**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

**ТИМОШЕНКО ГАЛИНА ЮРІЇВНА**

УДК: 616.366-002.2+616.379-008.64]-036/037-07-085(043.3)

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З УРАХУВАННЯМ РОЛІ ФАКТОРУ РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ-19**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Г.Ю. Тимошенко

**Науковий керівник:** Журавльова Лариса Володимирівна**,** доктор медичних наук, професорка

Харків - 2021

**АНОТАЦІЯ**

*Тимошенко Г.Ю.* Оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та лікування хворих на хронічний холецистит та цукровий діабет 2 типу з урахуванням ролі фактору росту фібробластів-19. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. - Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Робота присвячена оптимізації діагностики, прогнозуванню перебігу та лікуванню хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу в поєднанні з хронічним безкам’яним холециститом (ХБХ) на підставі визначення рівнів фактору росту фібробластів-19 (ФРФ-19) та жовчних кислот (ЖК) у сироватці крові та корекції метаболічних порушень.

Для досягнення поставленої мети дослідження було обстежено 126 хворих, серед яких у 62 випадках діагностовано поєднання ЦД 2 типу та ХБХ (основна група); 33 пацієнти мали ізольований ЦД 2 типу та у 31 випадку діагностовано ізольований ХБХ. До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб. Склад групи донорів був репрезентативним за віком та кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі. Хворі, що приймали участь в даному дослідженні, були віком від 44 до 75 років. Тривалість ЦД 2 типу коливалась від 1 до 19 років, хронічного холециститу – від 3 до 15 років. При розподілі обстежених хворих за статтю переважали жінки, загальна кількість яких склала 74 (58,7%).

Усім хворим при надходженні до стаціонару проведено комплексне обстеження: збір скарг, анамнезу захворювання, об’єктивне обстеження, лабораторні, інструментальні. Визначення стану ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та холестерин ліпопротеїдів дуже високої щільності (ХС ЛПДВЩ), тригліцериди (ТГ) проводили імуноферментним методом (набір реактивів «Dac spectrum med», Молдова). Вмісту жовчних (ЖК) у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів фірми «Dialab» (Австрія). Рівень ФРФ-19 досліджували імуноферментним методом (набір реактивів «[BioVendor](http://www.biovendor.com/)», Чеська республіка). Рівень С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові визначався латексним методом за допомогою набору «НВЛ Гранум». Вміст інсуліну визначали імуноферментним методом (набір реактивів «DRG», Німеччина), глюкози в сироватці крові - глюкозоксидантним методом (набір реактивів «Felisit», Україна) в плазмі крові натщесерце з розрахунком індексу інсулінорезистентності (ІР) HOMA (Homeostasis model assessment) за формулою: HOMA = концентрація інсуліну (мкОД/мл) × глюкоза натщесерце (ммоль/л) / 22,5. З метою вивчення змін моторно-евакуаторної й холесекреторної функції біліарної системи проводили двоетапне ультразвукове дослідження – холецистосонографію. Ультразвукове дослідження здійснювали на сканері «Philips HDI» в режимі реального часу. На першому етапі визначали візуальні особливості жовчного міхура (ЖМ) та його вміст, на другому - динамічні зміни з визначенням параметрів ЖМ через інтервали часу (15, 30, 45, 60 хвилин) після сніданку Бойдена (2 сирих жовтка). Аналіз клініко-лабораторно-інструментальних параметрів хворих на ЦД 2 типу та ХБХ (n=62) проводили двічі: на 1-шу добу госпіталізації та через 3 місяці після лікування. До складу комплексного лікування увійшли цукрознижуючі препарати, лікувальне харчування, антибактеріальна (за показаннями) та спазмолітична терапія. Препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) призначали у дозі 15 мг/кг/добу протягом 12 тижнів, а також препарат альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК) 600 од в/в крапельно 10 днів з наступним пероральним прийомом протягом 12 тижнів.

У ході виконання дисертаційної роботи встановлено, що у хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ХБХ спостерігаються порушення моторно-евакуаторної функції ЖМ за рахунок зростання часу латентного періоду, об’єму його порожнини, коефіцієнтів випорожнення та зниження індексу скорочення міхура. Визначено зростання рівня ЖК у хворих основної групи у 4,8 разів (2,57±0,12 ммоль/л) при співставленні з особами групи контролю (0,54±0,11 ммоль/л) (р<0,05). Продемонстровано зростання значень параметру імунозапалення (4,96±0,41) мг/л при контролі (0,19±0,09) мг/л за показником СРП.

При визначенні вмісту показників ліпідного обміну при поєднаному перебігу ЦД 2 типу та ХБХ спостерігається зростання атерогенних фракцій ліпідограми: рівень ЗХ був вище, ніж у осіб групи контролю на 95% (р<0,01), ТГ в 2,6 рази, ХС ЛПНЩ на 67,4% (р<0,01) та коефіцієнту атерогенності (КА) - у 1,97 рази (р<0,01); ХС ЛПДНЩ перевищував показник норми у 2,25 рази (р<0,01), а рівень ХС ЛПВЩ – був нижче в 2,9 рази (р<0,01). При аналізі вуглеводного обміну у пацієнтів основної групи встановлено, що виразність гіперінсулінемії складала 7,36±0,92 ммоль/л та ІР становила 11,52±0,94.

Проведено визначення вмісту білку ФРФ-19, яке встановило, що його рівень у пацієнтів з коморбідною патологією був вірогідно нижче, ніж в контролі, та складав 71,49±4,02 пг/мл проти 163,92±6,67 пг/мл (р<0,01). У хворих на ХБХ (118,36±8,24 пг/мл), як і ізольований ЦД 2 типу (82,57±3,06 пг/мл), також було встановлено зниження показника ФРФ-19 проти контролю, однак його вміст був більшим, ніж у хворих основної групи: у 1,7 разів у хворих з ізольованим ХБХ та у 1,2 рази при порівнянні з даними хворих на ізольований ЦД 2 типу. Також була встановлена залежність між вмістом ФРФ-19 та індексом скорочення ЖМ (R= 0,78; p<0,05), моторно-евакуаторними порушеннями (R≥0,70), віком хворих (R= -0,42; p<0,05) та тривалістю анамнезу ЦД (R = -0,27, p<0,05), що обумовлено глибиною метаболічних зсувів та призводить до прогресування захворювань.

Було проаналізовано зміни параметрів вуглеводного та ліпідного обмінів залежно від квартілей ФРФ-19. Основну групу пацієнтів було розподілено наступним чином: 1-й квартіль з рівнем ФРФ-19 у межах 51,64-62,58 пг/мл, 2-й квартіль з вмістом ФРФ-19, що коливався від 62,59 до 71,85 пг/мл, 3-й квартіль сформовано при рівні ФРФ-19 71,86-84,41 пг/мл та 4-й квартіль з ФРФ-19 у межах 84,42-90,32 пг/мл. Отримані результати вказували на більш значні порушення вуглеводного та ліпідного обмінів за умов низьких рівнів ФРФ-19 (51,64-62,58 пг/мл), що дає можливість до використання даного параметра з метою оцінки ризику розвитку порушень вуглеводного та ліпідного обміну.

При аналізі взаємозв’язків між досліджуваними параметрами було встановлено, що при ЦД 2 типу та ХБХ має місце залежність між вмістом ФРФ-19 та ЖК (R = -0,78, р<0,05), що обумовлено дизрегуляцією метаболізму ЖК. Доведено зв’язок між ФРФ-19 та ІР (R = - 0,74, р<0,05), рівнем ЗХ сироватки крові (R = -0,37, p<0,05), вмістом ТГ (R = -0,34; p<0,05), ХС ЛПНЩ (R = -0,38, p<0,05), рівнем глікемії (R = -0,57, p<0,05) та індексом НОМА (R = -0,42, p<0,05), як результат регуляторного впливу означеного білку на вуглеводний та ліпідний обміни.

Проведено аналіз клінічних та лабораторно-інструментальних параметрів після комплексного лікування, який показав, що застосування препаратів УДХК та АЛК у складі комплексної терапії хворих на ЦД 2 типу та ХБХ призводить до позитивної клінічної динаміки шляхом покращання скорочувальної здатності ЖМ, моторно-евакуаторної та холесекреторної функцій, як наслідок зниженню рівня ЖК (до 0,68±0,09 ммоль/л, р<0,05), зростанню вмісту ФРФ-19 (до 105,16±12,15 пг/мл, р<0,05), зниженню показника ХС ЛПНЩ (до 0,59 ммоль/л, p<0,05).

Проаналізовано прогностичні властивості ФРФ-19 з використанням ROC - аналізу (ReceiverOperatorCharacteristic) з визначенням точки відсікання (Cut-off value) та оцінкою чутливості (Se) та специфічності (Sp). Доведена можливість розглядати ФРФ-19 у якості маркеру прогнозу розвитку порушень обміну ЖК (при рівні <98,33 пг/мл), моторно-евакуаторної функції ЖМ (при рівні <96,23 пг/мл), вуглеводного та ліпідного обмінів (при рівні <113,5 пг/мл та <95,25 пг/мл відповідно).

Розроблена модель прогнозування порушень метаболізму жовчних кислот у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ із залученням рівнів ФРФ-19, ХС ЛПНЩ, загального білка сироватки крові та індексу скорочення ЖМ та доведена її висока надійність (96,4%), що дає можливість використовувати її у клінічній практиці.

Таким чином, новизна проведеної роботи полягає в тому, що вивчена роль ФРФ-19 в якості маркера ризику розвитку порушень метаболізму ЖК у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ; встановлено, що активність ФРФ-19 пов’язана зі зниженням коефіцієнтів випорожнення ЖМ, індексом його скорочення разом зі збільшенням ІР у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ; доведено прогностичну значимість змін в показниках ФРФ-19, ЖК, ліпідного та вуглеводного обмінів у розвитку та прогресуванні ЦД 2 типу у хворих на ХБХ; встановлено існування тісного взаємозв’язку між рівнем ФРФ-19, вмістом ЖК, показниками ліпідного та вуглеводного обмінів, що може бути використано при оцінці ефективності терапії; також було обґрунтовано доцільність застосування препаратів УДХК та АЛК у складі комплексного лікування хворих на ЦД 2 типу та ХБХ.

Практична значимість отриманих результатів полягає в тому, що визначення вмісту ФРФ-19 у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ дозволяє лікарям практичної ланки охорони здоров’я проводити оцінку глибини метаболічних порушень та ризику розвитку серцево-судинних подій, а доведені зміни показників ЖК у сироватці крові дають змогу використовувати означені параметри при оцінці стану ентерогепатичної регуляції. Розроблені спосіб прогнозування порушень ліпідного профілю у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ та спосіб прогнозування розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ на підставі визначення рівню ФРФ-19 (нижче за 95,25 пг/мл і 96,23 пг/мл відповідно) дозволяє лікарю загальної практики, гастроентерологу та терапевту підвищити рівень прогнозування ризику розвитку дисліпідемії та порушень функції ЖМ у таких хворих. Обґрунтована доцільність застосування препаратів УДХК та АЛК у складі комплексної терапії хворих на ЦД 2 типу та ХБХ дозволяє лікарям практичної ланки охорони здоров’я покращити ефективність лікування, а розроблена модель прогнозу порушень обміну ЖК з урахуванням вмісту показників ФРФ-19, ХС ЛПНЩ, загального білка та індексу скорочення ЖМ дозволяє прогнозувати перебіг захворювань та передбачати розвиток ускладнень.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, хронічний безкам`яний холецистит, фактор росту фібробластів-19, жовчні кислоти, прогноз, лікування.

**SUMMARY**

*Tymoshenko G.* Optimization of diagnostics, course prognosis and treatment of patients with chronic cholecystitis and type 2 diabetes mellitus, taking into account the role of fibroblast growth factor-19. - Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the Candidate Degree in Medical Sciences in specialty 14.01.02 - internal diseases. - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The work is devoted to the optimization of diagnostics, course prognosis and treatment of patients with type 2 diabetes mellitus combined with chronic noncalculous cholecystitis based on the determination of the levels of fibroblast growth factor-19 and bile acids in the blood serum and metabolic disorders correction.

To achieve this goal, 126 patients were examined, among whom 62 were diagnosed with a combination of type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis (the main group), 33 patients had isolated type 2 diabetes mellitus and 31 cases were diagnosed with isolated chronic noncalculous cholecystitis. The control group included 20 healthy individuals. The composition of the donor group was representative of the age and number of male and female probands. Patients in this study ranged in age from 44 to 75 years. The duration of type 2 diabetes mellitus ranged from 1 to 19 years, chronic cholecystitis - from 3 to 15 years. The distribution of the examined patients by sex was dominated by women, the total number of which was 74 (58,7 %).

All patients underwent a comprehensive examination admission to the hospital: complaints, medical history, objective examination, laboratory, instrumental. Determination of the state of lipid metabolism (total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and very high density lipoprotein cholesterol, triglycerides) was carried out by the ELISA («Dac spectrum med» reagent kit, Moldova). The content of bile in blood serum was determined by the ELISA using a set of reagents from «Dialab» (Austria). The fibroblast growth factor-19 level was investigated by the ELISA («BioVendor» reagent kit, Czech Republic). The level of C-reactive protein in the blood serum was determined by the latex method using the «NPL Granum» kit. The insulin content was determined by the ELISA («DRG» reagent kit, Germany), serum glucose - by the glucose oxidant method (Felisit reagent kit, Ukraine) in fasting blood plasma with the calculation of the insulin resistance index HOMA (Homeostasis model assessment) according to the formula: HOMA = insulin concentration (μU / ml) × fasting glucose (mmol/l)/22,5. A two-stage ultrasound study - cholecystosonography was performed in order to study changes in the motor and cholesecretory functions of the biliary system. Ultrasound examination was performed on a Philips HDI scanner in the regime of real time. At the first stage, the visual features of the gallbladder and its content were determined, at the second - dynamic changes with the determination of the parameters of the gallbladder at time intervals (15, 30, 45, 60 minutes) after Boyden's breakfast (2 raw yolks). The analysis of clinical, laboratory and instrumental parameters of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis (n=62) was performed twice: on the 1st day of hospitalization and 3 months after treatment. The complex treatment included hypoglycemic drugs, medical nutrition, antibacterial (according to indications) and antispasmodic therapy. Ursodeoxycholic acid drug was prescribed at a dose of 15 mg/kg/day for 12 weeks, as well as an alpha-lipoic acid 600 units I.V. drip for 10 days followed by oral medication for 12 weeks.

In the course of the dissertation work, it was found that there are violations of the motor-evacuation function of the gallbladder due to an increase in the latency period, the volume of its cavity, stool dynamics and a decrease in the bladder contraction index in patients with a combination of type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis. An increase in the level of fatty acids in patients of the main group was determined by 4.8 times (2,57 ± 0,12 mmol/l) comparing with persons in the control group (0,54 ± 0,11 mmol/l) (p <0.05). An increase in the values ​​of the parameter of immunoinflammation (4,96 ± 0,41) mg/l was demonstrated while the control was (0,19 ± 0.09) mg/l in terms of C- reactive protein.

When determining the content of lipid metabolism indicators with the simultaneous course of type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis, an increase in atherogenic lipid profile fractions was observed: the total cholesterol level was higher by 95 % (p <0,01) than in the control group, triglyceride by 2,6 times, low density lipoprotein cholesterol by 67,4 % (p <0,01) and the coefficient of atherogenicity - by 1,97 times (p<0,01); very low density lipoprotein cholesterol exceeded the norm by 2,25 times (p<0,01), and the level of high density lipoprotein cholesterol was 2,9 times lower (p<0,01). When analyzing carbohydrate metabolism in patients of the main group, it was found that the severity of hyperinsulinemia was 7,36 ± 0,92 mmol/l and insulin resistance was 11,52±0,94.

The determination of the amount of the fibroblast growth factor-19 protein was carried out, which established that its level in patients with comorbid pathology was significantly lower than in the control, and amounted to 71,49±4,02 pg/ml versus 163,92±6,67 pg/ml (p<0,01). In patients with chronic noncalculous cholecystitis (118,36±8,24 pg/ml), as well as isolated type 2 diabetes mellitus (82,57±3,06 pg/ml), a decrease in the fibroblast growth factor-19 index was also found against the control, but its content was more than in patients of the main group: 1,7 times in patients with isolated chronic noncalculous cholecystitis and 1,2 times comparing with the data of patients with isolated type 2 diabetes mellitus. Also, a relationship between the content of FGF-19 and the index of contraction of the gallbladder (R=0,78; p<0,05), motor-evacuation disorders (R≥0,70), the age of patients (R =-0,42; p<0,05) and the duration of the diabetes mellitus history (R=-0,27, p<0,05) was established, which is due to the depth of metabolic changes and leads to the progression of diseases.

Changes in the parameters of carbohydrate and lipid metabolism were analyzed depending on the fibroblast growth factor-19 quartils. The main group of patients was distributed as follows: 1st quartile with fibroblast growth factor-19 level in the range of 51,64-62,58 pg/ml, 2nd quartile - from 62,59 to 71,85 pg/ml, the 3rd quartile – from 71,86 to 84,41 pg/ml and the 4th quartile from 84,42 to 90,32 pg/ml. The obtained results indicated more significant disorders of carbohydrate and lipid metabolism in conditions of low levels of fibroblast growth factor-19 (51,64-62,58 pg/ml), which makes it possible to use this parameter to assess the risk of developing disorders of carbohydrate and lipid metabolism.

When analyzing the relationships between the studied parameters, it was found that there is a relationship between the content of fibroblast growth factor-19 and bile acid (R =-0,78, p<0,05) in type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis, which is due to dysregulation of bile acid metabolism. It has been poven the relationship between fibroblast growth factor-19 and insulin resistance (R =-0,74, p<0,05), blood serum total cholesterol level (R=-0,37, p<0,05), triglycerides content (R=-0,34; p<0,05), low density lipoprotein cholesterol (R=-0,38, p<0,05), glycemic level (R=-0,57, p<0,05) and HOMA index (R =-0,42, p<0,05), as a result of the regulatory effect of this protein on carbohydrate and lipid metabolism.

An analysis of clinical and laboratory-instrumental parameters after complex treatment was carried out, which showed that the use of ursodeoxycholic acid and alpha-lipoic acid drugs as part of a complex therapy for patients with type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis leads to positive clinical dynamics by improving the contractility of the gallbladder, motor-evacuation and cholesecretory functions, as a consequence of a decrease in the level of bile acids (up to 0,68±0,09 mmol/l, p<0,05), an increase in the content of fibroblast growth factor-19 (up to 105,16±12.15 pg/ml, p<0,05), a decrease in low density lipoprotein cholesterol (up to 0,59 mmol/l, p<0,05).

The prognostic properties of fibroblast growth factor-19 were analyzed using the ROC-analysis (Receiver Operator Characteristic) with the determination of the cut-off value and the assessment of the sensitivity (Se) and specificity (Sp). The possibility of considering fibroblast growth factor-19 as a marker for the prognosis of the development of disorders of bile acid metabolism (at a level of <98,33 pg / ml), motor-evacuation function of the gallbladder (at the level of <96.23 pg/ml), carbohydrate and lipid metabolism (at the level <113,5 pg/ml and <95,25 pg/ml, respectively).

