



Л. В. Журавльова, Г. Ю. Тимошенко
Харківський національний медичний університет

Взаємозв'язок між фактором росту фібробластів-19, рівнем жовчних кислот та показниками ліпідограми у хворих на хронічний безкам'яний холецистит із супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього

Мета — вивчити зміни вмісту фактора росту фібробластів (ФРФ)-19, жовчних кислот (ЖК) і показників ліпідного профілю, а також характер взаємозв'язків між цими показниками у хворих з хронічним безкам'яним холециститом (ХБХ) та за його поєднання з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 93 хворих на ХБХ, з них у 62 він поєднувався з ЦД 2 типу (основна група). Групу порівняння утворив 31 пацієнт з ізольованим ХБХ. Вік хворих становив від 44 до 75 років. Тривалість ЦД 2 типу — від 1 до 19 років. Контрольна група представлена 20 практично здоровими особами і була порівнянною з досліджуваними групами за віком пацієнтів та співвідношенням статей. Оцінювали стан ліпідного обміну (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої, низької та дуже низької густини (набори реактивів «Das spectrum med», Молдова), тригліцериди (набір реактивів «Das spectrum med», Молдова)). Для визначення вмісту ЖК у сироватці крові використовували набір реактивів фірми «Dialab» (Австрія). Рівень ФРФ-19 досліджували імуноферментним методом (набір реактивів «BioVendor», Чехія).

Результати. Вміст ФРФ-19 у хворих на ЦД 2 типу і ХБХ та пацієнтів з ізольованим ХБХ був статистично значущо нижчим, ніж в осіб контрольної групи, більш виразне зниження відзначено у пацієнтів з коморбідною патологією. У хворих із коморбідністю ЦД 2 типу та ХБХ сироватковий рівень ЖК був вищим у 4,8 разу, ніж в осіб контрольної групи, у пацієнтів з ізольованим ХБХ — у 2,6 разу ($p < 0,05$). Виявлено збільшення сироваткової концентрації ЖК на 82,0 % та зниження вмісту ФРФ-19 у сироватці крові на 39,6 % у хворих з ЦД 2 типу в поєднанні з ХБХ порівняно з пацієнтами з ізольованим ХБХ ($p < 0,05$). В усіх обстежених хворих відзначено зміни показників ліпідного профілю щодо норми, найбільш виразні — при поєднанні ЦД 2 типу та ХБХ. Вміст загального холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїнів низької густини за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ був вищим на 46,1 %, в 1,4 разу і на 29,8 % відповідно ($p < 0,05$). Рівень ліпопротеїнів високої густини був статистично значущо ($p < 0,05$) нижчим при поєднаному перебігу ЦД 2 типу та ХБХ порівняно з пацієнтами з ізольованим ХБХ.

Висновки. За коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ і при ізольованому холециститі встановлено зростання рівня ЖК у сироватці крові на тлі низького сироваткового вмісту їх регулятора ФРФ-19 та зміни ліпідограми атерогенного характеру при порівнянні з контрольною групою. Дисрегуляція гомеостазу ЖК і проатерогенна активність маркерів ліпідного профілю більшою мірою виражені при поєднаному перебігу ЦД 2 типу і ХБХ порівняно з ізольованим ХБХ.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, жовчні кислоти, ліпідний профіль, фактор росту фібробластів-19, хронічний безкам'яний холецистит.

Сучасні наукові дослідження базуються на поглибленому вивченні патогенетичних ланок різних хронічних захворювань внутрішніх органів та формування адекватних схем терапії. Дуже важливим є питання ведення хворих з коморбідними станами. Поєднання нозологічних форм може спричинити прогресування захворювань, раннє виникнення ускладнень та потребувати корекції терапевтичних заходів. Серед нозологічних форм, які часто поєднуються, виділяють хвороби серцево-судинної системи, травного тракту та ендокринні захворювання, а саме цукровий діабет (ЦД) 2 типу [1, 3].

Поширення ЦД зумовлює соціальну значущість проблеми, а прогресування та розвиток ускладнень розглядають з позиції медико-соціального обтяження через значні витрати на лікування хворих, ранню інвалідизацію та її високу частоту [1, 2].

