) із наявністю міжгрупової різниці між групами 1 та 1А ($p < 0,05$), 2 та 2А ($p < 0,05$). Вміст у крові ДК зріс у хворих 1А групи - у 2,0 раза, проти 1,8 раза у 1-й групі ($p < 0,05$), а в 2-й групі – перевищення показника у ПЗО склало 1,7 раза ($p < 0,05$), 2А групі - 1,8 раза ($p < 0,05$). Зареєстровано зростання концентрації КСТ у 1-й групі на 28,4% ($p < 0,05$), 1А групі – на 42,0% ($p < 0,05$), 2-й групі на 45,7% ($p < 0,05$), 2А групі – на 64,2% ($p < 0,05$) із наявністю міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Спостерігався знижений вміст у Ер ГВ: у хворих 2А групи – у 1,8 раза ($p < 0,05$), хворих 2-ї групи – у 1,6 раза ($p < 0,05$), менш вірогідне зниження вмісту ГВ у хворих 1-ї та 1А груп – відповідно у 1,4 та 1,5 раза ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці ($p < 0,05$).

У 78,6% хворих на ЦД із ДГ встановлена наявність ЕД за змінами вмісту NO, ET-1 та активністю iNOS у сироватці крові. Зокрема, у хворих 1-ї та 1А груп зареєстровано зростання вмісту в крові ET-1 відповідно у 1,4 та 1,8 раза порівняно з показниками ПЗО ($p < 0,05$). У хворих 1-ї групи спостерігалось підвищення вмісту NO у крові на 8,9% порівняно з показником ПЗО ($p > 0,05$), а в хворих 1А групи зареєстровано зростання вмісту в крові NO на 24,3%, однак зміни в міжгруповому аспекті були невірогідні. В обох групах спостерігалось вірогідне підвищення активності iNOS у 1,8 ($p < 0,05$) та 2,5 раза ($p < 0,05$) відповідно. Встановлено наявність кореляційного зв'язку між показником інфікування СОШ *H. pylori*, активністю iNOS, вмістом у крові NO ($r = 0,78$, $p < 0,05$; $r = 0,71$, $p < 0,05$).

У хворих 2-ї групи встановлено дефіцит вмісту NO в крові (зниження у порівнянні з ПЗО на 26,3% ($p < 0,05$)). У хворих 2А групи дефіцит NO в крові поглибився (зниження вмісту NO на 44,7% ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО) не зважаючи на компенсаторну

активацію iNOS у 2,1 раза ($p < 0,05$)), що призвело до істотного порушення мікроциркуляції СОШ.

Враховуючи те, що зміни секреторної функції ендотелію можуть відбуватися різноспрямовано, був проведений розподіл хворих на три групи залежно від рівня NO: хворі зі зниженням рівня NO у порівнянні з віковою нормою (група А – 33 особи), хворі із нормальним рівнем NO (група В – 17 осіб), хворі з підвищеним вмістом NO (група С - 25 осіб). Проведений аналіз вказує на те, що у 22,7 % пацієнтів з ЦД, як і ПЗО, вміст у крові NO був у межах норми ($p > 0,05$), у більшості пацієнтів (44,0%) вміст NO був знижений ($p < 0,05$), що вказує на істотний рівень ЕД, і у 33,3% хворих на ЦД із ДГ спостерігалось зростання вмісту NO, що супроводжувалося найвищим зростанням активності iNOS серед груп порівняння ($p < 0,05$).

У хворих на ДГ із прискороною МЕФШ (35% хворих на ЦД-1 та 16% хворих на ЦД-2) у 67% випадків спостерігалось підвищення вмісту NO на 27,1% порівняно з показником ПЗО ($p < 0,05$), підвищення активності iNOS та зростання вмісту ET-1 в 2,5 та 1,8 раза відповідно порівняно з показниками ПЗО ($p < 0,05$). Показник NO у даній групі знаходився в прямій кореляційній залежності від показника активності iNOS, ШЕШ відповідно ($r = 0,86$; $r = 0,77$; $p < 0,05$) та ступеня активності неатрофічного гастриту ($r = 0,65$; $p < 0,05$).