A model for predicting disorders of bile acid metabolism involving the levels of fibroblast growth factor-19, low density lipoprotein cholesterol, total serum protein and gallbladder contraction index has been developed in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis, and its high reliability (96,4 %) has been proved, which makes it possible to use it in clinical practice.

Thus, the novelty of this work lies in the fact that the role of fibroblast growth factor-19 as a marker of the risk of developing disorders of bile acid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis has been studied; it was found that the activity of fibroblast growth factor-19 is associated with a decrease in the emptying ratio of the gallbladder, the index of its contraction together with an increase of insulin resistance in patients with comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis; the prognostic significance of changes in fibroblast growth factor-19, bile acids, lipid and carbohydrate metabolism in the development and progression of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic noncalculous cholecystitis has been proved; the existence of a close relationship between the level of fibroblast growth factor-19, the content of bile acids, indicators of lipid and carbohydrate metabolism, which can be used to assess the effectiveness of therapy; it was also justified the expediency of using ursodeoxycholic acid and alpha-lipoic acid drugs as a part of the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis.

The practical significance of the obtained results lies in the fact that the determination of the fibroblast growth factor-19 content in patients with comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis allows doctors of the practical level of health care to assess the depth of metabolic disorders and the risk of cardiovascular events developing, and the proven changes in the bile acids in the blood serum allow use these parameters when evaluation of the state of enterohepatic regulation. The developed methods for predicting disorders of the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis and a method for predicting of the development of disorders of the motor-evacuation function of the gallbladder based on the determination of the level of fibroblast growth factor-19 (below 95,25 pg/ml and 96,23 pg/ml, respectively) allows to the general practitioner, gastroenterologist and therapist to increase the level of predicting the risk of dyslipidemia and dysfunction of the gallbladder in such patients. The expediency of using ursodeoxycholic acid and alpha-lipoic acid drugs as a part of the complex therapy of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic noncalculous cholecystitis allows medical practitioners to increase the effectiveness of treatment, and the developed model of prognosis of disorders of bile acid metabolism, taking into account the amount of indicators fibroblast growth factor-19, low density lipoprotein cholesterol, total protein, gallbladder contraction index allows to predict the course of the disease and forecast the development of complications.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, chronic noncalculous cholecystitis, fibroblast-19 growth factor, bile acids, prognosis, treatment.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці**, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**:*

1.Тимошенко Г.Ю. Вплив фактору росту фібробластів 19 на стан вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутньою біліарною патологією / Г.Ю. Тимошенко // World Science. - №8 (48). – Vol.2, August 2019. – С. 45-48.

2. Тимошенко Г.Ю. Функціональний стан біліарної системи у хворих на хронічний холецистит на тлі цукрового діабету 2-го типу / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Медицина сьогодні і завтра. – 2019. – №3 (84). – С. 30-37. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, аналіз результатів та висновки, підготувала статтю до друку).*

3. Тимошенко Г.Ю. Вплив тривалості цукрового діабету 2 типу на активність фактору росту фібробластів-19 у хворих із супутньою біліарною патологією / Г.Ю. Тимошенко //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Том 5, №1 (23). – С. 219-224.

4. Тимошенко Г.Ю. Вікові особливості динаміки вмісту фактору росту фібробластів 19 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу та біліарну патологію / Г.Ю. Тимошенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Вип. 1 (155). – С. 204-207.

5. 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 / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. – №2 (112). – С. 30-36. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, клінічні дослідження, інтерпретація та аналіз отриманих даних, підготувала статтю до друку).*

6. Тимошенко Г.Ю. Динаміка клінічних симптомів й функціонального стану біліарної системи у хворих на хронічний безкам’яний холецистит на тлі цукрового діабету 2 типу під впливом комплексної терапії / Г.Ю. Тимошенко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Том 6, №1 (29). – С. 138-144.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**:*

7. Тимошенко Г.Ю. Рівень фактору росту фібробластів 19 у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутньою біліарною патологією / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Проблеми ендокринної патології: тези доповідей ІХ з’їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, 19-22 листопада, 2019. – С. 226-227. *(Здобувач здійснила відбір та обстеження тематичних хворих, провела статистичну обробку отриманих даних, оформила тези).*

8. Tymoshenko G. The level of fibroblast growth factor-19 in patients of different age with comorbid course of type 2 diabetes and biliary pathology / G. Tymoshenko // ІХ Latvian gastroenterology congress with international participation, Abstract book, Riga, 2020. – P. 26.

9. Тимошенко Г.Ю. Рівень фактору росту фібробластів 19 у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний некалькульозний холецистит в залежності від тривалості захворювання / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев’ятнадцяті Данилевські читання)», Харків, 27-28 лютого, 2020 р. – С. 167-168. *(Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, провела статистичну обробку отриманих даних, підготовка тез до друку).*

10. Тимошенко Г.Ю. Особливості функціонального стану жовчного міхура у хворих на хронічний холецистит на тлі цукрового діабету 2 типу та без нього / Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», Харків, 22 травня, 2020 р. – С. 49.

11. Tymoshenko G. Ways to optimize the treatment of biliary system disorders in patients with type 2 diabetes / G. Tymoshenko // International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientifics, Харків, 8–9 жовтня, 2020 р. – С. 90-91.

12. Тимошенко Г.Ю. Уровень фактора роста фибробластов 19 и показатели липидограммы у больных с коморбидностью сахарного диабета 2 типа и хронического холецистита и при изолированном холецистите / Г.Ю. Тимошенко // Научно-практический журнал «Терапевтический вестник Узбекистана». – 2020. - №3. - С. 116.

13. Тимошенко Г.Ю. Прогностичне значення фактору росту фібробластів 19 у розвитку біліарних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу та оптимізація лікування / Г.Ю. Тимошенко // Abstracts of V International Scientific and Practical Conference Science and education: problems, prospects and innovations, Kyoto, 4-6 february, 2021. – P. 963-968.

14. Тимошенко Г.Ю. Функціональний стан біліарної системи у хворих на хронічний некалькульозний холецистит та цукровий діабет 2 типу на тлі комплексної терапії / Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання)», Харків, 4-5 березня, 2021 р. – С. 167-168.

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

15. Tymoshenko G.Yu. Diseases of biliary system and diabetes mellitus II: accidentalcor expected comorbidity / L.V. Zhuravlyova, G.Yu.Tymoshenko // Inter collegas. – 2015. – 3 (4). – C. 333-342. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення літератури, підготовила статтю до друку).*

16. Патент «Спосіб визначення тривалості цукрового діабету 2 типу у хворих із супутньою біліарною патологією» №144594, UА, МПК G01N 33/50 (2006.01), u 2020 02952; заявл. 18.05.2020; опубл. 12.10.2020, Бюл. №19. (*Здобувач провела клінічні дослідження, здійснила аналіз отриманих даних, оформила заявку на патент).*

**ЗМІСТ**

АНОТАЦІЯ 2

ЗМІСТ 16

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 18

ВСТУП 19

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості поєднаного перебігу цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу 27

1.2. Метаболізм жовчних кислот та роль фактору росту

фібробластів-19 у хворих на цукровий діабет 2 типу та

хронічний безкам’яний холецистит 32

1.3. Способи корекції метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний безкам’яний холецистит 37

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих 41

2.2. Методи дослідження 48

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ

3.1. Функціональний стан гепатобіліарної системи та рівень жовчних кислот сироватки крові у хворих на хронічний безкам’яний

холецистит, що перебігає на тлі цукрового діабету 2 типу 52

3.2. Стан вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу 67

3.3. Роль фактору росту фібробластів-19 в розвитку та

прогресуванні хронічного безкам’яного холециститу у хворих на цукровий діабет 2 типу 74

3.4. Кореляційні зв’язки між показниками жовчних кислот, фактором росту фібробластів-19, показниками ліпідного та вуглеводного обмінів, параметрами інструментальних методів дослідження у хворих з поєднаним перебігом хронічного безм’яного холециститу та

цукрового діабету 2 типу 84

3.5. Значення фактору росту фібробластів-19 в порушенні

метаболізму жовчних кислот, вуглеводного та ліпідного обмінів

у хворих за коморбідності цукрового діабету 2 типу та

хронічного безкам’яного холециститу 95

3.6. Вплив запропонованої терапії на показники ліпідного та вуглеводного обмінів, вміст жовчних кислот та активність фактору

росту фібробластів-19 у хворих з поєднаним перебігом

цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу 110

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 121

ВИСНОВКИ 141

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 144

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 145

ДОДАТОК 163

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АЛК – альфа-ліпоєва кислота

БФДЗ - багатофракційне дуоденальне зондування

ЖК – жовчні кислоти

ЖКХ – жовчнокам’яна хвороба

ЖМ – жовчний міхур

ЗХ – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

ІР - інсулінорезистентність

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності

СРП – С-реактивний протеїн

ТГ – тригліцериди

УДХК – урсодезоксихолева кислота

ФРФ-19 – фактор росту фібробластів-19

ХБХ – хронічний безкам’яний холецистит

ХДХК - хенодезоксихолієва кислота

ХК - холієва кислота

ХС – холестерин

ЦД – цукровий діабет

CYP27A1 - стеролом-27-гідроксилазою

FGFR - рецептор фактора росту фібробластів

FXR - фарнезоїдний Х рецептор

НbА1с – глікозильований гемоглобін

НОМА – індекс інсулінорезистентності

ROC - ReceiverOperatorCharacteristic

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Розповсюдженість ЦД обумовила його соціальну значущість, а прогресування та розвиток ускладнень розглядаються з позиції медико-соціального обтяження, як за рахунок значних витрат на лікування таких хворих, так і ранньої і високої інвалідизації [1, 2, 3].

До факторів, які сприяють виникненню ЦД 2 типу, відносять: ожиріння, малорухомий спосіб життя, хронічні стреси, генетичну схильність, куріння та вживання алкоголю. Значну розповсюдженість нозології також пов’язують з переважанням населення віком понад 40 років (з цього приводу всі країни Європи розглядають як «старі», де населення понад 60 років складає більше 20%) [4].

У патогенезі ЦД 2 типу задіяні усі напрямки існування організму в умовах фізіологічної норми. Тобто формування означеного стану супроводжується змінами усіх видів обміну (вуглеводного, жирового, білкового, електролітного тощо), що забезпечує не тільки різноманітність клінічних проявів, але й сприяє ранньому формуванню ускладнень [5, 6, 7]. В такому разі, уточнення патогенетичних ланок захворювання, особливо в ситуації його перебігу в поєднанні з іншими хронічними захворюваннями внутрішніх органів, розробка адекватних схем терапії та профілактичних засобів є актуальною проблемою медицини.

Доведено, що у 75% випадків ЦД супроводжується ураженням системи органів травлення (як первинного, так і вторинного характеру), що впливає на вибір тактики лікування [6]. У хворих на ЦД нерідко виявляють діабетичні холецистопатії – ураження ЖМ та жовчовивідних шляхів [8, 9, 10]. Серед хронічних захворювань ЖМ та біліарного тракту в цілому особливо місце належить ХБХ. Перебіг захворювання пов’язують з розвитком асептичного (частіше) запалення ЖМ, що призводить до порушення травлення як збоку біліарної системи, так і негативно впливає на екзокринну функцію підшлункової залози – активація ферментів залози відбувається у дванадцятипалій кишці у присутності ЖК [11, 12].

Відомо, що однією з важливих функцій печінки є продукція ЖК - кінцевих продуктів катаболізму ХС, що вивільняються в тонкий кишечник після прийому їжі [13]. Вони є важливими фізіологічними агентами для всмоктування поживних речовин у кишечнику та виділення з жовчю ліпідів, токсичних метаболітів та ксенобіотиків. ЖК – це також сигнальні молекули та метаболічні регулятори, які активують ядерні рецептори та рецептори, повязані з білком G (G protein-coupled receptor, GPCR) для регуляції рівню печінкових ліпідів, глюкози та енергетичного обміну [14]. Перетворення ХС у кислоти має вирішальне значення для підтримки його гомеостазу та запобігання накопичення ХС, ТГ та токсичних метаболітів, а також пошкодження печінки та інших органів. При концентрації в мілімолярному діапазоні ЖК діють як детергенти, а в менших концентраціях вони є проапоптотичними, прозапальними і викликають некроз [15, 16].

На сучасному етапі привертає увагу новий клас білків, так званих ендокринних регуляторів фізіологічних функцій і геропротекторів –ФРФ. Усі 22 білка цього класу відіграють суттєву роль у нейропротекції та обміні речовин, але тільки три з них (ФРФ-19, ФРФ-21,ФРФ-23) мають ендокринні властивості [17, 18, 19]. Синтез ендокринних регуляторів класу ФРФ (ФРФ-19, ФРФ-21) відбувається у багатьох клітинах: кишківника, сітківки, ЖМ, нирок тощо. Вони приймають участь у регуляції рівня глюкози, обміні ліпідів, підтримці енергетичного гомеостазу, контролює вагу [17, 18, 20]. Показано, наявність ФРФ-19 сприяє підвищенню толерантності до глюкози та чутливості до інсуліну, контролює вагу та обміну ліпідів, в той же час негативно регулює синтез ЖК та їх секрецію [18, 21].

Тобто, визначення ролі та прогностичного значення ФРФ-19 у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ, встановлення його зв’язку з показниками вуглеводного і ліпідного обмінів, метаболізмом ЖК, розширить уявлення щодо патогенетичних ланок коморбідності нозологій та дозволить опанувати лікувальні заходи.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами***.* Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології «Особливості формування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології та шляхи їх корекції» (№ держреєстрації 0115U000993). Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук, здійснено набір хворих, проведено статистичну обробку даних та їх аналіз.

**Мета дослідження.** Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу цукрового діабету 2 типу в поєднанні з хронічним безкам’яним холециститом на підставі комплексної оцінки клініко-патогенетичних особливостей їх перебігу, рівня фактору росту фібробластів-19 та жовчних кислот у сироватці крові та оцінки ефективності терапії.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити функціональний стан гепатобіліарної системи, вміст С-реактивного протеїну та рівню жовчних кислот у сироватці крові хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу.

2. Проаналізувати показники вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на цукровий діабет 2 типу, що перебігає в поєднанні з хронічним безкам’яним холециститом.

3. Дослідити сироватковий вміст фактору росту фібробластів-19 та встановити кореляційні зв’язки між його рівнем, віком хворих, тривалістю анамнезу на діабет та функціональним станом біліарної системи при поєднаному перебігу цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу.

4. Проаналізувати характер взаємозв’язків між активністю фактору росту фібробластів-19, параметрами вуглеводного та ліпідного обмінів, сироватковим рівнем жовчних кислот у хворих з коморбідністю цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу.

5. Оцінити динаміку клінічних симптомів, параметрів вуглеводного та ліпідного обмінів, вмісту жовчних кислот, фактору росту фібробластів-19 й функціонального стану біліарної системи у хворих при поєднанні цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу під впливом комплексної терапії.

6. Розробити діагностичний алгоритм перебігу та встановити найбільш вагомі прогностичні маркери порушень гепатобіліарної системи у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний безкам’яний холецистит.

*Об'єкт дослідження:* цукровий діабет 2 типу з супутнім хронічним безкам’яним холециститом.

*Предмет дослідження:* клінічні, антропометричні, лабораторно-інструментальні показники, фактор росту фібробластів-19, жовчні кислоти, показники структурно-функціонального стану біліарного тракту, параметри вуглеводного й ліпідного обмінів, С-реактивний протеїн.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна дослідження.** Підтверджено обтяжливий впливХБХ на перебіг ЦД 2 типу. Поглиблені знання щодо ролі ФРФ-19 в якості маркера ризику розвитку порушень метаболізму ЖК у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ.

Продемонстровано роль ФРФ-19 в розвитку порушень ліпідного обміну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ.

Уперше встановлено, що активність ФРФ-19 пов’язана зі зниженням коефіцієнтів випорожнення ЖМ, індексом його скорочення разом зі збільшенням ІР у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ.

Розширено наукові дані відносно регуляції обміну ЖК у вигляді зниження сироваткових концентрацій ФРФ-19, що свідчить про розвиток ентерогепатичного дисбалансу при коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ.

Доведено прогностичну значимість змін в показниках ФРФ-19, жовчних кислот, ліпідного та вуглеводного обмінів у розвитку та прогресуванні ЦД 2 типу у хворих з ХБХ.

Встановлено існування тісного взаємозв’язку між рівнем ФРФ-19, вмістом жовчних кислот, показниками ліпідного та вуглеводного обмінів, що може бути використано при оцінці ефективності терапії.

Обґрунтовано доцільність застосування препаратів УДХК та АЛК у складі комплексного лікування хворих на ЦД 2 типу та ХБХ. Доведено їх позитивний вплив на параметри метаболізму ЖК, показники ліпідного і вуглеводного обмінів та моторно-евакуаторну функцію ЖМ.

Наукова новизна роботи підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель: «Спосіб визначення тривалості цукрового діабету 2 типу у хворих із супутньою біліарною патологією» №144594, UА, МПК G01N 33/50 (2006.01), u 2020 02952; заявлено 18.05.2020; опубліковано 12.10.2020, Бюл. №19.

**Практичне значення одержаних результатів.** Обґрунтована та верифікована доцільність визначення вмісту ФРФ-19 у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ, що дозволяє лікарям практичної ланки охорони здоров’я проводити оцінку глибини метаболічних порушень та ризику розвитку серцево-судинних подій.

Доведені зміни показників жовчних кислот у сироватці крові хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ дають змогу лікарям практичних закладів охорони здоров’я використовувати означені параметри при оцінці стану ентерогепатичної регуляції.

Розроблений спосіб прогнозування порушень ліпідного профілю у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ на підставі визначення рівню ФРФ-19 (нижче за 95,25 пг/мл) дозволяє лікарю загальної практики, гастроентерологу та терапевту підвищити рівень прогнозування ризику розвитку дисліпідемії у таких хворих.

Розроблена модель прогнозу порушень обміну ЖК з урахуванням вмісту показників ФРФ-19, ХС ЛПНЩ, загального білка та індексу скорочення ЖМ дозволяє лікарям практичної ланки охорони здоров’я прогнозувати перебіг захворювань та передбачати розвиток ускладнень.

Розроблений спосіб прогнозування розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ на підставі визначення зниження рівня індексу скорочення ЖМ та вмісту ФРФ-19 менше за 96,23 пг/мл дозволяє розглядати їх в якості предикторів означених порушень.

Результати дослідження обґрунтовують доцільність застосування препаратів УДХК та АЛК у складі комплексної терапії хворих на ЦД 2 типу та ХБХ, що дозволяє лікарям практичної ланки охорони здоров’я покращити ефективність лікування та прогнозувати перебіг цих захворювань.