До чинників, які спричиняють виникнення ЦД 2 типу, зараховують ожиріння, малорухливий спосіб життя, хронічні стреси, генетичну схильність, тютюнокуріння та вживання алкоголю. Значну розповсюдженість нозології також пов'язують з переважанням населення віком понад 40 років (країни Європи вважають «старими», якщо частка населення понад 60 років перевищує 20 %) [11].

У патогенезі ЦД 2 типу задіяні усі напрямки існування організму в умовах фізіологічної норми, тобто його формування супроводжується змінами всіх видів обміну (вуглеводного, жирового, білкового, електролітного тощо), що не лише зумовлює різноманітність клінічних виявів, а і призводить до раннього формування ускладнень [2, 4]. Тому уточнення патогенетичних ланок захворювання, особливо в разі його перебігу в поєднанні з іншими хронічними захворюваннями внутрішніх органів, і розробка адекватних схем терапії та профілактичних засобів є актуальними проблемами медицини.

Доведено, що у 75 % випадків ЦД супроводжується ураженням системи органів травлення (як первинного, так і вторинного характеру), що впливає на вибір тактики лікування [2]. У хворих на ЦД нерідко виявляють діабетичні холецистопатії — ураження жовчного міхура та жовчовивідних шляхів [6, 8, 17]. Серед хронічних захворювань жовчного міхура та біліарного тракту в цілому особливе місце посідає хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ). Перебіг захворювання пов'язують з розвитком асептичного (найчастіше) запалення жовчного міхура, що призводить до порушення травлення з боку біліарної системи і негативно впливає на екзокринну функцію

підшлункової залози (активація ферментів залози відбувається у дванадцятипалій кишці за наявності жовчних кислот (ЖК)) [5, 13].

Відомо, що однією з важливих функцій печінки є продукція ЖК — кінцевих продуктів катаболізму холестерину (ХС), які вивільняються в тонкий кишечник після прийому їжі [14]. Вони є важливими фізіологічними агентами для всмоктування поживних речовин у кишечнику та виділення з жовчю ліпідів, токсичних метаболітів і ксенобіотиків. Це також сигнальні молекули та метаболічні регулятори, які активують ядерні рецептори і рецептори, пов'язані з білком G (G protein-coupled receptor (GPCR)) для регуляції рівня печінкових ліпідів, глюкози та енергетичного обміну [10]. Перетворення ХС на кислоти має вирішальне значення для підтримки його гомеостазу та запобігання накопиченню ХС, тригліцеридів і токсичних метаболітів, пошкодженню печінки та інших органів. При концентрації в мілімолярному діапазоні ЖК діють як детергенти, а в менших концентраціях вони мають проапоптотичні та прозапальні властивості та спричиняють некроз [7].

Триває дослідження нового класу білків — так званих ендокринних регуляторів фізіологічних функцій і геропротекторів (факторів росту фібробластів (ФРФ)). Усі 22 білки цього класу відіграють важливу роль у нейропротекції та обміні речовин, але лише три з них (ФРФ-19, ФРФ-21, ФРФ-23) мають ендокринні властивості [12, 15, 19]. Синтез ендокринних регуляторів класу ФРФ (ФРФ-19, ФРФ-21) відбувається у клітинах кишечника, сітківки, жовчного міхура, нирок тощо. Вони беруть участь у регуляції рівня глюкози, жирового обміну, підтримці енергетичного гомеостазу [12, 19].

Показано, що наявність ФРФ-19 сприяє підвищенню толерантності до глюкози та чутливості до інсуліну, контролює масу тіла та обмін ліпідів, але негативно впливає на синтез жовчних кислот та їх секрецію [18, 19].

Наведені дані зумовили пошук взаємозв'язків між рівнем ФРФ-19, ЖК та ліпідним профілем у хворих з коморбідною патологією.

Мета дослідження — вивчити зміни вмісту фактора росту фібробластів-19, жовчних кислот і показників ліпідного профілю, а також характер взаємозв'язків між цими показниками у хворих з хронічним безкам'яним холециститом та за його поєднання з цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи

В умовах гастроентерологічного та ендокринологічного відділень Харківської обласної

клінічної лікарні обстежено 93 хворих на ХБХ, з них у 62 він поєднувався з ЦД 2 типу (основна група). Групу порівняння утворив 31 пацієнт з ізольованим ХБХ. Склад групи донорів був репрезентативним за кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі. Вік хворих становив від 44 до 75 років. Тривалість ЦД 2 типу — від 1 до 19 років. Контрольна група була представлена 20 практично здоровими особами і була порівнянню з досліджуваними групами за віком пацієнтів та співвідношенням статей.