У хворих на ДГ із уповільненою МЕФШ (12% хворих на ЦД-1 та 53% хворих на ЦД-2) у 85% випадків спостерігалось вірогідне зниження вмісту NO на 40,6% порівняно з показником ПЗО ($p < 0,05$), що мало пряму кореляційну залежність із ендоскопічними показниками, де відмічали атрофічний гастрит. У даній групі спостерігалось компенсаторне підвищення активності iNOS у 2,1 та зростання вмісту ET-1 у 2,4 раза порівняно з показниками ПЗО ($p < 0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між показником вмісту NO у крові та ШЕШ ($r = 0,81$; $p < 0,05$).

Дослідження показників фібринолітичної функції ендотелію встановило зниження СФА у 2-й та 2А групах відповідно на 7,1% та на 12,5% ($p < 0,05$). Зниження ФФА на 19,2% у хворих 1-ї групи та на 29,2% у хворих 1А групи ($p < 0,05$). У хворих 2-ї та 2А групи спостерігалось зниження ФФА відповідно на 17,6% та 40,8% ($p < 0,05$).

У хворих O1 та O2 групи під впливом ліпофлавоу та антихелікобактерної терапії спостерігалось зменшення дискомфорту та болю в надчеревній ділянці з 7 дня від початку лікування, а в хворих групи K1 та K2 лише з 15 дня лікування. У 65,0% (13 хворих) O1 групи диспепсичний синдром зник на 7 день лікування, диспепсичні прояви зменшилися у 25,0% (5 осіб), не змінилися - у 10,0% (2 осіб). У хворих O2 групи диспепсія зникла у 55,0% випадків (11 осіб), зменшилася – у 20,0% (4 особи) та залишилася без змін - у 25,0% (5 осіб). У хворих контрольної групи (K1 та K2) диспепсія не зникла у жодного пацієнта, зменшилася лише наприкінці лікування у 45,0% та 35,0% пацієнтів відповідно.

Під час ендоскопічного дослідження СОШ антрального відділу в хворих O1 групи після лікування відсутність запальної інфільтрації виявлено у 7 осіб (35%), слабку запальну інфільтрацію - у 9 хворих (45,0%), помірну – у 3 осіб (15,0%). У хворих O2 групи відсутність запальної інфільтрації виявлено у 12 осіб (60,0%), слабку запальну інфільтрацію - у 5 хворих (25,0%), помірну – у 1 особи (5,0%). У хворих групи контролю виражена запальна інфільтрація СОШ виявлена у 14 осіб K1 групи (70,0%) та 10 осіб K2 (50,0%), помірна – у 5 осіб K1 (25,0%) та 6 осіб K2 (30,0%), слабка - у 2 осіб K1 (10,0%) та 4 осіб K2 (20,0%).

За результатами динамічної ультрасонографії шлунка під впливом ліпофлавоу спостерігалось наближення до норми ШЕШ у хворих O1 групи у 55,0% (11 хворих) через 7 днів, через місяць – у 95,0% (19 хворих). У хворих O2 групи, у яких відмічали сповільнення ШЕШ до лікування, покращення МЕФШ під впливом ліпофлавоу у 45,0% пацієнтів (9 осіб) через 2 тижні, а через місяць – у 60,0% хворих (12 осіб).

Зниження кислототвірної функції шлунка під впливом антисекреторних засобів ерадикаційної терапії у комбінації з ліпофлавоном та ребаміпідом призвело до нормалізації ШЕШ у хворих O3 групи.