Отримані результати впроваджено в діяльність закладів практичної охорони здоров'я: ендокринологічне відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», гастроентерологічне відділенням ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», терапевтичне відділення КП «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», гастроентерологічне відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», терапевтичне відділення КНП «Міська поліклініка №24» ХМР; у навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету (дисципліна «Основи внутрішньої медицини»); у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (дисципліна «Основи внутрішньої медицини»). Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача**. Здобувачем особисто визначено напрямок дослідження та розроблено його дизайн, проведено набір хворих, їх обстеження. Проаналізовано лабораторні та інструментальні результати дослідження хворих, призначено лікування. Підготовлено базу даних, проведено статистичну обробку результатів. Узагальнення отриманих даних, формулювання висновків, практичних рекомендацій проведено здобувачем самостійно. Результати впроваджено у роботу закладів охорони здоров'я та навчальний процес, підготовлено наукові праці до друку у фахових виданнях.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на IV Міжнародній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» (Миколаїв, 17-18 жовтня 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев’ятнадцяті Данилевські читання)» (Харків, 27-28 лютого 2020 р.), науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (Харків, 22 травня 2020 р.), International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientifics (Харків, 8–9 жовтня 2020 року), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання)» (Харків, 4-5 березня 2021 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 6 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (4 у моноавторстві), 1 стаття в іноземному виданні країн ЄС, 1 патент України на корисну модель, 8 тез у матеріалах наукових форумів різних рівнів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 167 сторінках друкованого машинописного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використанної літератури містить 178 джерел (36 кирилицею, 142 латиницею). Дисертацію ілюстровано 34 таблицями та 20 рисунками.

**РОЗДІЛ 1**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

**1.1. Особливості поєднаного перебігу цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу**

Розвиток сучасних наукових досліджень іде шляхом поглибленого вивчення патогенетичних ланок різних хронічних захворювань внутрішніх органів та формуванням адекватних схем терапії. Доведено, що майже не існує нозологічних форм, які перебігають ізольовано. Їх поєднання може сприяти прогресуванню захворювань, ранньому виникненню ускладнень та впливає на корекцію терапевтичних заходів. Серед нозологій, які значно розповсюджені та доволі часто поєднуються між собою, виділяють хвороби серцево-судинної системи, травного тракту та ендокринні захворювання, а саме, ЦД 2 типу [1, 2, 3, 22].

ЦД є однією з найбільш серйозних медико-соціальних проблем сучасності, що обумовлено низкою факторів, серед яких в першу чергу слід відзначити стрімке зростання поширеності захворювання, а також його ускладнень, що призводять до передчасної втрати працездатності та смертності [23, 24]. Розповсюдженість ЦД складає 6-10% серед дорослого працездатного населення і від 8,9 до 16% – серед осіб похилого віку. Тобто, на теперішній час у світі налічується понад 360 млн людей, які хворіють на ЦД. При цьому пацієнти з ЦД 2 типу становлять біля 90% усіх хворих.

За прогнозами Міжнародної діабетичної федерації (IDF) до 2030 року очікується збільшення числа хворих на цукровий діабет 2 типу до 552 млн. Відповідно до світової статистики, кожні 13-15 років кількість хворих на ЦД подвоюється. Аналогічна тенденція спостерігається й в Україні [6, 25 - 28].

До факторів, які сприяють виникненню ЦД 2 типу, відносять: ожиріння, малорухомий спосіб життя, хронічні стреси, генетичну схильність, куріння та вживання алкоголю. Значну розповсюдженість нозології також пов’язують з переважанням населення віком понад 40 років (з цього приводу всі країни Європи розглядають як «старі», де населення понад 60 років складає більше 20%) [4, 29].

В патогенезі ЦД 2 типу задіяні усі напрямки існування організму в умовах фізіологічної норми. Тобто формування означеного стану супроводжується змінами усіх видів обміну (вуглеводного, жирового, білкового, електролітного тощо), що забезпечує не тільки різноманітність клінічних проявів, але й сприяє ранньому формуванню ускладнень [5, 6, 7].

Провідну роль у розвитку ЦД 2 типу відіграє ІР, яка визначається як первинне, селективне та специфічне порушення біологічної дії інсуліну, характеризується зниженням споживання глюкози тканинами та призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії [30]. Найбільше клінічне значення має втрата чутливості до інсуліну м'язової, жирової і печінкової тканин. ІР м'язової тканини проявляється зменшенням надходження глюкози з крові в міоцити та її утилізації в м'язових клітинах, ІР жирової тканини пов’язана з тим, що вісцеральним адипоцитам характерна знижена чутливість до антиліполітичної дії інсуліну, що прозводить до накопичення гліцерину та вільних жирних кислот, які надходять до печінки, де стають основним джерелом формування атерогенних ЛПДНЩ. [31, 32, 33].

ІР тканини печінки характеризується зниженням глікогенезу, активації глікогенолізу та глюконеогенезу, при цьому відбувається гіперпродукція глюкози, у результаті чого глюкоза з печінки надходить у кров, що підсилює існуючу гіперглікемію. Активація цих процесів у печінці відбувається внаслідок відсутності їх пригнічення інсуліном [31, 34].

Довгий час ІР компенсується надлишковою продукцією інсуліну β-клітинами підшлункової залоз, а саме гіперінсулінемією, яка підтримує вуглеводний обмін у нормі. Гіперінсулінемію можна прирівняти до маркерів ІР і вважати передвісником ЦД 2 типу. Коли спостерігається ступеню ІР, β-клітини перестають справлятися з посиленням навантаження глюкозою, що призводить до поступового виснаження інсулінсекреторної здатності і клінічної маніфестації ЦД. Секреція інсуліну порушена: на початку знижена перша фаза секреції інсуліну (швидка) у відповідь на харчове навантаження, в той час як фаза базальної секреції інсуліну (друга фаза) є надмірною. Стан хронічної гіперглікемії ще більше зменшує здатність інсуліну стимулювати захват глюкози периферичними тканинами і пригнічує інсулінсекреторну функцію β-клітин. Цей взаємозв’язок реакцій отримав назву глюкозотоксичності [35 - 38].

Виникнення даної хвороби призводить до порушення дії інсуліну на пострецепторному рівні зі значним зниженням мембранної концентрації специфічних транспортерів глюкози. Дефекти інсуліну призводять до зниження експресії рецепторів інсуліну не в усіх, а тільки у тканинах-мішенях (печінка, скелетні м’язи, жирова тканина) та супроводжуються порушенням передавання сигналу після зв’язування інсуліну з рецептором. З урахуванням дії інсуліну в організмі патогенетична спрямованість захворювання визначається порушенням усіх видів обміну, тобто розвитком метаболічних зсувів [5, 38 - 41]. В такому разі виникають патофізіологічні передумови прогресування захворювання. На фоні таких змін приєднання супутньої патології може провокувати погіршення перебігу основного захворювання та сприяти формуванню ускладнень. Однією з систем організму, яка тісно пов’язана з перебігом ЦД, є гепатобіліарна.

За останні роки виявлено зростання рівня первинної захворюваності та поширення хвороб органів травлення в багатьох країнах світу. ЦД у 75% випадків супроводжується ураженням системи органів травлення: нерідко виявляють ураження ЖМ та жовчовивідних шляхів, що провокують виникнення так званих діабетичних холецистопатій [8, 9, 10, 41]. Структура біліарної патології характеризується поліморфністю патоморфологічних та клінічних проявів — від дискінетичних порушень жовчовивідних шляхів до жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) [42, 43, 44].

Все частіше в літературі зустрічаються поняття «діабетична холецистопатія», «діабетичний холецистопарез», які є одними з найпоширеніших та малосимптомних інвалідизуючих ускладнень ЦД. Зниження скоротливої активності ЖМ змінює ентерогепатичну циркуляцію ЖК, що не тільки посилює морфологічні та функціональні порушення травного каналу та печінки, але й збільшує небезпеку ризику розвитку ЖКХ [45 - 48]. В більшості випадків можна визначити етапність прогресування біліарної патології: аномалія розвитку ЖМ – біліарні дисфункції – ХБХ – біліарний сладж – ЖКХ – холецистектомія – наслідки холецистектомії (післяхолецистектомічний синдром). Кожен з етапів захворювань супроводжується різними патогенетичними станами [11, 48, 49].

При вперше виявленому ЦД у більшості випадків спостерігається біліарна дисфункція за гіперкінетично-гіпотонічною або гіпертонічно-гіперкінетичною формами ЖМ. Розвиток гіпертонічно-гіперкінетичної форми пов'язують з порушенням функціонування автономної нервової системи, яке діагностуються більш ніж у третини хворих на ЦД 2 типу. Прояви діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії спостерігаються в ранні строки розвитку ЦД та дебютують у вигляді дисфункції жовчних шляхів та зниження тонусу ЖМ [50, 51, 52]. Виникаючі унаслідок діабетичної вісцеральної нейропатії, дискінетичні порушення та збільшення вмісту ЖМ посилюють паренхіматозні зміни у печінці.

Важливими складовими ураження біліарного тракту є порушення жовчоутворюючої та жовчовидільної функції печінки, гіпотонія і гіпокінезія ЖМ, зниження концентраційної і евакуаторної його функцій, які, у свою чергу, сприяють збільшенню його об’єму й холестазу. Треба відзначити, що холестаз зустрічається більше ніж у половини осіб з ЦД, особливо при наявності ожиріння, і супроводжується розвитком ЖКХ, дискінезії жовчовивідних шляхів, ХБХ [52, 53, 54].

За рахунок порушення концентрації жовчі у ЖМ змінюються її властивості, що сприяє розвитку запального процесу у стінці ЖМ, який може мати асептичний характер. Функціональні порушення тонусу і моторної функції ЖМ призводять до тривалої затримки жовчі, зміни її фізико-хімічних властивостей та приєднання запальних процесів.Одним із факторів, який сприяє застою жовчі, розглядають ожиріння: через накопичення вісцерального шару жирової тканини відбувається підвищення внутрішньочеревного тиску і це ускладнює відтік жовчі[55 - 58].

Тобто, ЦД 2 типу часто поєднується з ХБХ, причому наявність ендокринної патології несприятливо позначається на перебігу ХБХ і навпаки, при частих загостреннях біліарної патології вище вірогідність подальшого прогресування та декомпенсації ЦД з розвитком ускладнень - холелітіазу [46, 48, 55, 59].

Холелітіаз асоціюється з такими факторами ризику, як похилий вік, жіноча стать, генетична схильність, зловживання алкоголем, висока концентрація ТГ, ХС, ЛПНЩ у плазмі крові [43, 44, 60, 61]. Також важливим чинником є високий індекс маси тіла та ожиріння: збільшення маси жиру тіла на 1 кг призводить до приросту екскреції ХС печінкою на 20 мг за добу й, відповідно, до перенасичення жовчі ХС.

Серед факторів ризику виникнення дискінезій жовчовивідних шляхів, холециститу та ЖКХ у хворих на ЦД 2 типу розглядають: спадковість, синдроми мальдигестії та мальабсорбції, ожиріння, перенесений вірусний гепатит та інфекційний мононуклеоз, сепсис, кишкові інфекції з затяжним перебігом, лямбліоз кишечника. Важливим чинником є малорухомий спосіб життя, який поєднується із неправильним харчуванням: велика кількість жирної їжі в раціоні, зловживання консервованими продуктами промислового виробництва, недостатня кількість клітковини в харчовому раціоні. Також передувати ураженню ЖМ можуть: невизначеного ґенезу, стійкий субфебрилітет (якщо виключені вогнища хронічної інфекції, туберкульоз та гельмінтоз) та гемолітична анемія. Наявність типових «міхурових симптомів» у комбінації з 3-4 факторами ризику дозволяє запідозрити холецистопатію й проводити цілеспрямований діагностичний пошук [43, 46, 52, 62, 63, 64].

Не викликає сумнівів, що поєднання захворювань ЖМ та ЦД 2 типу може сприяти поглибленню порушень білкового, ліпідного обміну та вуглеводного обмінів і впливати на механізми регуляції на клітинно-молекулярному рівні значно впливає на перебіг та прогноз обох захворювань, а розвиток ускладнень є однією з найголовніших причин інвалідизації та смертності хворих [65]. Тому необхідність ранньої діагностики, вивчення особливостей перебігу ХБХ на тлі ЦД 2 типу, розробки сучасних підходів до ведення таких хворих є актуальним питанням внутрішньої медицини.

**1.2. Метаболізм жовчних кислот та роль фактору росту фібробластів 19 у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний холецистит**

Печінка спеціалізується на виробленні ЖК — кінцевих продуктів катаболізму ХС, що вивільняються в тонкий кишечник після прийому їжі [13]. Вони є важливими фізіологічними агентами для всмоктування поживних речовин у кишечнику та виділення з жовчю ліпідів, токсичних метаболітів та ксенобіотиків. ЖК — це також сигнальні молекули та метаболічні регулятори, які активують ядерні рецептори та рецептори, пов'язані з білком G (G protein-coupled receptor, GPCR) для регуляції рівню печінкових ліпідів, глюкози та енергетичного обміну [14, 66, 67, 68]. Перетворення ХС в кислоти має вирішальне значення для підтримки його гомеостазу та запобігання накопичення ХС, ТГ та токсичних метаболітів, а також пошкодження печінки та інших органів. При концентрації в мілімолярному діапазоні ЖК діють як детергенти, а в менших концентраціях вони є проапоптотичними, прозапальними і викликають некроз [16, 68].

Існує два основних шляхи біосинтезу ЖК [69, 70]. У нейтральному (класичному) шляху модифікація стероїдного кільця передує розщепленню бічного ланцюга, тоді як під час кислого (альтернативного) шляху модифікації бічного ланцюга передують таким у стероїдного кільця [71]. Класичний шлях ініціюється холестерол-7α-гідроксилазою (CYP7A1) [72, 73, 74], єдиним ферментом, що обмежує швидкість синтезу ЖК, і синтезує дві первинні ЖК, холієву (ХК) та хенодезоксихолієву кислоту (ХДХК) [75 - 79]. Мікросомальна стерол-12α-гідроксилаза (CYP8B1) необхідна для синтезу ХК, без її участі утворюється ХДХК. Кислий шлях ініціюється стеролом-27-гідроксилазою (CYP27A1), ферментом мітохондрій цитохрому Р450, який широко розповсюджений у більшості тканин та макрофагів. Встановлено, що кислий шлях є відповідальним приблизно за 9% загального синтезу ЖК в гепатоцитах людини. Кислий шлях - кількісно важливий у синтезі ЖК у пацієнтів із захворюваннями печінки та у новонароджених [80 - 83].

Процес утворення жовчі починається в печінці з синтезу водорозчинних ЖК з нерозчинного у воді ХС. Загальний обсяг жовчі і швидкість її руху по протоках корелюють з кількістю ЖК. З ХС в печінці синтезуються ХК і ХДХК, до яких приєднуються амінокислоти таурин і гліцин, і у вигляді кон'югованих ЖК екскретуються через біліарний полюс гепатоцита і в складі з іншими компонентами у вигляді міцелярного розчину по внутрішньопечінковим жовчним протокам потрапляють в загальну печінкову протоку [84, 85, 86].Ильченко А. А.. "Желчные кислоты в норме и при патологии"

Біля половини жовчі, яка секретується натщесерце, надходить в ЖМ через міхуровий проток, тоді як друга половина тече одразу в дистальний або загальний жовчний проток. До 90% води з жовчі, яка надходить в порожнину ЖМ, всмоктується слизовою оболонкою. Виходячи з цього, міхурова жовч є концентрованим розчином ЖК [84, 86, 87].

Біологічна функція ЖК починає реалізовуватися в гепатоцитах. ЖК володіючи високими детергентними властивостями та сприяють виведенню з гепатоцита великої кількості речовин - нерозчинних у воді ліпідів. ЖК беруть активну участь у транспорті ХС та інших ліпідів жовчі в складі міцел. У протоках і порожнині ЖМ ЖК забезпечують високі бактеріостатичні і бактеріцидні властивості жовчі і запобігають розвитку бактеріальних інфекцій. У порожнині ЖМ ЖК утримують ХС у складі міцелярного розчину, що запобігає утворенню жовчних каменів [32, 84, 85, 88].

ЖК змішуються зі складовими елементами їжі у дванадцятипалій кишці, переводять в розчинний стан ХС, жирні кислоти, жиророзчинні вітаміни, сприяюють їх транспорту у водному середовищі кишечника і всмоктуванню в кишечнику. Надходячи в товстий кишечник, ЖК стимулюють секрецію води, сприяючи цим дефекації, а також запобігають розвитку патогенних бактеріальних інфекцій [54, 64, 84, 88].

В організмі в нормі загальна кількість ЖК становить 3-4 г. Враховуючи більшу потребу в кількості ЖК для нормального травлення, близько 90% ЖК в проксимальному відділі тонкої кишки всмоктується і з кров'ю воротної вени надходить до печінки, де модифікуються і використовуються в кишково-печінковому кругообігу до 10 - 12 разів на добу. Близько 10% ЖК досягають товстої кишки, де анаеробні бактерії утворюють вторинні ЖК. У кишечнику ХК перетворюється в дезоксихолеву, яка значною мірою реабсорбується і кон'югується в печінці. Кон'югати ХДХК перетворюються в товстій кишці в літохолеву кислоту, частина якої надходить в печінку і перетворюється в УДХК, кон'югується в основному з гліцином, меншою мірою - з таурином, і активно секретується в жовч [11, 50, 84, 88].

Таким чином, ЖК є фізіологічними детергентами, які забезпечують пасаж жовчі і полегшують кишкову абсорбцію і транспорт ліпідів, нутрієнтів і вітамінів. Також ЖК контролюють оптимальне співвідношення між кишковими бактеріальними комменсалами, регулюють морфофункціональні перетворення компонентів слизової оболонки кишечника. Останнім часом доведена роль ЖК як важливих системних метаболічних інтеграторів, що беруть участь в регуляції метаболізму жирів та вуглеводів [32, 85, 88].

Новітні дослідження переконливо показали, що роль ЖК не обмежується тільки участю в процесах травлення. Очевидна їх роль в різних патологічних процесах у вигляді як етіологічного фактору, так і медіаторів окремих ланок патогенезу.

Циркуляція ЖК між печінкою та кишечником відіграє центральну роль у поглинанні та розподілі поживних речовин, а також у метаболічному гомеостазі [80, 82]. Цей фізіологічний процес регулюється складною мембранною транспортною системою в печінці та кишечнику, регульованою ядерними рецепторами — фарнезоїдний рецептор X (FXR) [16, 32, 89, 90]. У печінці FXR знижує конверсію холестерину до ЖК шляхом зниження регуляції швидкості ферменту цитохрому цитохрому Р450 А1 (CYP7A1) [91 - 95]. Більше того, FXR сприяє печінковій жовчній секреції, збільшуючи експресію важливих ЖК-транспортерів [96, 97, 98].

В ентероцитах пов'язаний з ЖК FXR індукує транскрипцію ФРФ-19 — ентерокіну, що є представником сімейства ФРФ, що включає двадцять два члени, які класифікуються на шість підродин за їх структурними характеристиками та механізмами дії [99 - 103]. Крім відігравання ними ключової ролі в ембріональному розвитку, ці поліпептиди також беруть участь у різноманітних біологічних процесах, включаючи регуляцію росту клітин, диференціювання, загоєння ран, ангіогенезі та метаболізмі [104, 105].