Діагноз хронічного холециститу підтверджували на підставі оцінки клініко-анамнестичних та інструментальних даних з урахуванням критеріїв, представлених у клінічному «Протоколі надання медичної допомоги хворим на хронічний холецистит» (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.).

З урахуванням класифікації щодо порушень глікемії (ВООЗ, 1999), а також згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.) діагностували цукровий діабет. Верифікація діагнозу ЦД 2 типу ґрунтувалась на визначенні показників вуглеводного обміну (глікемічний профіль та глікозильований гемоглобін).

Дослідження виконано з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013), ICH GCP (1996), Директиви ЄЕС № 609 (24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. При підписанні вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критеріями вилучення були кардіоваскулярна патологія (хронічна серцева недостатність

вище 2А стадії, гостра серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда), ЦД у стадії декомпенсації (вміст глікозильованого гемоглобіну не перевищував 8,5%), супутня клінічно-значуща патологія з боку інших органів та систем, наявність гострих запальних і загострення хронічних запальних захворювань, онкологічна патологія, зловживання алкоголем в анамнезі.

Оцінювали стан ліпідного обміну (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої, низької та дуже низької густини (набори реактивів «Dac spectrum med», Молдова), тригліцериди (набір реактивів «Dac spectrum med», Молдова). Для визначення вмісту ЖК у сироватці крові використовували набір реактивів фірми «Dialab» (Австрія). Рівень ФРФ-19 досліджували імуноферментним методом (набір реактивів «BioVendor», Чехія).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм BioStat Professional 5.8.4, Statistica 6.0, «Microsoft Excel». Дані наведено у вигляді середньої арифметичної величини та похибки середньої арифметичної величини. Статистичну значущість середніх величин визначали за критерієм F Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції R Пірсона.

Результати та обговорення

У всіх хворих проведено визначення вмісту ФРФ-19. Установлено, що його рівень у пацієнтів з коморбідною патологією був статистично значущо нижчим, ніж в осіб контрольної групи (табл. 1). У хворих з ізольованим ХБХ також виявлено зниження цього показника щодо контрольної групи, але рівень ФРФ-19 перевищував показник в основній групі.

У хворих основної групи сироватковий рівень ЖК був вищим у 4,8 разу, ніж в осіб контрольної групи, у групі порівняння — в 2,6 разу (див. табл. 1).

Таблиця 1. Вміст жирних кислот та фактора росту фібробластів-19 у сироватці крові хворих із хронічним безкам'яним холециститом із цукровим діабетом 2 типу та без нього

Показник	Основна група (n = 62)	Група порівняння (n = 31)	Контрольна група (n = 20)
ЖК, ммоль/л	2,57 ± 0,12	1,41 ± 0,38*	0,54 ± 0,11**
ФРФ-19, пг/мл	71,49 ± 4,02	118,36 ± 8,24*	163,92 ± 6,67***

Статистично значуща різниця щодо показників основної групи: * p < 0,05; ** p < 0,01.

Статистично значуща різниця щодо показників групи порівняння: * p < 0,05.

Таблиця 2. Показники ліпідного профілю у сироватці крові хворих із хронічним безкам'яним холециститом із цукровим діабетом 2 типу та без нього

Показник	Основна група (n = 62)	Група порівняння (n = 31)	Контрольна група (n = 20)
Загальний холестерин, ммоль/л	8,21 ± 0,42	5,62 ± 0,31*	4,21 ± 0,18***
Тригліцериди, ммоль/л	3,32 ± 0,15	1,37 ± 0,14*	1,28 ± 0,11***
ЛПВГ, ммоль/л	0,59 ± 0,1	1,42 ± 0,12*	1,69 ± 0,12**
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,57 ± 0,14	3,52 ± 0,09*	2,73 ± 0,12***

Статистично значуща різниця щодо показників основної групи: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Статистично значуща різниця щодо показників групи порівняння: * $p < 0,05$.