Лікування хворих O4 групи кораргіном призвело до нормалізації вмісту NO: через 15 днів показник зріс у 1,5 раза ($p < 0,05$), а через місяць – в 1,7 раза ($p < 0,05$). Показники в групі контролю вірогідно не змінювалися ($p > 0,05$). Отримане лікування в основній групі сприяло зниженню потужності вазоконстрикторних впливів на ендотелій шляхом зниження вмісту ET-1 у хворих O4 групи на 30,6% ($p < 0,05$) проти 17,5% ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення комплексного дослідження особливостей функціонально-морфологічних змін шлунка, функціонального стану ендотелію, метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу у хворих на ЦД, та нове вирішення науково-практичної проблеми – гальмування прогресування та сприяння зворотному розвитку ДГ, що полягає у розробці нового способу диференційованого лікування залежно від проявів ЕД, варіанту моторно-евакуаторних розладів шлунка та типу ЦД.

1. Клінічними особливостями ураження шлунка у хворих на ЦД є розвиток диспепсії, яка у хворих на ЦД-2 характеризується переважанням проявів постпрандіального дистрес-синдрому (97,4%), а у хворих на ЦД-1 – синдрому епігастрального болю (97,2%). При ЦД-1 переважає прискорення швидкості евакуації шлункового вмісту (52,8%), а зниження евакуаторної здатності шлунка спостерігається у 8,3% пацієнтів, а при ЦД-2 переважає вповільнення евакуаторної здатності шлунка (56,4%) із стійким пілороспазмом, а прискорення евакуації шлункового вмісту спостерігається у 7,7% пацієнтів.
2. Для пацієнтів з ЦД-1 характерна тенденція до гіперацидності шлункового вмісту, яка корелює із вірогідним прискоренням МЕФШ ($r=-0,67$ ($p<0,05$) між рН та ШЕШ), закислення дуоденального вмісту, схильність до розвитку шлунково-стравохідного рефлюксу. Для осіб, хворих на ЦД-2, характерне вірогідне зниження кислототвірної функції шлунка, що корелює із сповільненням ШЕШ ($r=-0,74$, ($p<0,05$) між рН та ШЕШ).
3. У 66,7% хворих на ЦД-1 спостерігаються ознаки хронічного неатрофічного гастриту, асоційованого з контамінацією *H. pylori* (75,0%), у тому числі у 33,3% випадків з гастро-дуоденальними ерозіями, атрофічний гастрит спостерігається у 19,4% хворих. У хворих на ЦД-2 переважає хронічний атрофічний гастрит (59,0%), а у 15,4% хворих – ознаки неатрофічного гастриту, при цьому контамінація *H. pylori* становить 25,6%.

4. Метаболічними передумовами розвитку ДГ у хворих на ЦД типу 1 та 2 є вірогідна натщесерцева та постпрандіальна гіперглікемія, підсилене глікозилювання білків, гіперта дисліпідемія із зростанням вмісту проатерогенних ліпідів (ХС (у 1,6-1,8 раза ($p < 0,05$)), ТГ (у 1,8-2,0 раза ($p < 0,05$)), ЛПНГ (у 1,6-1,8 раза ($p < 0,05$)) та зниженням вмісту ЛПВГ (на 25-35% ($p < 0,05$)), зниження активності факторів протирадикального захисту (вмісту ГВ, активності супероксиддисмутази, каталази), підсилення протеолізу низько- та високомолекулярних білків, що сприяє активації нітрозитивного та оксидативного стресу, переважанню катаболізму білків над анаболізмом, зростанню інтенсивності метаболічної інтоксикації, інтенсивному пошкодженню ендотелію та склерозу судин шлунка, гальмуванню секреції муцину, прогресуванню дистрофічних змін СОШ зі схильністю до утворення ерозій при ЦД-1 та до атрофії епітелію – при ЦД-2.