Більшість ФРФ взаємодіють з гепариновими фрагментами і поводяться як аутокринні та паракринні фактори, проте члени підсемейства ФРФ-19 (ФРФ-19, ФРФ-21 і ФРФ-23) не мають класичного домену, що зв'язує гепарин, і на відміну від інших, виробляються довічно [106, 107]. Відсутність гепарин-зв'язуючого домену в підсімействі ФРФ-19 супроводжується низькою спорідненістю взаємодії з FGFR. Ця ситуація компенсується наявністю трансмембранного ко-рецептора Klotho, який димеризується і сприяє активації FGFR [108].

ФРФ-19, ФРФ-21 і ФРФ-23 все частіше визнаються важливими гормонами в системній регуляції обміну речовин [109 - 112]. Центральні метаболічні шляхи, контрольовані цими факторами, включають метаболізм вуглеводів, ліпідів та ЖК, а також гомеостаз вітаміну D та фосфатів [113, 114, 115]. Зміни рівнів ендокринних ФРФ були описані при різних патологічних станах, таких як ожиріння, ЦД 2 типу [116, 117], а також рак печінки, простат та захворювання кісток [118].

Головним джерелом ендокринного ФРФ-19 є клубова кишка, звідки він вивільняється до портальної систему кровообігу [113, 119, 120]. Експресія ФРФ-19 в ентероцитах стимулюється виділеними під час ентерогепатичної циркуляції ЖК через множинні сайти зв'язування FXR-рецепторів в гені ФРФ-19 [113, 121 - 124]. ФРФ-19 секретується в систему портальної циркуляції, досягає печінки та зв'язуєтся там з комплексом рецептору фактора росту фібробластів-4 (FGFR4) / β-Klotho [113, 116, 125, 126, 127]. І FGFR4, і β-Klotho мають високу експресію в гепатоцитах, де ФРФ-19 має сильний вплив на пригнічення синтезу ЖК, глюконеогенез та синтез жирних кислот, в той час як він індукує синтез білка та глікогену [116, 121, 128]. Цей механізм робить ФРФ-19 постпрандіальним гормоном, що досягає максимальної концентрації у сироватці людини приблизно через 2-3 години після їжі [113, 130, 131, 132].

Біла та бура жирова тканина також є мішенями ФРФ-19, оскільки вони мають високий вміст FGFR1 разом з β-Klotho [133, 134, 135]. Вважається, що вплив ФРФ-19 на жирову тканину має важливе значення для гомеостазу глюкози та ліпідів [124, 136]. Останні дані свідчать про глюкозознижуючий ефект ФРФ-19 через центральні нервові механізми, які потребують подальшого вивчення [113, 137]. Вражаючий нещодавній звіт показав, що довгостроковий фармакологічний вплив ФРФ-19 на зниження ваги та глікемію в основному опосередковується на рівні нервової системи [113, 138, 139, 140].

Для захисту печінки від токсичного впливу ЖК існують природні механізми на рівні молекулярних шляхів [141, 142]. Захист від цитотоксичності, опосередкованої дією жовчі, значною мірою залежить від FXR- та ФРФ-19-опосередкованого зниження регуляції CYP7A1 - ферменту, що обмежує швидкість синтезу ЖК de novo [143, 144]. Додатковий цитозахист під час регенерації та холестазу забезпечується зменшенням регуляції базолатерального залежного від натрію котранспортуючого білка (Na+-taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) та регуляцією АТФ-залежного канальцевого насосу для експорту ЖК (ATP-dependent canalicular bile salt export pump, BSEP). Третя лінія захисту встановлюється за допомогою FXR- та ФРФ-19-опосередкованої регуляції базолатеральних експортних насосів MRP3, MRP4 та OSTαβ, що опосередковують відтік ЖК з гепатоцитів, коли канальцева секреція порушена або зупинена [145, 146].

Існує модель, згідно з якою, ФРФ-19 діє не тільки безпосередньо на гепатоцити, щоб обмежити синтез ЖК de novo, але і за допомогою неклітинного автономного сигнального шляху для впливу на печінкове мікросередовище, що включає різноманітні типи клітин, включаючи імунні [147]. У холестатичній печінці, опосередкована ФРФ-19 репресія CYP7A1 обмежує накопичення ЖК, тоді як секреція інтерлейкіну-6 з печінкових імунних клітин може захищати гепатоцити від патогенів [148].

Таким чином, різна спрямованість дії ФРФ-19, його участь у формуванні ЦД 2 типу, а також синтезі ЖК, може впливати на поєднаний перебіг ЦД 2 типу та ХБХ, що сприятиме формуванню нових патогенетичних напрямків або посилювати дію вже існуючих.

**1.3.** **Способи корекції метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу**

Сьогодні лікування ХБХ здійснюється за клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на ХХ, затвердженим наказом МОЗ України від 13.06.2005 №271 [149]. Лікування ХБХ є комплексним, індивідуальним, залежним від стадії виразності патологічного процесу, порушення біохімічних, імунологічних і гормональних механізмів, а також змін фізико-хімічних та біохімічних показників жовчі, наявності інфекції.

У хронічній стадії хвороби важливе місце посідає зміна способу життя, у тому числі зниження маси тіла, дієтичні рекомендації, фізичні вправи. Дієтичні рекомендації займають важливе місце в профілактиці утворення біліарного сладжа або конкрементів у позапечінковій біліарній системі, а саме:

регулярний 4-6-кратний прийом їжі; обмеження прийому продуктів, що містять ХС і жирні кислоти (жири тваринного походження та смажені продукти, які пройшли термічну обробку понад 100 °С); повільне зниження маси тіла; при використанні низькокалорійних дієт, голодуванні, проведенні шунтуючих операцій показано додатково призначення УДХК 10-15 мг/кг/добу; додавання до раціону продуктів рослинного походження або харчових добавок, які містять харчові волокна; овочі та фрукти рекомендовано використовувати після термічної обробки (відварні, запечені); забезпечення щоденного ефективного стільця [150].

Так само терапія першої лінії ЦД 2 типу складаєтьсязі змін способу життя, що включає гіпокалорійну дієту та фізичні вправи. Мета фізичних вправ — підвищення периферичної чутливості до інсуліну, боротьба з надлишковою масою тіла та ожирінням [29, 151].

Важливе значення у лікування хворих на ЦД 2 типу займає терапія ІР, яка в першу чергу полягає у призначені метформіну, який належить до групи бігуанідів, пригнічує утворення глюкози в печінці, знижує глікемію натще, підвищує печінкову та периферичну чутливість до інсуліну, діє на інсулінові рецептори. Виходячи з цього, дія метформіну сприяє зменшенню ІР у печінці, скелетних м`язах, жировій тканині. Також метформіну властива анорексигенна дія, він сприяє зниженню маси тіла, уповільнює розвиток ЦД, та має протективний кардіоваскулярний ефект, покращує ліпідний обмін, що виявляється у зниженні рівнів вільних жирних кислот, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, підвищенні рівня ХС ЛПВЩ, пригніченні окисного стресу, покращенні релаксації судин та зниженні проліферації гладком`язових клітин [25, 29, 152].

Виходячи з наведених даних щодо ролі ЖК в патогенезі ХБХ у хворих на ЦД 2 типу, патогенетично обґрунтованим було призначення препаратів УДХК – третичної ЖК, яка утворюється під дією бактеріальних фементів з 7-кето-літохолевої кислоти, яка потрапляє в печінку з тонкої кишки [153]. Вона володіє найменшою ліпофільністю та найбільшою гідрофільністю. В загальному циркулюючому пулі ЖК на УДХК доводиться 1-3% [154].

Відомо, що тривалий пероральний прийом УДХК у дозі 10-15 мг/кг/добу призводить до зростання її вмісту в пулі ЖК до 40-90% та зниженню концентрації ендогенних ЖК [154, 155], збільшується вміст УДХК в печінковій тканині (до 30%); при цьому знижується концентрація ендогенних ЖК в плазмі крові, переважно за рахунок ХК, та підвищується загальна концентрація ЖК за рахунок УДХК (до 60%) [156]. Таким чином, УДХК є конкурентним інгібітором основних ЖК на всіх рівнях їх фізіологічної дії: молекулярному, клітинному, тканинному та системному.

Механізми дії УДХК різноманітні та широко відомі. До найбільш вивчених відносяться: холеретичний, цитопротекторний, імуномодулюючий, антиапоптичний, гіпохолестеринемічний та літолітічний механізми [157, 158, 159]. При застосуванні препаратів УДХК збільшується питома вага ЖК у жовчі, попереджається перенасичення ХС і камені розсмоктуються. УДХК не впливає на синтез ХС, але зменшує його всмоктування в кишечнику, що також є перевагою у лікуванні ЦД типу 2. Слід відзначити деякі особливості клінічної дії препарату, а саме те, що він зменшує прояви «біліарної диспепсії», знижує частоту і вираженість приступів печінкової кольки та диспепсичних явищ, що трапляються часто при постхолецистектомічному синдромі. Крім того, призначення УДХК при ЦД знижує рівень глюкози в крові за рахунок збільшення секреторних гранул у β-клітинах і, відповідно, росту продукції інсуліну [160, 161, 162]. За умови наявності ожиріння та ЦД набуває важливого значення здатність УДХК до виведення гідрофобних ЖК у кишечник, цитопротекції (завдяки вбудовування УДХК у фосфоліпідний шар клітинної мембрани) і гіпохолестеринемічного ефекту (завдяки зниженню всмоктування ХС в кишечнику, синтезу у печінці та екскреції з жовчю).

Важливим є знання ролі активації оксидативного стресу в патогенезі макро- та мікросудинної патології, нейропатії, яке доведено численними експериментальними та клінічними дослідженнями, визначає необхідність пошуку ефективних засобів, які володіють антиоксидантною активністю [163, 164]. Також оптимальним є призначення препаратів АЛК, яка являє собою дитіолову сполуку природного походження і є природним коензимом мітохондріального мультиензимного комплексу, який каталізує окисне декарбоксилювання α-кетокислот, таких як піруват і α-кетоглюторат. Основний механізм дії АЛК полягає в антиоксидантному впливі, доведеному в численних дослідженнях. Антиоксидантний ефект АЛК включає пряму дію на вільні радикали, хелатоутворюючі іони металів (заліза і міді); забезпечує постійне зменшення вмісту позаклітинного та підвищення внутрішньоклітинного цистеїну, який є складовою частиною глютатіону; дигідроліпоат викликає також зниження внутрішньоклітинної концентрації заліза, що не дозволяє йому брати участь у перекисному окисленні ліпідів; ефективно нейтралізує пероксильні та гідроксильні радикали, а також радикали кисню; змінює спектр ліпідів крові у бік ненасичених жирних кислот, попереджаючи розвиток атеросклерозу; мобілізує жир з жирового депо з подальшою його утилізацією в енергетичному обміні. Патогенетично обгрунтоване і широке використання препаратів АЛК при лікуванні ЦД та його ускладнень обумовлено енергетичними властивостями ліпоєвої кислоти, що полягають у стимуляції захвату та утилізації глюкози в м`язових тканинах незалежно від дії інсуліну, підвищенні вмісту макроергічних сполук у скелетних м`язах, підвищенні вмісту в цитоплазмі глютатіона і вітаміну С [163, 165, 166].

Таким чином, розповсюдженість ЦД 2 типу, його часте поєднання з ХБХ, потребує визначення нових можливих патогенетичних ланок їх поєднаного перебігу. Таким напрямком дослідження може бути визначення ролі ЖК та ФРФ-19, як можливих патогенетичних ланцюгів, в коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ. Окрім того, одним із напрямків даного дослідження може бути встановлення взаємозв’язків між активністю ФРФ-19, параметрами вуглеводного та ліпідного обмінів, сироватковим рівнем ЖК, що дозволить активізувати терапевтичні заходи у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ.

Результати даного дослідження наведені у наступних виданнях:

1. Tymoshenko G.Yu. Diseases of biliary system and diabetes mellitus II: accidentalcor expected comorbidity / L.V. Zhuravlyova, G.Yu. Tymoshenko // Inter collegas. – 2015. – 3 (4). – C. 333-342.

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих**

Робота є фрагментом теми НДР кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології «Особливості формування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології та шляхи їх корекції», № держреєстрації 0115U000993.

Враховуючі мету та завдання дослідження було проведене комплексне клініко-лабораторне обстеження 126 хворих, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» м. Харкова, яка є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету.

Всі хворі були розподілені на три групи: першу групу склали пацієнти з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ – 62 особи, до другої групу увійшли хворі на ізольований ЦД 2 типу – 33 особи та третя група складалась з хворих на ізольований ХБХ - 31 пацієнт.

Критеріями виключення були: наявність у хворих нейропсихічної патології, яка може вплинути на комплайенс між пацієнтом та дослідником, кардіоваскулярна патологія (хронічна серцева недостатність більше 2А стадії, гостра серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда), декомпенсований перебіг ЦД (показники глікозильованого (НbА1с) гемоглобіну перевищували 8,5%), супутня клінічно-значима патологія з боку інших органів та систем, наявність гострих та загострення хронічних запальних захворювань, онкологічна патологія, вагітність, зловживання алкоголем в анамнезі.

Робота виконана з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні; були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз ЦД встановлювали згідно класифікації порушень глікемії (ВООЗ, 1999 р.), рекомендаціям Американської діабетичної асоціації (ADA, 2016), а також уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р.) [167, 168]. Верифікація діагнозу ЦД 2 типу ґрунтувалась на визначенні показників вуглеводного обміну (використання показників короткострокового та довгострокового вуглеводних балансів – глікемічний профіль та НbА1с; обчислювався індекс ІР HOMA, що є критерієм ІР, визначався інсуліновий баланс - рівень імунореактивного інсуліну.

Діагноз «Хронічний холецистит» доводили при комплексній оцінці клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних даних, а саме, шляхом ультразвукового дослідження та дуоденального зондування з урахуванням критеріїв, представлених у клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим на хронічний холецистит (наказ МОЗ України №271 від 13.06.2005 р.). При встановленні ХБХ використовували Міжнародну класифікацію хвороб десятого перегляду (К 81.1 Хронічний безкам’яний холецистит).

До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб. Склад групи донорів був репрезентативним за віком та кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі.

З урахуванням індексу Кетле основна група пацієнтів мала наступний розподіл. Підвищена маса тіла реєструвалася у 11 випадках (17,7%); ожиріння 1 ст. було притаманне 34 особам (54,8%) та ожиріння II ст. - 17 хворим (27,4%). Серед хворих на ізольований ЦД 2 типу розподіл за ІМТ відповідав наступному: 8 (24,2%), 16 (48,5%) та 9 (27,3%) відповідно. У хворих на ХБХ були виділені 4 групи: нормальна вага – 3 хворих (9,7%) надлишкова вага – 14 (45,2%), ожирінням 1 ст.- 9 осіб (29%) та 5 пацієнтів з ожирінням 2 ст. (16,1%).

Хворі, що приймали участь в даному дослідженні, були віком від 44 до 75 років. Середній вік хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ складав 56,23±3,12 роки, при ізольованому ЦД 2 типу - 55,46±1,19 роки та на ізольований ХБХ - 52,17±2,14 роки. Тобто, всі обстежені хворі згідно класифікації ВООЗ увійшли у 2 групи: середнього (45-59 років) та похилого віку (60-74 роки). Так, хворих середнього віку в обстежених групах було 70, пацієнтів похилого віку – 56 особи.

При розподілі обстежених хворих за статтю переважали жінки, загальна кількість яких склала 74 (58,7%). Характеристика розподілу хворих за статтю та віком у клінічних групах представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих за статтю

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерії | | Хворі на ЦД 2 типу та ХБХ  n = 62 | Хворі на ізольований ЦД 2 типу  n = 33 | Хворі на ізольований ХБХ  n = 31 | Контрольна група  n = 20 |
| Чоловіки | абс. | 23 | 16 | 13 | 9 |
| % | 37,1 | 48,5 | 41,9 | 45 |
| Жінки | абс. | 39 | 17 | 18 | 11 |
| % | 62,9 | 51,5 | 58,1 | 55 |

Тривалість захворювання на ЦД 2 типу варіювала в межах від 1 до 19 років. Так, при коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ середня тривалість захворювання по групі складала 8,69 ± 0,95 років, та ізольованому ЦД 2 типу - 8,6 ± 1,15 років (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл обстежених хворих за тривалістю ЦД типу 2

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  обстежених хворих | Тривалість захворювання, роки | | | | | | | |
| 1 – 5 | | 6 – 9 | | Понад 10 | | Разом | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Хворі на ЦД 2 типу та ХБХ | 13 | 21 | 28 | 45,2 | 21 | 33,9 | 62 | 100 |
| Хворі на ізольований ЦД 2 типу | 7 | 21,2 | 16 | 48,5 | 10 | 30,3 | 33 | 100 |
| Усього | 20 | 21,1 | 44 | 46,3 | 31 | 32,6 | 95 | 100 |

Як було встановлено, найбільша кількість хворих на ЦД мала анамнез захворювання від 6 до 9 років (46,3%) та понад 10 років (32,6%).

Також серед хворих з хронічним безкам’яним холециститом переважали пацієнти з тривалістю захворювання від 1 до 9 років в обох групах (табл.2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл обстежених хворих за тривалістю анамнезу з ХБХ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  обстежених хворих | Тривалість захворювання, роки | | | | | | | |
| 1 – 5 | | 6 – 9 | | Понад 10 | | Разом | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу | 21 | 33,9 | 27 | 43,5 | 14 | 22,6 | 62 | 100 |
| Хворі на ізольований ХБХ | 12 | 36,4 | 15 | 45,5 | 6 | 18,2 | 33 | 100 |
| Усього | 33 | 34,7 | 42 | 44,2 | 20 | 21,1 | 95 | 100 |

При встановленні клінічних ознак захворювання у хворих з ХБХ та його поєднанні з ЦД 2 визначали абдомінально-больовий, диспепсичний, нейро-вегетативний та астенічний синдроми, прояви яких мали відмінності між групами (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Розповсюдженість клінічних синдромів у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ та при ізольованому ХБХ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Клінічний синдром | Хворі з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ  n = 62 | | Хворі на ізольований ХБХ  n = 31 | |
| абс. | % | абс. | % |
| Абдомінально-больовий | 45 | 72,6 | 25 | 80,6 |
| Диспептичний | 53 | 85,5 | 23 | 74,2 |
| Нейро-вегетативний | 50 | 80,6 | 15 | 48,4 |
| Астенічний | 62 | 100 | 11 | 35,5 |

Так, найбільшу різницю у частоті клінічних синдромів між групами хворих визначали при характеристиці диспепсичного, нейро-вегетативного та астенічного синдромів. Їх переважання при наявності ЦД 2 типу можна пояснити формуванням метаболічних змін та участю вегетативної нервової системи в розвитку нозології. В той же час больовий синдром рідше реєстрували при наявності ЦД 2 типу у хворих з ХБХ, що, ймовірно, є наслідком нейропатії, тобто порушення інервації внутрішніх органів. Виразний больовий синдром різноманітної локалізації взагалі не типовий при ЦД. Доволі часто больовий синдром може бути нетривалий, помірний або в якості його еквіваленту визначатися відчуття тяжкості в правому підребер’ї.