Аналіз досліджуваних показників у хворих з коморбідністю ЦД 2 типу та ХБХ та пацієнтів з ізольованим ХБХ виявив відмінності, зокрема збільшення сироваткової концентрації ЖК на 82,0 % щодо показників групи порівняння у хворих основної групи та зниження вмісту ФРФ-19 на 39,6 % ($p < 0,05$).

При визначенні вмісту показників ліпідного обміну встановлено, що в усіх обстежених хворих вони відрізнялися від норми, найбільш виразні зміни відзначено при поєднанні ЦД 2 типу та ХБХ (табл. 2).

Як за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ, так і при ізольованому ХБХ показники ліпідограми відрізнялися від таких у контрольній групі. В основній групі рівень загального холестерину був вищим, ніж в осіб контрольної групи, на 95,0 % ($p < 0,01$), вміст тригліцеридів — у 1,5 разу, концентрація холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) — на 67,4 % ($p < 0,01$), рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ) — меншим у 1,4 разу ($p < 0,05$).

У хворих групи порівняння вміст загального холестерину, ХС ЛПНГ і тригліцеридів статистично значущо ($p < 0,05$) перевищував аналогічні показники осіб контрольної групи на 33,5, 7,03 та 28,9 % відповідно, а рівень ХС ЛПВГ був нижчим на 19 % ($p < 0,05$).

Вміст загального холестерину, тригліцеридів і ХС ЛПНГ у групі порівняння перевищував показники основної групи на 46,1 %, в 1,4 разу і на 29,8 % відповідно ($p < 0,05$), а рівень ХС ЛПВГ був статистично значущо ($p < 0,05$) нижчим.

Установлено обернено пропорційні зв'язки між сироватковими рівнями ФРФ-19 і ЖК у хворих основної групи ($r = -0,78$; $p < 0,05$) та групи порівняння ($r = -0,45$; $p < 0,05$), між концентрацією

ФРФ-19 у сироватці крові та рівнем тригліцеридів ($r = -0,34$; $p < 0,05$, і $r = -0,37$; $p < 0,05$), а також між рівнями ФРФ-19 та ХС ЛПНГ ($r = -0,38$; $p < 0,05$, та $r = -0,33$; $p < 0,05$).

Отримані у нашому дослідженні результати узгоджуються з даними інших авторів. Група науковців під керівництвом J. R. Walter виявила недостатню супресію холестерин-7 α -гідроксилази при низьких концентраціях ФРФ-19, що призводило до надмірної продукції ЖК [15]. Це зумовлено регуляторною властивістю ФРФ-19 щодо ентерогепатичної циркуляції ЖК [9, 16, 18], пов'язаної з класичним шляхом утворення ЖК і впливом на транспортування ЖК з гепатоцитів та ентероцитів із залученням експортної помпи ЖК та транспортера органічних розчинів α/β . Відсутність пригнічувальної функції ФРФ-19 унаслідок його низької активності супроводжувалась збільшенням рівня ЖК, про що свідчить обернено пропорційний характер зв'язків між ФРФ-19 та ЖК у сироватці крові як за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ, так і при ізольованому ХБХ.

Зростання рівня загального холестерину і тригліцеридів як чинників ризику розвитку жовчних конкрементів при низькому вмісті ЛПВГ — ліпід-транспортеру в сироватці крові та жовчі — може свідчити про зростання ризику літогенезу жовчного міхура у хворих на ЦД 2 типу з патологією біліарного тракту [15, 18].

З іншого боку, обернено пропорційні зв'язки між ФРФ-19 і показниками ліпідограми вказують на зростання рівня проатерогенних фракцій ліпідного профілю на тлі зниження концентрації ФРФ-19, що можна вважати додатковим патогенетичним механізмом у парадигмі дисліпідемії при ЦД 2 типу та супутній біліарній патології.

Крім того, диспропорційні зміни показників ліпідограми у бік проатерогенних фракцій на тлі низького вмісту антиатерогенних ХС ЛПВГ за коморбідності ЦД 2 типу і ХБХ можуть свідчити про зростання ризику прогресування атеросклеротичного ураження судин та розвитку кардіоваскулярних подій.