5. Порушення функціонального стану ендотелію у хворих на ЦД-2 полягає у істотному дефіциті синтезу NO внаслідок вірогідного зменшення активних та збільшення кількості неактивних ендотеліоцитів судин шлунка, що корелює зі ступенем ІР (між вмістом NO та НОМА ІР: $r = -0,75$, $p < 0,05$), а у хворих на ЦД-1 – у підвищенні вмісту в крові NO внаслідок компенсаторної гіперактивності iNOS та відносній гіперпродукції ET-1. Дисфункція ендотелію прогресує із зростанням ступеня глікозилювання гемоглобіну, інтенсивності оксидативного стресу, метаболічної інтоксикації та призводить до активації системи тромбоцитарного гемостазу, зниження активності фібринолізу, істотних мікроциркуляторних розладів СОШ: звуження, облітерація капілярів, дистрофічні зміни ендотелію, ішемія СОШ – при ЦД-2; набряк, венозне повнокрів'я судин, атонія капілярів, стаз, сладж формених елементів.

6. Гіперпродукція NO у відповідь на контамінацію *H. pylori* ($r = 0,78$, $p < 0,05$) та внаслідок істотної активації iNOS у хворих на ЦД-1 призвели до надмірної релаксації шлунка, відсутності адекватного запирального рефлексу ПС та прискорення ШЕШ (між вмістом в крові NO та ШЕШ: $r = 0,67$, $p < 0,05$). У хворих на ЦД-2 дефіцит генерації ендотелієм NO сприяв розвитку вазоспастичних реакцій СОШ, тривалого спазму ПС, сповільненню евакуації вмісту шлунка (між вмістом в крові NO та ШЕШ: $r = 0,75$, $p < 0,05$) та розвитку постпрандіального дистрес-синдрому.

7. Ліпофлавіон є ефективним засобом патогенетичної терапії хворих на ДГ, що усуває ознаки основних клінічних синдромів захворювання, сприяє відновленню вазодилатаційних, антиагрегантних, фібринолітичних властивостей ендотелію, дозволяє відновити протиоксидантний потенціал крові, оптимізувати ліпідний спектр крові. Комбіноване застосування ліпофлавіону та ребаміпіду призводить до значно швидшого (у 88% проти 45% у контролі) зменшення проявів функціональної диспепсії, відновлення морфо-функціональних властивостей СОШ та ендотелію.
8. Запропонований спосіб диференційованого лікування хворих на ДГ на тлі зниження концентрації в крові NO, який включає використання комбінації ліпофлавіону та кораргіну, дозволяє усунути прояви ЕД, клінічні та ендоскопічні ознаки гастриту, нормалізувати МЕФШ, та оптимізувати стан коагуляційного гомеостазу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При обстеженні пацієнтів на ДГ на тлі ЦД 1 та 2 типу для визначення подальшої тактики диференційованого лікування до діагностичного алгоритму доцільно включити проведення динамічної ультрасонографії для визначенням МЕФШ, визначення показників функціонального стану ендотелію (вмісту в крові NO), оцінку метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу.
2. З метою усунення проявів ЕД, сприяння зворотному розвитку ДГ пацієнтам з ЦД, разом із замісною інсулінотерапією при ЦД-1 та метформіном при ЦД-2, ерадикаційною терапією Н.pylori (β-клатінол), рекомендоване призначення комбінованої терапії: ліпофлавіон (лецитин 550 мг, кверцетин 15 мг), розчинений у 20мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в №10 та ребаміпід (мукоген) у таблетках по 100мг 3 рази на день упродовж місяця.
3. З метою повної реабілітації пацієнтів з проявами ДГ та ЕД, відновлення МЕФШ, відновлення протиоксидантного потенціалу, оптимізації ліпідного спектру крові та коагуляційного гомеостазу слід застосувати диференційоване лікування залежно від вмісту NO в крові: комбінації ліпофлавіону, ребаміпіду (мукогену) та кораргіну (донатора NO – у випадку зниження його концентрації) по 300мг 3 рази на добу