Як було встановлено, абдомінально-больовий синдром був різним за локалізацією, інтенсивністю та проявами в обох групах хворих. Домінуючими диспепсичними явищами у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ були: метеоризм, нудота, порушення випорожнення з тенденцією до закрепів та гіркота у роті. Частими проявами нейро-вегетативного та астенічного синдромів були: загальна слабкість, мерзлякуватість та емоційна лабільність (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Поширеність основних клінічних симптомів у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ та при ізольованому ХБХ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Скарги | Хворі з коморбідністю ЦД 2 типу та ХБХ  n = 62 | | Хворі на ізольований ХБХ  n = 31 | |
| Абс. | % | Абс. | % |
| Біль | 45 | 72,6 | 25 | 80,6 |
| Нудота | 51 | 82,3 | 23 | 74,2 |
| Метеоризм | 53 | 85,5 | 22 | 71,0 |
| Порушення випорожнення | 43 | 69,4 | 10 | 32,3 |
| Гіркота у роті | 37 | 59,7 | 19 | 61,3 |
| Емоційна лабільність | 49 | 79,0 | 15 | 48,4 |
| Мерзлякуватість | 52 | 83,9 | 9 | 29,0 |
| Загальна слабкість, знижена активність | 62 | 100 | 11 | 35,5 |

При співставленні частоти визначення означених симптомів слід констатувати, що приєднання ЦД оказувало негативний вплив на ряд проявів хвороби: відзначено майже двократне збільшення частоти порушень стільця і мерзлякуватості; та трьохкратне - числа осіб з загальною слабкістю та зниженням активності.

З метою встановлення порушень збоку біліарного тракту при наявності ХБХ було проведено багатофракційне дуоденальне зондування (БФДЗ) за класичною методикою. Результати даного дослідження представлені у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Результати БФДЗ у хворих з ХБХ та його коморбідності з ЦД 2 типу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фаза | Хворі на ЦД 2 типу та ХБХ | | Хворі на ХБХ | |
| Час, хвилини | Об’єм, мл | Час, хвилини | Об’єм, мл |
| I | 19,8±0,4 | 15,1±0,7 | 17,5±0,5 | 16,3±0,7 |
| II | 1,8±0,2 | - | 1,9±0,3 | - |
| III | 15,1±1,2 | 20,8±0,6 | 12,8±1,1 | 18,2±0,4 |
| IV | 94,6±1,8 | 73,8±2,3 | 71,9±1,7 | 64,7±1,3 |
| V | 56,4±1,6 | 55,3±1,6 | 45,6±1,2 | 30,3±1,4 |

При аналізі отриманих даних, можна відзначити, що III, IV, V фази БФДЗ були збільшені в обох групах, але більша тривалість усіх фаз спостерігалась у хворих основної групи, що свідчить про поглиблення дизрегуляції біліарної системи при поєднаному перебігу захворювань. В обох групах хворих переважали пацієнти з гіпокінетичним типом дискінезій та збільшенням об’єму жовчі, що свідчить про порушення жовчовиділення за гіпотонічним типом. Однак, при поєднаному перебігу захворювань виявлені зміни були більш виразними.

Крім того, оцінювали прозорість, консистенцію, питому вагу, наявність пластівців, слизу в одержуваних порціях дуоденального вмісту. При візуальному огляді жовчі у групі хворих з ЦД 2 типу та ХБХ було встановлено її інтенсивне помутніння внаслідок зміни кольору, наявності слизу і пластівців. При ізольованому ХБХ спостерігалось помутніння помірної інтенсивності з незначним вмістом слизу та пластівців.

Доведено наявність запального процесу в ЖМ, що підтверджено результатами біохімічного (збільшено вміст епітеліальних клітин, кількості лейкоцитів та кристалів холестерину) та бактеріологічного дослідження, при якому у 81,7% хворих патогенної мікрофлори виявлено не було (асептичне запалення). В той же час у 17 хворих (18,3 %) висівали кишкову паличку, стафілокок або стрептокок.

**Резюме**. Таким чином, при наявності ХБХ, діагноз якого було встановлено на попередніх етапах та підтверджено при комплексному обстеженні пацієнтів, визначали активний запальний процес в ЖМ з порушенням жовчоутворення та жовчовиділення. У хворих з ХБХ, що перебігав на тлі ЦД 2 типу, визначені особливості клінічної симптоматики та показників лабораторно-інструментального дослідження, що підтверджує негативний вплив метаболічних порушень, які виникають при ЦД. Можна припустити, що доволі часто ХБХ у хворих на ЦД 2 типу протікає атипово через невиразність больового синдрому. Однак, переважання у таких хворих диспепсичних проявів та симптомів залучення вегетативної нервової системи, може ускладнювати перебіг ЦД та утруднювати формування стадії компенсації діабету. В такому разі є доцільним проведення комплексу лабораторних та інструментальних досліджень з метою встановлення діагнозу та корекції терапії.

**2.2. Методи дослідження, що були застосовані в роботі**

Клінічне спостереження розпочинали в перші дні перебування хворих в стаціонарі, до призначення терапії. Пацієнтам проводилося повне клінічне дослідження: розпитування, збір анамнезу та огляд із застосуванням методів фізикального обстеження з метою уточнення особливостей клінічної симптоматики захворювань при поєднаному перебігу та залучення в патологічний процес інших органів та систем. Проведено ретельне обстеження з використанням загальноприйнятих клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень.

Для верифікації діагнозу «цукровий діабет» проводилося визначення стану вуглеводного обміну визначали вміст глюкози крові натще, глікемічного профілю, глікозильованого гемолобіну (HbA1c), вміст інсуліну, також розраховували індекс НОМА (Homeostasis model assessment). Глюкозу в крові визначали глюкозооксидазним методом (набір реактивів «Felisit», Україна). Для моніторингу вуглеводного обміну використовували середню амплітуду добових коливань глікемії, середній добовий вміст глюкози крові натще, середню постпрандіальну глікемію. Вимірювання глікозильованого гемоглобіну сироватки крові проводили імуноферментним методом (набір реактивів «Диабет тест», Росія). Концентрації імунореактивного інсуліну визначали твердофазним ензимозв'язаним імуносорбентним сендвіч-методом з використанням набору реактивів «DRG» (Німеччина).

Обчислювали HOMA, що є критерієм ІР, за формулою: HOMA=інсулін (мкОД/мл)×глюкоза (ммоль/л)/22,5.

Тяжкість ожиріння оцінювали згідно з критеріями International Diabetes Federation (IDF) 2005 р. на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) [27].

Вираховували ІМТ за формулою Кетлє: ІМТ = вага(кг)/ ріст (м2).

ІМТ в межах 18,5-24,9 оцінювали як нормальний, 25-29,9 - як надлишкову масу тіла, 30,0-34,9 - як ожиріння 1 ступеня, 35,0-39,9 – ожиріння 2 ступеня, більше 40,0 – ожиріння 3 ступеня.

Для визначення вмісту ЖК у сироватці крові імуноферментним методом використовували набір реактивів фірми «Dialab» (Австрія).

Рівень ФРФ-19 досліджували імуноферментним методом (набір реактивів «[BioVendor](http://www.biovendor.com/)», Чеська республіка).

Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ проводили за доплмогою імуноферментного метода (набір реактивів «Dac spectrum med», Молдова). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А.М.:

КА = (ЗХ – ЛПВЩ)/ЛПВЩ, (ммоль/л).

Рівень СРП в сироватці крові визначався латексним методом за допомогою набору “НВЛ Гранум”.

Пігментний обмін досліджували за вмістом загального білірубіну та його фракцій (кон’югованої та некон’югованої) по методу Йендрашика-Клеггорна-Грофа. Досліджувалась активність ферментів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрасферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП) за стандарними методиками.

Для визначення білкових фракцій (загальний білок, альбумін, α-1-глобуліну, α-2-глобуліну, β-глобуліну, γ-глобуліну) в сироватці крові застосовували метод електрофоретичного фракціонування.

Обстеженим хворим проводилося БФДЗ за класичною методикою з подальшим визначенням фізико-хімічних, біохімічних і бактеріологічних властивостей жовчі. БФДЗ у модифікації В.А. Максимова проводилося з використанням двоканального зонда, що запобігало змішуванню шлункового і дуоденального вмісту. У процесі дослідження здійснювалося розмежування трьох порцій дуоденального вмісту з подальшим його клініко-лабораторним і біохімічним дослідженням за Максимовим В.А. та співавт. (1997).

З метою вивчення змін моторно-евакуаторної й холесекреторної функції біліарної системи проводили двоетапне ультразвукове дослідження – холецистосонографію. Ультразвукове дослідження здійснювали на сканері «Philips HDI» в режимі реального часу. На першому етапі визначали візуальні особливості ЖМ та його вмісту, на другому - динамічні зміни з визначенням параметрів ЖМ через інтервали часу (15, 30, 45, 60 хвилин) після сніданку Бойдена (2 сирих жовтка).

Хворі отримували лікування згідно протоколу №271 від 13.06.2005 р. До складу комплексного лікування увійшли цукрознижуючі препарати, лікувальне харчування, призначення спазмолітичної та антибактеріальної терапії (за показаннями), препарат УДХК у дозі 15 мг/кг/добу 4 тижні, а також препарат АЛК 600 од в/в крапельно 10 днів з наступним пероральним прийомом протягом 12 тижнів. З метою оцінки ефективності терапії оцінено клінічні симптоми, сироватковий рівень ЖК, активність ФРФ-19, параметри вуглеводного та ліпідного обмінів, показники оглядової й динамічної холецистосонографії через 3 місяці в динаміці лікування.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм BioStat Professional 5.8.4, Statistica 6.0, «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Аналіз взаємозв’язків проведено за допомогою кореляції R Пірсона. Прогностичні властивості проаналізовано з використанням ROC - аналізу (ReceiverOperatorCharacteristic) з визначенням точки відсікання (Cut-off value) та оцінкою чутливості (Se) та специфічності (Sp). Статистичну обробку результатів для побудови моделі прогнозу проводили з використанням програмного пакету SPSS 19 для Windows.

**РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**3.1 Функціональний стан гепатобіліарної системи та рівень жовчних кислот сироватки крові у хворих на хронічний безкам’яний холецистит, що перебігає на тлі цукрового діабету 2 типу**

З метою встановлення змін в гепатобіліарній системі проведено вивчення біохімічних показників та параметрів інструментальних досліджень. Так, функціональний стан системи оцінювали шляхом вивчення вмісту показників гепатоіндикаторів, а саме, трансаміназ сироватки крові, ГГТП, показників ЛФ, білірубіну та його фракцій. Так, вміст показників трансаміназ сироватки крові не мав вірогідних відмінностей в жодній із досліджених групах хворих (рис. 3.1.1).

Рис.3.1.1. Гістограма показників трансамінази (АСТ та АЛТ) сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу, ХБХ та при коморбідності нозологій (ммоль/л).

Визначені аналогічні зміни в усіх пацієнтів, ймовірно, є наслідком «незацікавленості» печінки при наявності метаболічних зсувів, які, перш за все, є характерними для розвитку стеатогепатиту у хворих на ЦД 2 типу, що перебігає на тлі ожиріння. В нашому випадку наявність надлишкової ваги та ожиріння 1 ст. супроводжувалося помірним збільшенням меж печінки (до 1-2 см), однак це не призводило до її ушкодження.

При визначенні інших показників індикаторів печінки також не було встановлено їх вірогідних змін (табл.3.1.1).

Таблиця 3.1.1

Показники індикаторів стану печінки за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ, при ізольованому ЦД 2 типу та при ізольованому ХБХ, M±m

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник,  одиниця вимірювання | Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу  n = 62 | Хворі на ізольований ЦД 2 типу  n = 33 | Хворі на ізольований ХБХ  n = 31 | Контрольна група  n = 20 |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| АСТ, ммоль/л | 0,46±0,07 | 0,45±0,09  р1та2>0,05 | 0,47±0,05  р1та3>0,05 | 0,41±0,03  р1та4>0,05  р2та4>0,05  р3та4>0,05 |
| АЛТ, ммоль/л | 0,54±0,13 | 0,52±0,15  р1та2>0,05 | 0,56±0,11  р1та3>0,05 | 0,48±0,03  р1та4>0,05  р2та4>0,05  р3та4>0,05 |
| ЛФ, ммоль/л | 1,60±0,22 | 1,62±0,15  р1та2>0,05 | 1,58±0,21  р1та3>0,05 | 1,82±0,19  р1та4>0,05  р2та4>0,05  р3та4>0,05 |
| ГГТП, ммоль/л | 3,71±0,26 | 3,59±0,22  р1та2>0,05 | 3,47±0,31  р1та3>0,05 | 3,5±0,08  р1та4>0,05  р2та4>0,05  р3та4>0,05 |
|  |  |  |  |  |
| *Продовження таблиці 3.1.1* | | | | |
| Білірубін загальний, мкмоль/л | 11,76±0,35 | 10,81±0,26  р1та2>0,05 | 11,04±0,32  р1та3>0,05 | 10,5±0,49  р1та4>0,05  р2та4>0,05  р3та4>0,05 |
| Білірубін кон’югований, мкмоль/л | 3,21±0,23 | 3,19±0,18  р1та2>0,05 | 3,37±0,26  р1та3>0,05 | 3,35±0,15  р1та4>0,05  р2та4>0,05  р3та4>0,05 |

Тобто, як ізольований перебіг ХБХ та ЦД 2 типу, так і поєднання цих захворювань, не впливало на показники гепатоіндикаторів. Але можна припустити, що при збільшенні ІМТ на тлі метаболічних зсувів, які є фоном перебігу ЦД, можна очікувати розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки зі змінами показників індикаторів печінки.

Досліджено вміст показників білкового спектру крові у хворих, що були залучені до роботи. При співставленні вмісту загального білку сироватки крові з показниками контролю, а також між групами, відмінностей виявлено не було (р>0,05) - рис.3.1.2.

Рис.3.1.2. Показник загального білку сироватки крові у хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ХБХ та при ізольованому перебізі означених хвороб

Аналіз сироваткових рівнів альбуміну у групах хворих виявив, що при наявності ЦД 2 типу в разі ізольованого перебігу або при поєднанні з ХБХ, менш високе його значення, ніж в групі контролю (р<0,05). Рівень альбуміну сироватки крові у хворих на ізольований ХБХ дорівнював такому у осіб контрольної групи (р>0,05) – табл.3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Показники білкових фракцій сироватки крові у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу, при ізольованому ЦД 2 типу та ізольованому ХБХ (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник,  одиниця вимірювання | Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу  n = 62 | Хворі на ізольований ЦД 2 типу  n = 33 | Хворі на ізольований ХБХ  n = 31 | Контрольна група  n = 20 |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
|  |  |  |  |  |
| *Продовження таблиці 3.1.2* | | | | |
| Загальний білок,  г/л | 70,44±3,16 | 71,82±3,05  р1та2>0,05 | 72,36±3,1  р1та3>0,05 | 69,12±4,63  р1та4>0,05  р2та4>0,05  р3та4>0,05 |
| Альбумін,  % | 42,6±0,39 | 43,1±0,41  р1та2>0,05 | 55,7±0,36  р1та3<0,05 | 56,2±0,57  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4>0,05 |
| α1-глобулін, % | 10,95±0,87 | 10,16±0,79  р1та2>0,05 | 9,01±0,92  р1та3<0,05 | 7,37±0,96  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4<0,05 |
| α2-глобулін, % | 10,1±0,75 | 10,06±0,68  р1та2>0,05 | 9,71±0,74  р1та3>0,05 | 8,94±0,82  р1та4>0,05  р2та4>0,05  р3та4>0,05 |
| β-глобулін,  % | 15,44±0,41 | 14,02±0,61  р1та2>0,05 | 14,1±0,58  р1та3>0,05 | 11,97±0,38  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4<0,05 |
| γ-глобулін,  % | 21,01±0,42 | 19,5±0,47  р1та2>0,05 | 20,3±0,27  р1та3>0,05 | 14,99±0,33  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4<0,05 |

Так, рівень α1-глобулін перевищував показники контролю як у хворих з коморбідністю ХБХ та ЦД 2 типу, так і при ізольованому перебігу ЦД 2 типу та ХБХ. Значення α2-глобуліну у осіб, що були обстежені, відповідав такому контрольної групи (р>0,05). Встановлено вірогідне збільшення рівнів β-глобуліну й γ-глобуліну в осіб всіх досліджених груп при зіставленні з показниками контролю. Означені зміни в показниках білкових фракцій є результатом загострення ХБХ (α1-глобулін) на тлі хронічного перебігу захворювань (β-глобуліну й γ-глобуліну).

Тобто можна припустити, що поєднання ХБХ та ЦД 2 типу може супроводжуватися запальними змінами у ЖМ (латентний або наявний запальний процес), що призведе до підвищення вмісту показників запальної реакції. З цією метою проведено вивчення вмісту СРП – маркеру запалення (рис.3.1.3).

Рис.3.1.3. Активність СРП при поєднаному перебізі ХБХ та ЦД 2 типу в порівнянні з його активністю у хворих на ізольовані захворювання (ммоль/л).

Так, показано, що коморбідність ЦД 2 типу та ХБХ супроводжувалася активацією медіатора запалення СРП, що дає змогу стверджувати про наявність запального процесу, ймовірніше, у ЖМ. При ізольованому ЦД 2 типу та ізольованому ХБХ також встановлено вірогідне збільшення СРП проти групи контролю (р<0,05), що не виключає наявність запального процесу при ізольованому ХБХ, а в разі ЦД 2 типу – залучення імунної системи до патології.

З метою визначення змін в біліарній системі проведено холецистосонографію, що дозволило встановити наступні зміни в ЖМ. Так, при оцінці форми ЖМ у осіб контрольної групи визначено превалювання грушоподібної конфігурації без ознак деформації, з гомогенним вмістом, без потовщення стінок або збільшення його розміру.

У хворих з ХБХ та ЦД 2 типу, а також у хворих на ізольований ХБХ переважали пацієнти з циліндричною формою міхура, які мали потовщення його стінок, на відміну від осіб контрольної групи (табл. 3.1.3).

Таблиця 3.1.3

Показники холецистосонографії (оглядовий етап) у обстежених пацієнтів

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу  n = 62 | Хворі з ізольованим ХБХ  n = 31 | Хворі з ізольованим ЦД 2 типу  n = 33 | Контрольна група  n = 20 |
|  | % | % | % | % |
| Форма ЖМ:  -грушоподібна  -овальна  -циліндрична | -  19,4%  80,6% | 0,3%  28,7%  71% | 20%  60,5%  19,5% | 65%  30%  5% |
| Деформація контуру ЖМ | 85% | 77,4% | 30,4% | - |
| Септальні перетинки | 88,7% | 67,7% | - | - |
| Потовщення стінок ЖМ>2 мм | 100% | 100% | - | - |
|  |  |  |  |  |
| *Продовження таблиці 3.1.4* | | | | |
| Позитивний ультразвуковий симптом Мерфі | 77,4% | 100% | - | - |
| Збільшення розмірів ЖМ | 100% | 64,5% | 55% | - |

Крім того, більше ніж у 3/4 пацієнтів цих груп була наявна деформація контурів ЖМ, спостерігалися септальні перетинки, а також негомогенний вміст у порожнині ЖМ. Майже у половини хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ, а також у 1/5 хворих на ізольований ХБХ знайдено сладж-феномен (табл. 3.1.4.).