Висновки

За коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ і при ізольованому холециститі встановлено зростання рівня ЖК у сироватці крові на тлі низького сироваткового вмісту їх регулятора ФРФ-19 та зміни ліпідограми атерогенного характеру при

порівнянні з контрольною групою. Дисрегуляція гомеостазу ЖК і проатерогенна активність маркерів ліпідного профілю більшою мірою виражені при поєднаному перебігу ЦД 2 типу та ХБХ порівняно з ізольованим ХБХ. Зміни вмісту ФРФ-19 у хворих на ЦД із супутньою біліарною патологією можуть бути патогенетичним агентом, який зумовлює зростання ризику літогенезу, з одного боку, і атеросклеротичного ураження та пов'язаних з ним кардіоваскулярних подій — з іншого, що свідчить про перспективи використання зазначеного маркера в діагностиці та терапії хворих з метаболічними порушеннями та біліарною патологією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Л. Ж.; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Г. Т.

Список літератури

- Аметов А.С., Карпова Е.В., Иванова Е.В. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа на современном уровне // Сахарный диабет. — 2009. — № 2 (43). — С. 18–24.
- Вдовиченко В.І., Бичков М.А., Острогляд А.В. Ураження травного каналу у хворих на цукровий діабет II типу // Сімейна медицина. — 2014. — № 6. — С. 92–95.
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2017. — № 16 (6). — С. 5–56. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
- Фадєєнко Г.Д., Чернишов В.А. Ураження гастродуоденальної ділянки у хворих на цукровий діабет: клініко-популяційні аспекти // Ліки України. — 2011. — № 7 (153). — С. 48–50.
- Фадєєнко Г.Д., Чернова В.М. Желчнокаменная болезнь: механизмы развития, подходы к терапии // Сучасна гастроентерол. — 2015. — № 5 (85). — С. 110–116.
- Chen L., Peng Y.T., Chen F.L. Epidemiology, management and economic evaluation of screening of gallstone disease among type 2 diabetics: a systematic review // World J. Clin. Cases. — 2015. — N 16 (3). — P. 599–606. doi: [10.12998/wjcc.v3i7.599](https://doi.org/10.12998/wjcc.v3i7.599).
- Chiang J.Y. Bile acid metabolism and signaling // Compr. Physiol. — 2013. — Vol. 3, N 3. — P. 1191–1212. doi: [10.1002/cphy.c120023](https://doi.org/10.1002/cphy.c120023).
- Davis T.M., Drinkwater J.J., Fegan P.G. et al. Community-based management of complex type 2 diabetes: Adaptation of an integrated model of care in a general practice setting // Intern. Med. J. — 2019. — N 97 (5). — P. 1581–1588.
- Edelman S.V., Polonsky W.H. Type 2 Diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control // Diabetes Care. — 2017. — N 40 (11). — P. 1425–1432. PMID: 28801473. doi: [10.2337/dc16-1974](https://doi.org/10.2337/dc16-1974).
- Garcia M., Thirouard L., Sedès L. et al. Nuclear receptor metabolism of bile acids and xenobiotics: a coordinated detoxification system with impact on health and diseases // Int. J. Mol. Sci. — 2018. — Vol. 19, N 11. — P. 3630. doi: [10.3390/ijms19113630](https://doi.org/10.3390/ijms19113630).
- Jain A., Paranjape S. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in elderly in a primary care facility: An ideal facility // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. — 2013. — N 17. — P. 318–322. doi: [10.4103/2230-8210.119647](https://doi.org/10.4103/2230-8210.119647).
- Kim Y.C., Byun S., Zhang Y. et al. Liver ChIP-seq analysis in FGF19-treated mice reveals SHP as a global transcriptional partner of SREBP-2 // Genome Biol. — 2015. — Vol. 16. — P. 268. doi: [10.1186/s13059-015-0835-6](https://doi.org/10.1186/s13059-015-0835-6).
- Shapiro H., Kolodziejczyk A.A., Halstuch D., Elinav E. et al. Bile acids in glucose metabolism in health and disease // J. Exp. Med. — 2018. — Vol. 215, N 2. — P. 383–396. doi: [10.1084/jem.20171965](https://doi.org/10.1084/jem.20171965).
- Shneider B.L., Spino C., Kamath B.M. et al. Placebo-controlled randomized trial of an intestinal bile salt transport inhibitor for pruritus in alagille syndrome // Hepatol. Commun. — 2018. — Vol. 2, N 10. — P. 1184–1198. doi: [10.1002/hep4.1244](https://doi.org/10.1002/hep4.1244).
- Walters J.R., Tasleem A.M., Omer O.S. et al. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — N 7. — P. 1189–1194. doi: [10.1016/j.cgh.2009.04.024](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.04.024).
- Wang W., Li N. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis // Saudi Med. J. — 2014. — N 35 (9). — P. 1005–1012. PMID: 25228184.
- Wang Y., Qi M., Qin C., Hong J. Role of the biliary microbiome in gallstone disease // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2018. — N 12 (12). — P. 1193–1205. doi: [10.1080/17474124.2018.1533812](https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1533812).
- Wu X., Ge H., Baribault H. et al. Dual actions of fibroblast growth factor 19 on lipid metabolism // J. Lipid Res. — 2013. — N 54 (2). — P. 325–332. PMID: 23204296. PMCID: PMC3588862. doi: [10.1194/jlr.M027094](https://doi.org/10.1194/jlr.M027094).
- Zhang F., Yu L., Lin X., Cheng P. et al. Minireview: roles of fibroblast growth factors 19 and 21 in metabolic regulation and chronic diseases // Mol. Endocrinol. — 2015. — Vol. 29, N 10. — P. 1400–1413. doi: [10.1210/me.2015-1155](https://doi.org/10.1210/me.2015-1155).