впродовж 1 місяця, або комбінації ліпофлавонолу та ребаміпіду – у випадку нормального або підвищеного вмісту NO впродовж 1 місяця.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Хухліна О.С. Особливості агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на діабетичну гастропатію на тлі цукрового діабету типу 2 / О.С. Хухліна, Ж.А. Нечіпай // *Врачебная практика.*- 2007.- №4 (58).- С.60-63.
2. Хухліна О.С. Особливості ліпідного спектра крові та інтенсивності ліпопероксидації як метаболічної передумови розвитку діабетичної гастропатії / О.С. Хухліна, Ж.А. Нечіпай // *Одеський мед. журнал.*- 2007.- №4(102).- С.73-75.
3. Хухліна О.С. Функціональний стан ендотелію у хворих на діабетичну гастропатію в динаміці лікування ліпофлавоном та ребаміпідом / О.С. Хухліна, Ж.А. Нечіпай, Г.І. Шумко // *Вісник Укр. мед. стоматол. академії.* - 2008.- Том 8.- Вип 4 (24), Ч. 1.- С.152-154.
4. Хухліна О.С. Морфологічні зміни слизової оболонки шлунка при діабетичній гастропатії залежно від типу супровідного цукрового діабету / О.С. Хухліна, Ж.А. Нечіпай, О.С. Воевідка // *Одеський мед. журнал.*- 2009.- №1(111).- С. 69-71.
5. Нечіпай Ж.А. Роль розладів вуглеводного обміну у прогресуванні моторно-евакуаторної дисфункції шлунка на тлі цукрового діабету 1 та 2 типів у динаміці лікування ліпофлавоном та ребаміпідом / Ж.А. Нечіпай // *Клін. та експеримент. патол.*- 2009.- Т.VIII. №3(29).- С.67-69.
6. Хухліна О.С. Мікроциркуляторні зміни та прояви дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет із ознаками діабетичної гастропатії в динаміці лікування / О.С. Хухліна, Ж.А. Нечіпай // *Науковий вісник Ужгородського університету (серія медицина).*- 2009.- Вип. 35.- С.92-94.
7. Нечіпай Ж.А. Моторно-евакуаторна дисфункція шлунка та метаболічні порушення як ранні прояви розвитку діабетичної гастропатії / Ж.А. Нечіпай, О.С. Хухліна, О.В. Андрусак // *Бук. мед. вісник.*- 2010.- №1(53).- С.71-73.

8. Сучасні підходи до лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та гастропатій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та цукровий діабет: методичні рекомендації / [М. Ю. Коломоєць, О. С. Хухліна, Ж.А. Нечіпай та ін.]. – Київ, 2008. – 32 с.
9. Нечіпай Ж.А. Ефективність корвітину та рабеміпиду в комплексному лікуванні діабетичної гастропатії // XII Конгрес СФУЛТ / Тези доповідей, 25-28 вересня 2008 р. – Ів.-Франківськ, 2008. – С. 277.
10. Nechipay Zh.A. Endothelium dysfunction and diabetic gastropathy, peculiarities of treatment/ Zh.A. Nechipay, O.S. Chuchlina // 9-th International Congress of Young Medical Scientists / Abstract Book, May 17-19, 2009.- Poznan, Poland, 2009. – P. 321.
11. Nechipay Zh.A. Morphological changes of the stomach in diabetes mellitus type 1 and 2 patients, peculiarities of treatment / Zh.A. Nechipay, O.S. Chuchlina // 20-th European Student Conference / Abstract Book, October 4-7, 2009.– Berlin, 2009.- P34.
12. Пат. № 43192, UA, Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет із діабетичною гастропатією № u 2009 01264 / Ж.А. Нечіпай.- Заявл. 16.02.2009; Опубл. 10.08.2009 // Промислова власність.- 2009.- Бюл. №15.

АНОТАЦІЯ

Нечіпай Ж.А. Ендотеліальна дисфункція та функціонально-морфологічні зміни шлунка у хворих на цукровий діабет, способи диференційованої корекції. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика. – Київ, 2010.

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення комплексного дослідження особливостей функціонально-морфологічних змін шлунка, функціонального стану ендотелію, метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу у хворих на цукровий діабет, та нове вирішення науково-практичної проблеми – гальмування прогресування та сприяння зворотному розвитку діабетичної гастропатії, що полягає у розробці нового способу диференційованого лікування залежно від проявів ендотеліальної дисфункції, варіанту моторно-евакуаторних розладів шлунка та типу цукрового діабету.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична гастропатія, клініка, патогенез, лікування.