У хворих з ізольованим ЦД 2 типу переважну більшість складали особи з грушоподібною та овальною формою ЖМ, проте знайдено, що 1/5 хворих цієї групи мали циліндричну форму ЖМ. Крім того, у третини хворих з ізольованим ЦД 2 типу знайдено деформацію контурів ЖМ.

Хоча за даними оглядової холецистосонограії у хворих на ізольований ЦД 2 типу не було виявлено септальних перетинок чи потовщення стінок ЖМ, привертає увагу той факт, що більше половини хворих мали негомогенний вміст ЖМ (табл. 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Вміст ЖМ за даними холецистосонографії у обстежених пацієнтів

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Вміст жовчного  міхура | Хворі на ХБХ+ЦД 2 типу | Хворі на ХБХ | Хворі на ЦД 2 типу | Контрольна  група |
| гомогенний | 19,4% | 32,3% | 40,3% | 100% |
| негомогенний | 72,6% | 67,7% | 59,7% | - |
| сладж-феномен | 38,7% | 19,4% | - | - |

Подібні зміни отримано щодо розмірів ЖМ, адже у хворих з ізольованим ЦД 2 типу більше половини хворих мали збільшені розміри ЖМ.

Виявлені зміни ЖМ (потовщення стінок) у хворих з ізольованим ХБХ та при поєднаному перебігу ХБХ з ЦД 2 типу, на нашу думку, були результатом хронічного запального процесу та доводили розвиток сполученої тканини внаслідок запалення. Означене припущення було підтверджено деформацією органу, розвитком септальних перетинок та змінами вмісту його порожнини.

У 1/5 хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ, а також у третини хворих на ізольований ХБХ вміст ЖМ був гомогенним. Позитивний ультразвуковий симптом Мерфі виявлено у всіх хворих з ізольованим ХБХ. У хворих на ізольований ЦД 2 типу осіб з позитивним ультразвуковим симптомом Мерфі виявлено не було. Істотно менша кількість осіб з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ порівняно з особами з ізольованим ХБХ мала позитивний ультразвуковий симптом Мерфі, що, на нашу думку, може бути пов’язано з розвитком діабетичної автономної нейропатії.

Тобто, у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ спостерігаються більш виразні зміни параметрів оглядової холецистографії, для яких було характерним: зростання відсотка пацієнтів зі збільшенням розмірів ЖМ, двократним збільшенням пацієнтів зі сладж-феноменом, а також зменшенням відсотку осіб з позитивним ультразвуковим симптомом Мерфі, що може ускладнювати своєчасну діагностику уражень біліарної системи при ЦД.

Під час другого етапу дослідження проводили вивчення параметрів стану ЖМ протягом динамічної холецистографії (табл. 3.1.5).

Таблиця 3.1.5

Параметри ЖМ при динамічній холецистосонографії у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ, ізольованому ХБХ та ізольованому ХБХ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниця вимірювання | Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу  n = 62 | Хворі на ізольований ХБХ  n = 31 | Хворі на ізольований ЦД 2 типу  n =33 | | Контрольна група  n = 20 |
|  | 1 | 2 | 3 | | 4 |
| Час латентного періоду, хвилини | 29,7±0,4 | 27,3±0,3  р1та2>0,05 | 20,6±0,57  р1та3<0,05 | | 12,3±0,48  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4<0,05 |
| Об’єм ЖМ початковий (V0), см3 | 82,6±1,3 | 71,5±1,12  р1та2<0,05 | 30,5±2,3  р1та3<0,05 | | 26,4±2,1  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4=0,05 |
| Коефіцієнт випорожнення ЖМ  -на 15 хв (%)  -на 30 хв (%)  -на 45 хв (%)  -на 60 хв (%) | 0  2,4±0,8  8,5±0,3  18,1±0,2 | 0  р1та2>0,05  0,8±0,2  р1та2<0,05  21,3±0,5  р1та2<0,05  26,1±0,4  р1та2<0,05 | 0  р1та3>0,05  5,11±0,8  р1та3<0,05  29,12±0,5  р1та3<0,05  30,42±0,7  р1та3<0,05 | | 35,7±1,2  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4<0,05  50,1±2,1  р1та3<0,05  р2та3<0,05  р3та4<0,05  60,6±2,4  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4<0,05  68,4±2,5  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4<0,05 |
| Об’єм ЖМ кінцевий, см3 | 67,1±0,7 | 51,4±1,2  р1та2<0,05 | 22,51±0,6  р1та3<0,05 | 8,3±0,9  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4<0,05 | |
| Індекс скорочення  V max/ V min | 1,22±0,2 | 1,38±0,2  р1та2<0,05 | 1,42±0,8  р1та3<0,05 | 3,2±0,4  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4<0,05 | |

Виявлено зростання часу латентного періоду, а також початкового об’єму ЖМ у хворих з коморбідністю ЦД 2 типу та ХБХ і ізольованим ХБХ при порівнянні з контрольною групою. У хворих з ізольованим ЦД 2 типу час латентного періоду істотно перевищував такий у осіб контрольної групи, але був нижче порівняно з хворими, що мали коморбідність захворювань. Побідні відмінності були характерні й при співставленні часу латентного періоду хворих з ізольованим ХБХ та поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу. Зіставлення початкового об’єму ЖМ у хворих з ізольованим ЦД 2 типу та групою контролю показало, що знайдено тенденцію до зростання рівня даного показника при ЦД, яка не досягала рівня достовірності (р=0,05).

Коефіцієнт випорожнення ЖМ у групі контролю вірогідно перевищував такий у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ, а також з ізольованим ХБХ чи ізольованим ЦД 2 типу на будь-якому інтервалі часу проведення динамічної холецистографії (15, 30, 45 та 60 хвилин). Привертає увагу той факт, що коефіцієнт випорожнення ЖМ у групі з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу був нижче при порівнянні як з хворими з ізольованим ХБХ, так із ізольованим ЦД 2 типу на 30, 45 та 60 хвилині. Крім того, знайдено достовірно більший кінцевий об’єм ЖМ у хворих основної групи при співставленні з пацієнтами на ізольований ХБХ або ізольований ЦД 2 типу. Причому кінцевий об’єм ЖМ у хворих з ХБХ та ЦД 2 типу мав достовірно більший об’єм порівняно з даним показником у групах хворих з ізольованим перебігом хвороб.

Проведено оцінку індексу скорочення V max/ V min в групах хворих, що дозволило виявити відмінності у даному показнику по відношенню до контролю - достовірне зниження означеного параметру, виразність якого більшою мірою була притаманна хворим з поєднанням ЦД 2 типу та ХБХ.

Зіставлення параметрів динамічної холецистосонографії у хворих на ХБХ згідно наявності супутньої нозології ЦД 2 типу дозволило встановити присутність різниць. Наявність ЦД 2 типу спричиняла негативний вплив на об’єм та індекс скорочення ЖМ: визначено достовірне збільшення як початкового, так і кінцевого об’ємів міхура, а також зниження рівня індексу скорочення. Крім того, у хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ХБХ встановлено зниження коефіцієнту випорожнення ЖМ на 30, 45 та 60 хвилинах динамічної холецистосонографії (р<0,05).

Тобто, перебіг ХБХ супроводжувався змінами параметрів ЖМ через зростання його розмірів, характеризувався негомогенним вмістом порожнини міхура і, як наслідок, розвитком сладж-синдрому. Одночасно спостерігали збільшення початкового та кінцевого об’ємів ЖМ, коефіцієнтів його випорожнення, а також зниження індексу скорочення ЖМ. Наведені результати свідчили про наявність запального процесу в міхурі, який супроводжувався розвитком порушень моторно-евакуаторної й холесекреторної функції органу.

Привертають увагу результати порушень стану біліарної системи у хворих з ізольованим ЦД 2 типу. Так, за рахунок збільшення розмірів ЖМ, зниження коефіцієнтів випорожнення і індексу скорочення, при відсутності яскравої клінічної симптоматики з боку біліарного тракту, мова може іти про прогресування порушень шлунково-кишкового тракту (підшлункової залози, дванадцятипалої кишки) та формування ускладнень.

Приєднання ЦД 2 типу до ХБХ спричиняло негативний вплив на функціональний стан біліарної системи. Так, відбувалася дилатації ЖМ разом зі зниженням його скоротливої функції, що сприяло порушенню фізико-хімічних властивостей жовчі, наслідком яких було формування сладж-феномену, частота якого двократно перевищувала таку у хворих з ізольованим ХБХ. За коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ відбувалося зменшення відсотку хворих з позитивним ультразвуковим симптомом Мерфі, що, ймовірно, було обумовлено розвитком автономної нейропатії.

Таким чином, визначені особливості перебігу ХБХ у пацієнтів з ЦД 2 типу можуть сприяти формуванню атипової клінічної картини й ускладнювати своєчасну діагностику ураження біліарного тракту, а відтак потребують використання додаткових методів діагностики і віддалюють початок комплексних лікувально-профілактичних заходів.

З метою визначення впливу ЖК на патогенетичні ланки поєднаного перебігу ХБХ та ЦД 2 типу проведено визначення означеного показника у сироватці крові хворих з ХБХ, ЦД 2 типу та при їх коморбідності.

Проведене дослідження показало, що у хворих з поєднанням ХБХ та ЦД 2 типу відбувається зростання рівня ЖК у 4,8 разів (2,57±0,12 ммоль/л), при ізольованому ЦД 2 типу у 3,7 разів (1,98±0,18 ммоль/л) та при ізольованому ХБХ у 2,6 рази (1,41±0,38 ммоль/л) при співставленні даного показника з контрольною групою (0,54±0,11 ммоль/л) (р<0,05) – рис. 3.1.4.

Рис. 3.1.4. Рівень ЖК у сироватці крові хворих на ХБХ та ЦД 2 типу, при ізольованому ЦД 2 типу та ізольованому ХБХ.

Тобто, у всіх обстежених хворих відбувається вірогідне підвищення вмісту ЖК з найбільшою виразністю змін при коморбідності захворювань. При цьому у осіб основної групи даний показник у 1,3 рази перевищував його рівень у пацієнтів з одноосібним перебігом ЦД 2 типу, так і в 1,82 рази у осіб з ізольованим ХБХ. Зростання активності ЖК у даних груп хворих можна розглядати в якості показника порушення ентерогепатичної регуляції, пов’язаної з ефектами ФРФ-19.

**Резюме.** У хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу, ізольованим ЦД 2 типу та ізольованим ХБХ спостерігається зростання рівнів α2-, β- та γ-глобулінів разом із збільшенням значень параметрів імунозапалення (СРП), що максимально проявляється у хворих основної групи, підтверджує наявність хронічного запального процесу.

Перебіг ізольованого ХБХ, ізольованого ЦД 2 типу супроводжується порушенням моторно-евакуаторної функції ЖМ, що проявляється зростанням часу латентного періоду, об’єму порожнини ЖМ, коефіцієнтів випорожнення в динаміці та зниження індексу скорочення ЖМ.

При наявності ЦД 2 типу може формуватися атиповий перебіг ХБХ, якому притаманні моторно-евакуаторні порушення та фізико-хімічні зміни жовчі, виразність яких перевищує такі при ізольованому ХБХ.

Особливості перебігу ХБХ у хворих на ЦД 2 типу, а також ізольованого ХБХ проявляються маловиразною клінічною симптоматикою з боку біліарної системи та виразними змінами на обох етапах проведення холецистосонографії, що може бути результатом розвитку автономної нейропатії.

У хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу, ізольований ЦД 2 типу та ізольований ХБХ спостерігається зростання рівнів ЖК разом із збільшенням значень параметрів імунозапалення, що максимально проявляється за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу.

Результати, що висвітлені у даній главі, представлені в наступних виданнях:

1. Тимошенко Г.Ю. Функціональний стан біліарної системи у хворих на хронічний холецистит на тлі цукрового діабету 2-го типу / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Медицина сьогодні і завтра. – 2019. – №3 (84). – С. 30-37.

2. Тимошенко Г.Ю. Динаміка клінічних симптомів й функціонального стану біліарної системи у хворих на хронічний безкам’яний холецистит на тлі цукрового діабету 2 типу під впливом комплексної терапії / Г.Ю. Тимошенко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Том 6, №1 (29). – С. 138-144.

3. Тимошенко Г.Ю. Особливості функціонального стану жовчного міхура у хворих на хронічний холецистит на тлі цукрового діабету 2 типу та без нього / Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», Харків, 22 травня, 2020 р. – С. 49.

4. Tymoshenko G. Ways to optimize the treatment of biliary system disorders in patients with type 2 diabetes / G. Tymoshenko // International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientifics, Харків, 8–9 жовтня, 2020 р. – С. 90-91.

5. Тимошенко Г.Ю. Функціональний стан біліарної системи у хворих на хронічний некалькульозний холецистит та цукровий діабет 2 типу на тлі комплексної терапії / Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання)», Харків, 4-5 березня, 2021 р. – С. 167-168.

**3.2 Стан вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу**

Проведено зіставлення параметрів вуглеводного обміну у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу, на ізольований перебіг ЦД 2 типу та пацієнтами контрольної групи. Так, у осіб основної групи встановлено зростання рівня інсуліну у 4,2 рази, концентрації глюкози крові - у 1,7 рази, глікозильованого гемоглобіну – в 1,6 разів та індексу НОМА у 18 разів порівняно з особами контрольної групи. Подібні відмінності були встановлені при порівнянні показників вуглеводного обміну у хворих на ізольований ЦД 2 типу та групою контролю: концентрація глюкози збільшувалася у 1,6 рази, інсуліну - у 4,1 рази, індексу НОМА – у 16,3 разів й глікозильованого гемоглобіну – у 1,5 разів за наявності метаболічних порушень (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Параметри вуглеводного обміну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ та групах співставлення (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Хворі за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу  n=62 | Хворі з ізольованим ЦД 2 типу  n=33 | Хворі з ізольованим ХБХ  n=31 | Група контролю  n=20 |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Інсулін, мкОд/мл | 26,73 ± 2,59 | 25,98 ± 2,36  р1та2>0,05 | 5,94 ± 1,76  р1та3<0,01 | 6,31±1,27  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4>0,05 |
| Глюкоза, ммоль/л | 7,36 ± 0,92 | 7,14 ± 1,12  р1та2>0,05 | 4,51 ± 0,38  р1та3<0,01 | 4,38±0,85  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4>0,05 |
| Індекс НОМА | 11,52 ± 0,94 | 10,44 ± 0,83  р1та2>0,05 | 0,67 ± 0,044  р1та3<0,01 | 0,64±0,11  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4>0,05 |
| Глікозильований гемоглобін | 7,61±0,28 | 7,54±0,18  р1та2>0,05 | 4,92±0,15  р1та3<0,05 | 4,88±0,12  р1та4<0,05  р2та4<0,05  р3та4>0,05 |

Порівняння параметрів вуглеводного обміну у хворих з ізольованим ХБХ та групою контролю вірогідних відмінностей не виявило. Однак слід зазначити, що приєднання ЦД 2 типу до ХБХ суттєво впливало на показники вуглеводного обміну. Так, вміст інсуліну в осіб основної групи достовірно перевищував (у 4,5рази, р<0,01) такий у хворих з ізольованим ХБХ. Подібні відмінності знайдено за рівнем глікозильованого гемоглобіну – був нижчим за основну групу у 1,5 разів (р<0,01). Дослідження концентрації глюкози виявило вірогідні відмінності у вигляді зростання даного параметра у 1,6 рази у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ при зіставленні з хворими, що мали ізольований ХБХ. Що стосується індексу НОМА, знайдено відмінності у вигляді збільшення рівня даного показника у хворих з ЦД 2 типу та ХБХ - у 17,2 рази (р<0,01).

При порівнянні показників вуглеводного обміну у хворих основної групи та пацієнтів з ізольованим ЦД 2 типу достовірних різниць за рівнем глюкози крові, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну та індексу НОМА виявлено не було (р>0,05).

Таким чином, проведене дослідження виявило зміни параметрів вуглеводного обміну у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ та у осіб з ізольованим ЦД 2 типу у вигляді гіперглікемії, гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, визначеною за допомогою індексу НОМА, що відображає наявність характерних для ЦД 2 типу метаболічних порушень.

При визначенні вмісту показників ліпідного обміну були встановлені відмінності при зіставленні результатів у хворих всіх груп з показниками пацієнтів контролю (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Показники ліпідного обміну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ і групами порівняння (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Хворі за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу  n=62 | Хворі з ізольованим ЦД 2 типу  n=33 | Хворі з ізольованим ХБХ  n=31 | Група контролю  n=20 |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Продовження таблиці 3.2.2* | | | | |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 8,21±0,42 | 6,35±0,24  р1та2<0,05 | 5,62±0,31  р1та3<0,05 | 4,21±0,18  р1та4<0,01  р2та4<0,05  р3та4<0,05 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 3,32±0,15 | 1,99±0,11 р1та2<0,05 | 1,47±0,14  р1та3<0,05 | 1,28±0,11  р1та4<0,01  р2та4<0,05  р3та4<0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,59±0,1 | 1,51±0,14  р1та2<0,05 | 1,42±0,12  р1та3<0,05 | 1,69±0,12  р1та4<0,01  р2та4<0,05  р3та4<0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,57±0,14 | 3,89±0,12 р1та2<0,05 | 3,52±0,09  р1та3<0,05 | 2,73±0,12  р1та4<0,01  р2та4<0,05  р3та4<0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,81±0,11 | 0,72±0,03  р1та2>0,05 | 0,54±0,05  р1та3<0,05 | 0,36±0,02  р1та4<0,01  р2та4<0,05  р3та4<0,05 |
| КА | 5,72±0,18 | 3,26±0,11  р1та2<0,05 | 2,96±0,06  р1та3<0,05 | 2,91±0,04  р1та4<0,01  р2та4<0,05  Р3та4>0,05 |

Виявлено, що у хворих основної групи рівень ЗХ був вище, ніж у осіб групи контролю на 95% (р<0,01). Подібні зміни отримано за показниками триглицеридів та ХС ЛПНЩ, рівні яких у хворих при ЦД 2 типу та ХБХ перевищували такі у осіб контрольної групи в 2,6 рази і на 67,4% відповідно (р<0,01). Зіставлення рівнів ХС ЛПВЩ у хворих за коморбідності ЦД 2 типу й ХБХ з групою контролю показало зменшення рівня даного показника у хворих основної групи в 2,9 рази (р<0,01). Рівні ХС ЛПДНЩ та коефіцієнт атерогенності достовірно перевищували такі у осіб контрольної групи у 2,25 та 1,97 рази відповідно (р<0,01).

Порівняння показників ліпідограми у хворих з ізольованим ЦД 2 типу та групою контролю дозволило визначити збільшення рівня загального холестерину у 1,5 рази та концентрації тригліцеридів майже у 1,6 рази (р<0,05). Вміст ХС ЛПВЩ в порівнянні з аналогічним показником контролю вірогідно зменшувався, проти ХС ЛПНЩ, показник якого достовірно збільшувався (р<0,05). Одночасно встановлено дворазове збільшення показника ХС ЛПДНЩ, ніж у осіб контрольною групи (р<0,05). Подібні різниці відмічено за параметрами КА, рівень якого у хворих з ізольованим ЦД 2 типу вірогідно перевищував такий у групі контролю (р<0,05).