Л. В. Журавлєва, Г. Ю. Тимошенко

Харьковский национальный медицинский университет

Взаимосвязь между фактором роста фибробластов-19, уровнем желчных кислот и показателями липидограммы у больных хроническим бескаменным холециститом с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и без него

Цель — изучить изменения содержания фактора роста фибробластов (ФРФ)-19, желчных кислот (ЖК) и показателей липидного профиля, а также характер взаимосвязей между этими показателями у больных с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и при его сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. Обследованы 93 больных ХБХ, из них у 62 он сочетался с СД 2 типа (основная группа). Группу сравнения образовал 31 пациент с изолированным ХБХ. Возраст больных составлял от 44 до 75 лет. Длительность СД 2 типа — от 1 до 19 лет. Контрольная группа представлена 20 практически здоровыми лицами и была сопоставимой с исследуемыми группами по возрасту пациентов и соотношению полов. Оценивали состояние липидного обмена (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности (наборы реактивов «Das spectrum med», Молдова), триглицериды (набор реактивов «Das spectrum med», Молдова)). Для определения содержания ЖК в сыворотке крови использовали набор реактивов фирмы «Dialab» (Австрия). Уровень ФРФ-19 исследовали иммуноферментным методом (набор реактивов «BioVendor», Чехия).

Результаты. Содержание ФРФ-19 у больных СД 2 типа и ХБХ и пациентов с изолированным ХБХ был статистически значимо ниже, чем у лиц контрольной группы, более выраженное снижение отмечено у пациентов с коморбидной патологией. У больных с коморбидностью СД 2 типа и ХБХ сывороточный уровень ЖК был выше в 4,8 раза, чем у лиц контрольной группы, у пациентов с изолированным ХБХ — в 2,6 раза ($p < 0,05$). Выявлено увеличение концентрации в сыворотке крови ЖК на 82,0 % и снижение содержания ФРФ-19 в сыворотке крови на 39,6 % у больных с СД 2 типа в сочетании с ХБХ по сравнению с пациентами с изолированным ХБХ ($p < 0,05$). У всех обследованных больных отмечены изменения показателей липидного профиля относительно нормы, наиболее выраженные — при сочетании СД 2 типа и ХБХ. Содержание общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности при коморбидности СД 2 типа и ХБХ было выше на 46,1 %, в 1,4 раза и на 29,8 % соответственно ($p < 0,05$). Уровень липопротеинов высокой плотности был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже при совместном течении СД 2 типа и ХБХ по сравнению с пациентами с изолированным ХБХ.