АННОТАЦИЯ

Нечипай Ж.А. Эндотелиальная дисфункция и функционально-морфологические изменения желудка у больных сахарным диабетом, способы дифференцированной коррекции. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика. – Киев, 2010.

В диссертационной работе приведено теоретическое обобщение результатов исследования функционально-морфологических изменений желудка, функционального состояния эндотелия, метаболических и гемокоагуляционных нарушений гомеостаза у больных сахарным диабетом. Предложено новое решение научно-практической проблемы – торможение развития диабетической гастропатии путем разработки нового способа дифференцированного лечения в зависимости от проявлений эндотелиальной дисфункции, варианта моторно-эвакуаторных нарушений желудка и типа сахарного диабета.

Метаболическими предпосылками развития диабетической гастропатии есть дислипидемия, активация нитрозитивного стресса с развитием эндотелиальной дисфункции, дистрофическими изменениями СОШ с развитием эрозий при сахарном диабете типа 1 и атрофией - при сахарном диабете типа 2.

Применение липофлавона, ребамипида и кораргина у больных диабетической гастропатией уменьшает клинические симптомы, способствует возобновлению функционального состояния эндотелия слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая гастропатия, патогенез, лечение.

SUMMARY

Nechipay Zh.A. Endothelium dysfunction, morphologic and functional changes of stomach in diabetes mellitus patients, differentiated treatment. – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the speciality 14.01.02 – internal diseases. – National medical academy of postgraduate education by the name of P.L.Shupik. – Kyiv, 2010.

The dissertation presents the theoretic conclusion of the complex study's results of the morphologic and functional changes of the stomach, endothelium dysfunction, metabolic and hemocoagulation disorders in diabetes mellitus patients. Effective programmes of its pathogenic therapy with lipoflavon, rebamipid, korargin were developed.

Key words: diabetes mellitus, endothelium dysfunction, clinic, pathogenesis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

НОМА	-	індекс гомеостазу глюкози
NO	-	монооксид нітрогену
iNOS	-	індуцибельна NO-синтаза
ДГ	-	діабетична гастропатія
ДК	-	дієнові кон'югати
ЕГДФС	-	езофагогастроуденофіброскопія
ЕД	-	ендотеліальна дисфункція
Ер	-	еритроцит
ЕТ-1	-	ендотелін-1
ІАГ	-	індукована агрегація тромбоцитів
ІЛАА	-	інтенсивність лізису азоальбуміну
ІЛАК	-	інтенсивність лізису азоказеїну
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІПЗ	-	ізольовані подвійні зв'язки
ІР	-	інсулінорезистентність
КВОГ	-	коефіцієнт варіації оптичної густини
КСТ	-	кетодієни та спряжені трієни
ЛПВГ	-	ліпопротеїни високої густини
ЛПНГ	-	ліпопротеїни низької густини
МА	-	малоновий альдегід
МЕФШ	-	моторно-евакуаторна функція шлунку
HbA _{1c}	-	глікозильований гемоглобін

НФА	-	неферментативна фібринолітична активність
ОМБ	-	окиснювальна модифікація білків
ПЗО	-	практично здорові особи
ПОЗ	-	протирадикальний захист
ПОЛ	-	пероксидне окиснення ліпідів
ПС		пілоричний сфінктер
САТ	-	спонтанна агрегація тромбоцитів
СОШ	-	слизова оболонка шлунку
СФА	-	сумарна фібринолітична активність
ТГ	-	триацилгліцероли
Тр	-	тромбоцит
УЗД	-	ультразвукове дослідження
ФФА	-	ферментативна фібринолітична активність
ХС	-	холестерол
ЦД-1	-	цукровий діабет 1 типу
ЦД-2	-	цукровий діабет 2 типу
ШЕШ	-	швидкість евакуації шлунка