При одноосібному перебізі ХБХ рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ й тригліцеридів перевищували такі значення у осіб контрольної групи на 33,5%, 28,9% та 14,8% відповідно (р<0,05); та показник ХС ЛПВЩ був нижче на 19% (р<0,05). Також встановлено зростання вмісту ХС ЛПДНЩ на 50% (р<0,05). Порівняння рівнів КА у хворих з ізольованим ХБХ та у групі контролю достовірних різниць не виявило (р>0,05).

Співставлення параметрів ліпідограми у хворих з ХБХ згідно наявності або відсутності ЦД 2 типу показало, що рівні ЗХ, ТГ й ХС ЛПНЩ були вищі у осіб основної групи на 46,1%, в 2,26 рази і на 29,8% відповідно (р<0,05). Концентрація ХС ЛПВЩ була вірогідно нижче при поєднаному перебігу захворювань при зіставленні з хворими, що мали ізольований ХБХ (р<0,05).

Аналіз відмінностей показників ліпідограми у хворих основної групи порівняно з ізольованим ЦД 2 типу виявив відмінності у вигляді достовірного зростання рівнів загального холестерину, ХС ЛПНЩ на 29,3% та 17,5% відповідно (р<0,05). Концентрація ХС ЛПВЩ знижувалась вірогідно у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ порівняно з хворими, що мали ізольований ЦД 2 типу.

Рівень КА у осіб основної групи достовірно перевищував аналогічний показник у хворих на ізольований ЦД 2 типу та ізольований ХБХ у 1,75 та 1,9 рази відповідно (р<0,05). Подібні відмінності знайдено за рівнем тригліцеридів, концентрація яких у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу вірогідно перевищувала такі у хворих з ізольованими ЦД 2 типу та ХБХ у 1,7 та 2,3 рази відповідно (р<0,05). Вміст ХС ЛПДНЩ збільшувався в 1,5 рази у хворих з поєднанням ХБХ та ЦД 2 типу при зіставленні з пацієнтами на ХБХ, та не мав різниці при порівнянні з особами на ЦД 2 типу (р>0,05).

Зростання рівнів ЗХ, ТГ як факторів ризику розвитку жовчних конкрементів при низькому значенні ЛПВЩ-ліпід-транспортеру сироватки крові й жовчі, яке спостерігається не тільки за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу, а й на етапі ізольованого ХБХ та ізольованого ЦД 2 типу, – може свідчити про зростання ризику літогенезу жовчного міхура у хворих з ЦД 2 типу й патологією біліарного тракту [169, 170].

Таким чином, проведене дослідження визначило, що в усіх обстежених хворих спостерігалися зсуви показників ліпідного профілю, які мали найбільш виразні зміни при поєднанні ЦД 2 типу та ХБХ.

**Резюме**. У хворих з ізольованим ХБХ, ЦД 2 типу та поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу спостерігаються зміни в показниках ліпідного обміну, що доводить участь означених складових у розвитку атеросклеротичних змін.

При перебігу означених хвороб спостерігається перерозподіл ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ з переважанням останніх на тлі зменшення вмісту ХС ЛПВЩ, що можна трактувати як один із факторів формування метаболічних зсувів. З найбільшою частотою такі зміни спостерігалися у хворих, які мали ЦД 2 типу, що дозволяє говорити про предикторні властивості означених зсувів в напрямку раннього розвитку атеросклеротичних ускладнень. Визначені диспропорційні зміни показників ліпідограми у бік проатерогенних фракцій на фоні низьких значень антиатерогенного ХС ЛПВЩ у хворих з коморбідністю ЦД 2 типу та ХБХ можна розглядати як ризик прогресування атеросклеротичного ураження судин й розвитку кардіоваскулярних подій у даної когорти хворих.

При ЦД 2 типу та його поєднанні з ХБХ відбуваються зміни показників вуглеводного обміну, що проявляється гіперглікемією, збільшенням вмісту глікозильованого гемоглобіну та індексу НОМА, як показників наявності та прогресування ЦД. Негативні зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з ХБХ та ЦД 2 типу є підставою до прогресування означених нозологій та розвитку ускладнень.

Наявність активного запального процесу при ХБХ у хворих з ЦД 2 типу, ймовірно, буде підсилювати та прискорювати розвиток ускладнень, що потребує визначення інших патогенетичних ланок поєднаного перебігу нозологій та обумовлює корекцію лікувальних заходів.

Результати, що висвітлені у даній главі, представлені в наступних виданнях:

1. Тимошенко Г.Ю. Вплив фактору росту фібробластів 19 на стан вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутньою біліарною патологією / Г.Ю. Тимошенко // World Science. - №8 (48). – Vol.2, August 2019. – С. 45-48.

2. 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 / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. – №2 (112). – С. 30-36.

3. Тимошенко Г.Ю. Уровень фактора роста фибробластов 19 и показатели липидограммы у больных с коморбидностью сахарного диабета 2 типа и хронического холецистита и при изолированном холецистите / Г.Ю. Тимошенко // Научно-практический журнал «Терапевтический вестник Узбекистана». – 2020. - №3. - С. 116.

**3.3. Роль фактору росту фібробластів-19 в розвитку та прогресуванні хронічного безкам’яного холециститу у хворих на цукровий**

**діабет 2 типу**

При вивченні вмісту ФРФ-19 у сироватці крові хворих на ХБХ, ЦД 2 типу та їх поєднанні визначено вірогідне зменшення його активності у всіх хворих, однак ці зміни мали різну глибину. Так, було встановлено, що вміст білку ФРФ-19 у пацієнтів з коморбідною патологією був вірогідно нижче, ніж у осіб контрольної групи (163,92±6,67 пг/мл), та складав 71,49±4,02 пг/мл. У хворих з ізольованим ХБХ, як і у когорті хворих на ізольований ЦД 2 типу, також було встановлено зниження показника ФРФ-19 проти контролю (118,36±8,24 та 82,57±3,06 пг/мл відповідно). Однак даний показник в обох групах перевищував його вміст у хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ХБХ: у 1,7 разів при ізольованому ХБХ та у 1,2 рази при ізольованому ЦД 2 типу (рис. 3.3.1).

Рисунок 3.3.1. Показник вмісту білка ФРФ-19 у хворих на ХБХ, ЦД 2 типу та при їх поєднанні (пг/мл)

Проаналізовано вплив тривалості ЦД 2 типу на рівні ФРФ-19. Для реалізації даного етапу групи хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу, а також з ізольованим ЦД 2 типу були розподілені на підгрупи згідно тривалості ЦД 2 типу. До 1а підгрупи увійшли хворі основної групи тривалістю менше 5 років. 1б підгрупи була складена пацієнтами з тривалістю захворювання понад 5 років. 2а підгрупа була сформована хворими на ізольований ЦД 2 типу тривалістю менше 5 років; до 2б підгрупи залучено хворих з ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років (табл. 3.3.2).

Таблиця 3.3.1

Концентрація ФРФ-19 сироватки крові у хворих з ХБХ та ЦД 2 типу з урахуванням тривалості захворювання (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Хворі, що були обстежені | | | |
| ХБХ та ЦД 2 типу  n=62 | | Ізольований ЦД 2 типу  n=33 | |
| Тривалість захворювання | | | |
| до 5 років | понад 5 років | до 5 років | понад 5 років |
| 1а підгрупа | 1б підгрупа | 2а підгрупа | 2б підгрупа |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| ФРФ-19, пг/мл | 68,87±3,93 | 58,73±2,84  р1та2<0,05 | 80,33±3,77  р1та3<0,05 | 66,72±2,1  р2та4<0,01  р3та4<0,05 |

Таким чином доведено, що тривалість захворювання оказувала негативний вплив на показник ФРФ-19. Так поєднання ХБХ та ЦД 2 типу з анамнезом на цукровий діабет понад 5 років призводило до зниження даного показника на 14,7% в порівнянні з особами з меншою тривалістю перебігу ЦД (р<0,05). Подібні зміни було виявлено у підгрупах хворих з ізольованим ЦД 2 типу: вміст ФРФ-19 у хворих 2б підгрупи знижувався на 17 % порівняно з хворими 2а підгрупи (р<0,05).

Виявлені наднизькі рівні ФРФ-19 у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу незалежно від тривалості останнього свідчать на користь впливу коморбідності біліарної патології на активність ФРФ-19, адже є відомості, опубліковані групою закордонних колег щодо можливості синтезу ФРФ-19 жовчним міхуром [171, 172]. Крім того, такі результати можуть бути повязані з тим, що одним з джерел синтезу ФРФ-19 є підшлункова залоза, яка за наявності ЦД 2 типу не здатна виконувати ендокринну функцію у повному обсязу [171].

Подальший науковий пошук обумовив необхідність співставлення підгруп хворих з однаковим терміном ЦД 2 типу залежно від наявності ХБХ для оцінки можливості впливу захворювання ЖМ на перебіг ЦД 2 типу. Так, при порівнянні показника ФРФ-19 між групами хворих з анамнезом по ЦД до 5 років визначено зниження його активності на 14,3% при супутньому ЦД (р<0,05). Встановлено зменшення концентрації ФРФ-19 у хворих основної групи (1б група) порівняно з хворими на ізольований ЦД 2 типу (2б група) з тривалістю захворювання понад 5 років на 12% (р<0,05).

Отримані дані можна пояснити декількома моментами. По-перше, ЦД належить до захворювань з метаболічними зсувами, що оказує негативний вплив на багато органів та систем, зокрема, роботу кишечнику через розвиток автономної нейропатії, результатом чого є порушення синтезу ФРФ-19 [17, 171, 173 - 176]. Окрім того, порушення вуглеводного обміну супроводжуються змінами гомеостазу глюкози та її впливом на рецептори ФРФ, що викликає ФРФ- резистентність [20, 177].

Встановлено вплив активності ФРФ-19 на метаболізм вуглеводів, що обумовлено участю у регуляції глікемії інсулін-незалежного Ras-ERK-p90SK шляху [172]. Дана теза була підставою до проведення наступного етапу дослідження.

Проаналізовано зміни параметрів вуглеводного обміну залежно від квартілей ФРФ-19. Основну групу хворих було розподілено на 4 квартілі (рис. 3.3.2).

Активність ФРФ-19, пг/мл

Рис. 3.3.2. Межі розподілу ФРФ-19 в основній групі хворих залежно від квартілей.

Тобто найменший показник активності ФРФ-19 реєстрували у осіб основної групи, які увійшли до 1 квартілю. В подальшому визначали зміни в показниках вуглеводного обміну з урахуванням квартілей вмісту ФРФ-19 (табл. 3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Показники вуглеводного обміну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ згідно квартілей ФРФ-19 (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Хворі з коморбідністю ЦД 2 типу та ХБХ  n=62 | | | |
| 1 квартіль ФРФ-19 | 2 квартіль ФРФ-19 | 3 квартіль ФРФ-19 | 4 квартіль ФРФ-19 |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Інсулін, мкОд/мл | 28,32±0,57 | 26,95±0,59  р1та2>0,05 | 23,61±0,61  р1та3=0,09 | 23,14±0,65  р1та4=0,07 |
| Глюкоза, ммоль/л | 8,83±0,59 | 8,69±0,69  р1та2>0,05 | 6,63±0,59  р1та3=0,05 | 6,42±0,58  р1та4˂0,05 |
| Індекс  НОМА | 12,41±0,62 | 11,91±0,35  р1та2>0,05 | 10,56±0,29  р1та3=0,05 | 10,22±0,23  р1та4˂0,05 |

Рівень інсуліну у хворих з поєднаним перебігом у 1-му квартілі виявив тенденцію до зростання порівняно з 3-м (р=0,09) та 4-м квартілем (р=0,07). Але при зіставленні рівнів інсуліну в 1-му та 2-му квартілях ФРФ-19 достовірних відмінностей не визначило (р>0,05). Концентрація глюкози у хворих за коморбідності захворювань у 1-му квартілі ФРФ-19 перевищувала таку у 4-му квартілі (р<0,05), виявила тенденцію до зростання при порівнянні з 3-м квартілем (р=0,05) та була відповідна рівню глікемії у 2-му квартілі (р>0,05). Вивчення показника індексу НОМА показало подібні результати: у 1-му квартілі індекс НОМА був вище, ніж у 4-му; а у 1-му та 2-му квартілях ФРФ-19 відмінностей виявлено не було (р>0,05). При зіставленні 1-го та 3-го квартіля ФРФ-19 за показником індексу НОМА визначалася лише тенденція до зростання у 1-му квартілі, але не досягало рівня вірогідності (р=0,05).

Отримані результати доводять більш значні порушення вуглеводного обміну за умов низьких рівнів ФРФ-19, що дозволяє провести розрахунки прогностичного значення даного показника.

Параметри ліпідного профілю також були проаналізовані згідно квартілів ФРФ-19 у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ. Результати наведено у таблиці 3.3.3.

Таблиця 3.3.3

Показники ліпідного обміну у хворих з коморбідністю ЦД 2 типу та ХБХ згідно квартілей ФРФ-19 (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Квартілі розподілу ФРФ-19 | | | |
| 1 квартіль | 2 квартіль | 3 квартіль | 4 квартіль |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,58±0,24 | 4,08±0,08  р1та2>0,05 | 3,98±0,09  р1та3=0,06 | 3,89±0,11  р1та4˂0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,6±0,11 | 0,61±0,09  р1та2>0,05 | 0,59±0,11  р1та3>0,05 | 0,59±0,1  р1та4>0,05 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Продовження таблиці 3.3.3* | | | | |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,79±0,12 | 0,81±0,09  р1та2>0,05 | 0,78±0,11  р1та3>0,05 | 0,81±0,13  р1та4>0,05 |
| КА | 5,71±0,16 | 5,69±0,18  р1та2>0,05 | 5,68±0,12  р1та3>0,05 | 5,69±0,15  р1та4>0,05 |
| ЗХ, ммоль/л | 8,44±0,27 | 7,91±0,22  р1та2>0,05 | 7,39±0,17  р1та3˂0,05 | 7,14±0,09  р1та4˂0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 3,56±0,09 | 3,38±0,14  р1та2>0,05 | 3,36±0,14  р1та3>0,05 | 3,26±0,12  р1та4˂0,05 |

Так, було встановлено, що зниження сироваткової концентрації ФРФ-19 супроводжувалося збільшенням вмісту основних класів ліпідного обміну (ЗХ, ХС СПНЩ, ТГ), що дало змогу до використання даного параметру з прогностичною метою для оцінки ризику розвитку порушень ліпідного обміну.

Оцінено вікові особливості динаміки вмісту ФРФ-19 в сироватці крові у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та на ЦД 2 типу, ізольованому ЦД 2 типу й ізольованому ХБХ.

З метою визначення впливу вікової градації на перебіг захворювань, кожну групу хворих було розподілено за віком, згідно класифікації ВООЗ на дві підгрупи. До 1а групи, яку склали особи віком від 45 до59 років, увійшло 35 хворих (середній вік 52,19±0,72 років) основної групи. Особи похилого віку (60-74 роки) були спрямовані до 1б групи — 27 пацієнтів (середній вік 66,22±1,65 років). Група хворих з ізольованим перебігом ЦД 2 типу з урахуванням вікових коливань була представлена 18 (2а група) та 15 (2б група) пацієнтами (середній вік 53,69±0,87 і 63,67±3,14 роки) відповідно. Пацієнтів на ізольований ХБХ розподілили також на дві підгрупи: 3а група для хворих середнього віку (45-59 років) – 17 осіб з середнім віком 53,84±0,93 років та 3б група з особами похилого віку (60-74 роки) – 14 хворих, середній вік 64,36±3,18 років. Наявність означених груп дозволила визначити вплив вікових коливань на особливості змін у показнику ФРФ-19 (табл. 3.3.4).

Таблиця 3.3.4

Концентрація ФРФ-19 у хворих на ХБХ та ЦД 2 типу та при їх поєднанні згідно розподілу на вікові групи (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи хворих | Вікова група  (роки) | | ФРФ-19 | Вірогідність показника |
| Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу (n=62) | 1а | 45-59 | 69,74±4,05 |  |
| 1б | 60-74 | 59,68±3,01 | р1а та 1б<0,05 |
| Хворі на ізольований ЦД 2 типу  (n=33) | 2а | 45-59 | 81,23±2,79 | р1а та 2а<0,05 |
| 2б | 60-74 | 67,58±2,04 | р1б та 2б<0,05  р2а та 2б<0,05 |
| Хворі на ізольований ХБХ (n=31) | 3а | 45-59 | 113,43±3,18 | Р1а та 3а<0,05 |
| 3б | 60-74 | 90,23±1,21 | р1б та 3б<0,05  р3а та 3б<0,05 |
| Група контролю  (n=20) | 4 | - | 163,92±6,67 | р1а та 4<0,05  р1б та 4<0,01  р2а та 4<0,05  р2б та 4<0,05  р3а та 4<0,05  р3б та 4<0,05 |

Було встановлено, що у осіб основної групи середнього віку (1а група), показник ФРФ-19 був нижчим за рівень у контрольній групі (4 група). Аналогічна направленість змін даного показника виявлена і у хворих похилого віку за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу (1б група) при зіставленні з групою контролю (4 група). Однак слід відзначити, що, незважаючи на зниження показника по відношенню до норми, знайдено його достовірне зростання на 16,9% у хворих середнього віку (1а група) порівняно з хворими похилого віку (1б група) при поєднаному перебігу ХБХ та ЦД 2 типу.

При оцінці вмісту показника ФРФ-19 у хворих на ізольований ЦД 2 типу також було визначено його зниження у 2а або 2б групі по відношенню до групи контролю (4 група). У той же час у хворих на ізольований ЦД 2 типу похилого віку (2б група) зміни у даному показнику були більш значними та відрізнялися від його вмісту у осіб середнього віку при ізольованому ЦД 2 типу (2а група) на 20,2%.

Для реалізації мети роботи наступним етапом був аналіз відмінностей рівнів ФРФ-19 у сироватці крові хворих певної вікової групи за наявності ізольованого ЦД 2 типу та при його поєднанні з ЦД 2 типу. Так, при співставленні вікових груп середнього віку виявлено зниження концентрації ФРФ-19 у хворих основної групи (1а група) по відношенню до осіб з ізольованим ЦД 2 типу (2а група) (р<0,05). У хворих похилого віку співставлення рівнів ФРФ-19 також показало відмінності: за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу (1б група) зміни означеного показника були більш виразними, ніж при ізольованому ЦД 2 типу (2б група) (р<0,05).

Проаналізовано відмінності рівнів ФРФ-19 у хворих з поєднанням ХБХ та ЦД 2 типу при порівнянні з ізольованим ХБХ. За коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу як у хворих середнього (1а група), так і похилого віку (1б група) знайдено більш низькі рівні ФРФ-19, ніж у хворих з ізольованим ХБХ аналогічного віку.

Встановлено зв’язки між концентрації ФРФ-19 та віком у хворих основної групи і груп порівняння (табл. 3.3.5).