Выводы. При коморбидности СД 2 типа и ХБХ и при изолированном холецистите установлено возрастание уровня ЖК в сыворотке крови на фоне низкого сывороточного содержания их регулятора ФРФ-19 и изменения липидограммы атерогенного характера по сравнению с контрольной группой. Дисрегуляция гомеостаза ЖК и проатерогенная активность маркеров липидного профиля в большей степени выражены при совместном течении СД 2 типа и ХБХ по сравнению с изолированным ХБХ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, желчные кислоты, липидный профиль, фактор роста фибробластов-19, хронический бескаменный холецистит.

L. V. Zhuravlyova, G. Yu. Tymoshenko

Kharkiv National Medical University

Interrelation of fibroblast growth factor 19 with the bile acids' levels and lipid profile parameters in patients with chronic non-calculous cholecystitis with and without type 2 diabetes mellitus

Objective — to study changes in the levels of fibroblast growth factor 19 (FGF-19), bile acids (BAs) and lipid profile parameters in patients with a combined course of type 2 diabetes mellitus (DM2) and chronic non-calculous cholecystitis (CNC) and with isolated CNC, as well as to investigate the nature of these relationships between the indicators.

Materials and methods. Examinations involved 93 patients with CNC, from them CNC was combined with DM2 in 62 cases (the main group). The comparison group consisted of 31 patients with isolated CNC. The age of patients ranged between 44 and 75 years. The DM2 duration varied 1 to 19 years. The control group con-

sisted of 20 practically healthy age- and gender-matching subjects. The assessments included the lipid metabolism status (total cholesterol, high, low and very low density lipoprotein cholesterol («Dac spectrum med reagent» kits, Moldova), triglycerides («Dac spectrum med reagent» kits, Moldova). «Dialab» reagent kit (Austria) was used to determine the blood serum BAs levels. The FRF-19 level was studied by the enzyme immune method («BioVendor» reagent kit, Czech Republic).

Results. It has been established that RFF-19 levels in the groups of combined CNC-DM2 pathology and isolated CNC were significantly lower than in patients from the control group, with more pronounced decrease was masked in patients with comorbid pathology. In patients with CNC-DM2 comorbidity, the serum BAs level was in 4.8 times higher, and in patients with isolated CNC in 2.6 times higher than in subjects from control group ($p < 0.05$). The comparison of the studied parameters in patients with comorbidity of type 2 diabetes and CNC and patients with isolated CNC showed differences. In patients with CNC-DM2 comorbidity vs isolated CNC, the BAs levels were higher by 82% and FGF-19 levels were lower by 39.6% ($p < 0.05$). The changes in lipid profile vs norm were determined in all investigated patients, the most pronounced they were in case of the CNC and DM2 comorbidity. The levels of total cholesterol, triglycerides and low density lipoproteins levels were higher at CNC and DM2 comorbidity by 46.1%, in 1.4 times and by 29.8%, respectively ($p < 0.05$). The levels of high density lipoproteins were significantly lower at the combined course of CNC and DM2 when compared with patients who had isolated CNC ($p < 0.05$).

Conclusions. In patients with comorbidity of type 2 diabetes mellitus and CNC and with isolated cholecystitis, an increase in the serum BAs levels have been established against the background of the low serum levels of their regulator FRF-19 along with the changes in lipid profile of atherogenic nature when compared with the control group. Dysregulation of BAs homeostasis and proatherogenic activity of lipid profile markers are more profound in cases with the simultaneous course of DM2 and CNC compared to the cases with isolated CNC.

Key words: type 2 diabetes mellitus, bile acids, lipid profile, fibroblast growth factor 19, chronic non-calculous cholecystitis.

Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 3
E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 17 лютого 2020 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- /// Журавльова Л. В., Тимошенко Г. Ю. Взаємозв'язок між фактором росту фібробластів-19, рівнем жовчних кислот та показниками ліпідограми у хворих на хронічний безкам'яний холецистит із супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 2. — С. 30–36. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-2-30>.
- /// Zhuravlyova LV, Tymoshenko GYu. Interrelation of fibroblast growth factor 19 with the bile acids' levels and lipid profile parameters in patients with chronic non-calculous cholecystitis with and without type 2 diabetes mellitus [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2020;2:30-36. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-2-30>.