Таблиця 3.3.5

Кореляційна залежність концентрації ФРФ-19 з віком хворих у групах обстежених пацієнтів

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група хворих | Вікова група | Показники | |
| ХБХ та ЦД 2 типу, n=62 | 1а група | ФРФ-19 | R= -0,37 \* |
| 1б група | R= -0,48 \* |
| з ізольованим ЦД 2 типу, n=33 | 2а група | ФРФ-19 | R= -0,34 \* |
| 2б група | R= -0,42 \* |
| з ізольованим ХБХ, n=31 | 3а група | ФРФ-19 | R= -0,33 \* |
| 3б група | R= -0,41 \* |

Примітка.\* - р<0,05.

Отже встановлено зв’язки зворотного характеру між рівнем ФРФ-19 і віком хворих основної групи та груп співставлення, що свідчить про залежність ФРФ-19 від вікових коливань.

**Резюме.** Перебіг ХБХ, ЦД 2 типу та їх поєднання супроводжується вірогідним зменшенням показника ФРФ-19, що є результатом метаболічних зсувів у хворих з ЦД 2 типу, та наявністю запальних змін у ЖМ у пацієнтів з ХБХ.

Зниження активності ФРФ-19, яке спостерігається при ізольованому перебігу ЦД 2 типу, ізольованому ХБХ, а також при коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу, є залежним від тривалості ЦД 2 типу та віку хворих.

Доведено, що у групах хворих похилого віку рівень показника ФРФ-19 був достовірно нижчим, ніж у хворих середнього віку.

Поєднання ЦД 2 типу та ХБХ характеризується значно більш низькою активністю ФРФ-19, що є результатом нашарування негативного впливу тривалого терміну метаболічних порушень та наявності патології біліарного апарату – хронічного запалення ЖМ.

У хворих з ЦД 2 типу та при його коморбідності з ХБХ встановлені зміни параметрів вуглеводного обміну у вигляді гіперглікемії, гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, прояви яких зростали у нижньому квартілі ФРФ-19.

При оцінці показників ліпідного профілю з урахуванням кварталів ФРФ-19 у хворих усіх груп знайдено зростання атерогенних фракцій ліпідограми, виразність яких збільшувалась в 1-му квартілі з найменшими показниками активності ФРФ-19.

Результати, що висвітлені у даній главі, представлені в наступних виданнях:

1. Тимошенко Г.Ю. Вплив фактору росту фібробластів 19 на стан вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутньою біліарною патологією / Г.Ю. Тимошенко // World Science. - №8 (48). – Vol.2, August 2019. – С. 45-48.

2. Тимошенко Г.Ю. Вплив тривалості цукрового діабету 2 типу на активність фактору росту фібробластів-19 у хворих із супутньою біліарною патологією / Г.Ю. Тимошенко //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Том 5, №1 (23). – С. 219-224.

3. Тимошенко Г.Ю. Вікові особливості динаміки вмісту фактору росту фібробластів 19 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу та біліарну патологію / Г.Ю. Тимошенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Вип. 1 (155). – С. 204-207.

4. 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 / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. – №2 (112). – С. 30-36.

5. Тимошенко Г.Ю. Рівень фактору росту фібробластів 19 у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутньою біліарною патологією / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Проблеми ендокринної патології: тези доповідей ІХ з’їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, 19-22 листопада, 2019. – С. 226-227.

6. Tymoshenko G. The level of fibroblast growth factor-19 in patients of different age with comorbid course of type 2 diabetes and biliary pathology / G. Tymoshenko // ІХ Latvian gastroenterology congress with international participation, Abstract book, Riga, 2020. – P. 26.

7. Тимошенко Г.Ю. Рівень фактору росту фібробластів 19 у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний некалькульозний холецистит в залежності від тривалості захворювання / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев’ятнадцяті Данилевські читання)», Харків, 27-28 лютого, 2020 р. – С. 167-168.

8. Тимошенко Г.Ю. Уровень фактора роста фибробластов 19 и показатели липидограммы у больных с коморбидностью сахарного диабета 2 типа и хронического холецистита и при изолированном холецистите / Г.Ю. Тимошенко // Научно-практический журнал «Терапевтический вестник Узбекистана». – 2020. - №3. - С. 116.

9. Патент «Спосіб визначення тривалості цукрового діабету 2 типу у хворих із супутньою біліарною патологією» №144594, UА, МПК G01N 33/50 (2006.01), u 2020 02952; заявл. 18.05.2020; опубл. 12.10.2020, Бюл. №19.

**3.4 Кореляційні зв’язки між показниками жовчних кислот, фактором росту фібробластів-19, показниками ліпідного та вуглеводного обмінів, параметрами інструментальних методів дослідження у хворих з поєднаним перебігом хронічного безм’яного холециститу та цукрового діабету 2 типу**

Проаналізовано зв’язки між сироватковою активністю ФРФ-19 та параметрами вуглеводного обміну. Визначено, що у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ між рівнем ФРФ-19 та сироватковою концентрацією глюкози існує зв'язок зворотного характеру (R= -0,57; p<0,05). Подібний напрямок зв’язку знайдено і між вмістом ФРФ-19 та індексом НОМА (R= -0,42; p<0,05) (рис.3.4.1).

R= -0,57\* R= -0,42\*

Примітка. - зворотній звязок

\*- р<0,05

Рис. 3.4.1. Кореляційні зв’язки між рівнем ФРФ-19 сироватки крові та показниками вуглеводного обміну у хворих з коморбідністю ЦД 2 типу та ХБХ.

У когортах хворих на ізольований ХБХ або ізольований ЦД 2 типу також було знайдено зворотній зв'язок між ФРФ-19 та глікемією - (R=-0,71; p<0,05 та R= -0,51; p<0,05 відповідно). Крім того, спостерігаються кореляційні звязки зворотнього характеру між рівнем ФРФ-19 у сироватці крові та індексом НОМА як у групі з ізольованим ХБХ (R=-0,74; p<0,05), так і за умов ізольованого ЦД 2 типу (R= -0,47).

Такі результати вказують на те, що за умов високої активності ФРФ-19 відбувається зниження рівня глюкози й рівня ІР, що обумовлено регуляторним ефектом даного маркера щодо гомеостаза глюкози. Отримані дані узгоджуються з результатам групи дослідників: ФРФ-19 здатний впливати на вуглеводний метаболізм інсулін-незалежним Ras-ERK-p90SK шляхом, результатом чого було зниження глікемії та покращення чутливості тканин до інсуліну [171, 176]. Крім того, існують відомості, що ФРФ-19 шляхом взаємодії з ФРФ-19-рецептором-1 у присутності β-Klotho здатний запускати пригнічення глюконеогенезу та посилення катаболізму глюкози через інгібування шляху CREB / PGC-1α разом з покращенням синтезу глікогену [20, 171, 174].

Привертає увагу той факт, що у хворих з коморбідністю ХБХ та ЦД 2 типу, а також у пацієнтів з ізольованим ЦД 2 типу спостерігається гіперглікемія разом з достовірно більш низьким сироватковим рівнем ФРФ-19. Такі дані можуть бути пояснені дозозалежністю ефектів ФРФ-19 [171]. Тобто за наявності ЦД 2 типу рівень ФРФ-19 неадекватний задля забезпечення фізіологічного функціонування вуглеводного обміну, у той час коли у хворих з ізольованим ХБХ наявний компенсаторний механізм регуляції гомеостазу глюкози з боку ФРФ-19.

Отримані кореляційні зв’язки підтверджують дане припущення. Незважаючи на односпрямованість взаємин між показниками у хворих з ізольованим ЦД, ХБХ та за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу, вони різняться за силою. У той час коли у хворих на ЦД 2 типу з супутнім ХБХ, а також у групі ізольованого ЦД 2 типу негативний зв'язок між ФРФ-19 та концентрацією глюкози мав середню силу (R= -0.57 та R= -0.51), у хворих з ізольованим ХБХ він був сильним (R= -0,71).

Подібні результати відмічено і щодо сили зв’зків між ФРФ-19 та рівнем індексу НОМА у хворих основної групи, а також при ізольованому ЦД 2 типу та ізольованому ХБХ.

При аналізі взаємозв’язків між рівнем ФРФ-19 сироватки крові та рівнем жовчних кислот виявлено зв’язки зворотного характеру у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ (R= -0,78; р<0,05), при ізольваному ЦД 2 типу (R= -0,65; р<0,05) та у хворих з ізольованим ХБХ (R= -0,45; р<0,05) (таблиця 3.4.1).

Таблиця 3.4.1

Матриця інтеркореляцій між ФРФ-19 та рівнем ЖК у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ, ізольованому ЦД 2 типу та ізольованому ХБХ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Хворі на ЦД 2 типу та супутнім ХБХ | Хворі на ізольованим ЦД 2 типу | Хворі на ізольованим ХБХ |
| Жовчні кислоти | Жовчні кислоти | Жовчні кислоти |
| ФРФ-19 | -0,78\* | -0,65\* | -0,45\* |

Примітка. \* - р<0,05.

Аналіз отриманих кореляційних зв’язків показав, що вони різняться за силою. У той час коли у групах хворих з ізольованим ХБХ та ізольованим ЦД 2 типу спостерігаються середні за силою зв’язки зворотного характеру, у когорті хворих на ЦД 2 типу та супутнім ХБХ негативний зв’язок набуває сильної сили.

Тобто відсутність пригнічующої функції ФРФ-19 внаслідок його низької активності супроводжувалась збільшенням рівнів ЖК і такі взаємини є стійкими особливо за наявності коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ. Такі дані можуть пояснити більш виразні порушення метаболізму ЖК у хворих основної групи.

Отримані результати узгоджуються з даними групи науковців під керівництвом Walter J.R., якими було встановлено недостатню супресію холестерин-7А-гідроксилази при низьких концентраціях ФРФ-19, що призводило до надмірної продукції ЖК [178]. Даний факт обумовлений регуляторною властивістю ФРФ-19 щодо ентерогепатичної циркуляції ЖК [12, 13, 14, 16, 142, 170, 178], пов’язаної з класичним шляхом утворення ЖК й впливом на транспортування ЖК з гепатоцитів і ентероцитів з залученням BSEP та OST α/β.

Оцінено взаємозв’язки між сироватковою концентрацією ФРФ-19 та віком у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ: встановлено зв’язки зворотного характеру (R= -0,42). За силою зв’язків між групами, залученими у дослідження, вірогідних змін виявлено не було. Результати наведено у таблиці 3.4.2.

Таблиця 3.4.2.

Взаємозв’язки між концентрацією ФРФ-19 та віком у хворих з ізольованим ХБХ, ізольованим ЦД 2 типу й при приєднанні ЦД 2 типу з ХБХ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Хворі на ЦД 2 типу та ХБХ | Хворі на ЦД 2 типу | Хворі на ХБХ |
|  | Вік | Вік | Вік |
| ФРФ-19 | -0,42\* | -0,39\* | -0,44\* |

Примітка.\* - р<0,05.

Знайдено негативний кореляційний зв'язок між ФРФ-19 та тривалістю ЦД 2 типу у хворих з ХБХ (R=-0,27; р<0,05).

Зв'язок подібної спрямованості виявлено у хворих з ізольованим ЦД 2 типу між терміном захворювання на ЦД 2 типу та концентрацією ФРФ-19 (R=-0,32; р<0,05). Результати наведено у таблиці 3.4.3.

Таблиця 3.4.3

Матриця кореляційних звязків між тривалістю ЦД 2 типу й сироватковим рівнем ФРФ-19 у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу й при ізольованому ЦД 2 типу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Хворі з ХБХ та ЦД 2 типу | Хворі з ізольованим ЦД 2 типу |
| Тривалість ЦД 2 типу | Тривалість ЦД 2 типу |
| ФРФ-19 | R=-0,27\* | R=-0,32\* |

Примітка. \* - р<0,05

Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників щодо зниження активності ФРФ-19 за наявності метаболічних порушень [18, 20, 174, 177].

Знайдено зворотні зв’язки між концентрацією ФРФ-19 сироватки і рівнем тригліцеридів (R= -0,34; р<0,05), рівнем загального холестерину (R= -0,37; р<0,05) та ЛПНЩ (R= -0,38; р<0,05) у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу й ХБХ. З параметрами ЛПДНЩ, КА, ЛПВЩ та рівнем ФРФ-19 достовірних зв’язків отримано не було (р>0,05). Дані представлені на рис. 3.4.2.

R= 0,11

R= -0,34\* R= -0,37\*

R= 0,20 R= -0,38\*

R= 0,16

Примітка. - зворотній зв’язок

- прямий зв’язок

\*- р<0,05

Рис. 3.4.2. Кореляційні зв’язки між ФРФ-19 та показниками ліпідного обміну у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу.

У хворих на ізольований ЦД 2 типу отримано зв’язки зворотнього характеру між вмістом ФРФ-19 і рівнем ЗХ (R= -0,36; р<0,05), рівнем ТГ (R= -0,38; р<0,05) та ЛПНЩ (R= -0,41; р<0,05). Достовірних зв’язків між рівнем ФРФ-19 та ЛПДНЩ, КА, ЛПВЩ знайдено не було (р>0,05). Визначено зворотні зв’язки між ФРФ-19 та рівнем ТГ (R= -0,37; р<0,05), ЛПНЩ (R= -0,33; р<0,05), рівнем ЗХ (R= -0,32; р<0,05) у хворих з ізольованим ХБХ. З іншими показниками ліпідограми, а саме, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, КА, вірогідних зв’язків не знайдено (р>0,05).

Тобто, як випливає з характеру зв’язків, зниження концентрації ФРФ-19 призводить до зростання проатерогенних фракцій ліпідограми у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу, ізольованому ЦД 2 типу й ізольованому ХБХ, що може розглядатись додатковим патогенетичним механізмом в парадигмі дисліпідемії при ЦД 2 типу й супутнім ХБХ.

Зміни вмісту ФРФ-19 у хворих на ЦД 2 типу та супутньою біліарною патологією можуть бути патогенетичним агентом, що обумовлює зростання ризику літогенезу, з одного боку, й атеросклеротичного ураження і пов’язаних з ним кардіоваскулярних подій, з іншого боку, що свідчить про діагностично-терапевтичні перспективи даного маркеру у хворих з метаболічними порушеннями й патологією біліарного тракту.

Вивчення зв’язків між ФРФ-19 та показниками моторно-евакуаторної функції ЖМ, отриманими під час проведення динамічної холецистосонографії, встановило наявність взаємин. Результати наведено у таблиці 3.4.4.

Таблиця 3.4.4

Взаємозв’язки між вмістом ФРФ-19 сироватки та показниками динамічної холецистосонографії у групах обстежених пацієнтів

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ЦД 2 типу  n=62 | Ізольований ЦД 2 типу  n=33 | Ізольований ХБХ  n=31 |
| ФРФ-19 | ФРФ-19 | ФРФ-19 |
| Час латентного періоду | -0,21 | -0,18 | 0,16 |
|  |  |  |  |
| *Продовження таблиці 3.4.4* | | | |
| Об’єм ЖМ початковий | -0,17 | -0,14 | -0,08 |
| Об’єм ЖМ кінцевий | -0,11 | -0,05 | -0,12 |
| Індекс скорочення  V max/ V min | 0,78\* | 0,53\* | 0,56\* |

Примітка.\* - р<0,05.

Так знайдено прямі кореляційні зв’язки між рівнем ФРФ-19 сироватки та коефіцієнтом випорожнення на 30, 45 та 60 хвилинах динамічної холецистосонографії у хворих основної групи і складали R= 0,51, р<0,05; R= 0,57, р<0,05 та R= 0,63, р<0,05 відповідно.

У когорті хворих з ізольованим ЦД 2 типу також визначено кореляційні зв’язки прямого характеру між ФРФ-19 та коефіцієнтом скорочення ЖМ на 30, 45 та 60 хвилинах (R= 0,48, р<0,05; R= 0,56, р<0,05 та R= 0,44, р<0,05 відповідно). При вивченні взаємин між параметрами, що вивчаються, у хворих з ізольованим ХБХ отримано зв’язки подібного характеру між сироватковим вмістом ФРФ-19 та коефіцієнтом випорожнення на 30, 45 та 60 хвилинах (R= 0,51, р<0,05; R= 0,48, р<0,05 та R= 0,49, р<0,05 відповідно).

Аналіз зв’язків між вмістом ФРФ-19 та індексом скорочення ЖМ показав наявність прямих зв’язків у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ (R=0,78, р<0,05), у хворих на ізольований ЦД 2 типу (R= 0,53, р<0,05) та при ізольованому ХБХ (R= 0,56, р<0,05). В той же час достовірних зв’язків між ФРФ-19 та часом латентного періоду, об’ємом ЖМ початковим і кінцевим, а також з коефіцієнтом випорожнення на 15 хвилині знайдено не було (р<0,05).

На рис. 3.4.3 наведено кореляційні зв’язки середньої та сильної сили у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ.

R= -0,74

R= -0,71 R= 0,51

R= 0,78 R= 0,57

R= 0,63

Примітка. - зворотній зв’язок

- прямий зв’язок

\*- р<0,05

Рис. 3.4.3. Кореляційні зв’язки (R≥0,50) між ФРФ-19 та параметрами вуглеводного обміну, показниками моторно-евакуаторної функції ЖМ у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ.

Зв’язки між фрагментами парадигми свідчать, що при зниженні сироваткового рівня ФРФ-19 спостерігається зростання рівня глікемії, ІР разом зі зниженням коефіцієнту випорожнення й індексу скорочення ЖМ в динаміці холецистосонографії.

При обліку тільки сильних за силою кореляційних зв’язків (R≥0,70) (рис. 3.4.4) залишаються зв’язки між ФРФ-19 та параметрами вуглеводного обміну й моторно-евакуаторної функції ЖМ у групі хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ.

R= -0,74

R= -0,71 R= 0,78

Примітка. - зворотній зв’язок

- прямий зв’язок

\*- р<0,05

Рис. 3.4.4. Кореляційні зв’язки (R≥0,70) між ФРФ-19 та параметрами вуглеводного обміну, показниками моторно-евакуаторної функції ЖМ у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ.

Щільні зв’язки між параметрами забезпечують стійке функціонування патологічної плеяди та, ймовірно, є базисом більш виразних змін, що спостерігаються за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ порівняно з ізольованим ЦД 2 типу та ізольованим ХБХ.

**Резюме.** При визначенні кореляційних зв’язків ФРФ-19 з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів встановлені взаємовідносини різноспрямованого характеру.

Так, ФРФ-19 у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ знаходився у зворотних кореляційних зв’язках з: віком хворих та тривалістю анамнезу з ЦД 2 типу; показниками вуглеводного обміну (глюкозою крові, індексом НОМА); вмістом ЖК у сироватці крові.

При поєднанні ХБХ та ЦД 2 типу виявлена зворотна залежність між ФРФ-19 та показниками ліпідного обміну – загальним холестерином сироватки крові, вмістом тригліцеридів та ЛПНЩ.

Позитивні кореляційні зв’язки визначенні при співставленні вмісту ФРФ-19 та індексом скорочення ЖМ та коефіцієнтом випорожнення ЖМ, які визначали при холецистосонографії.

Тобто, зниження концентрації ФРФ-19 призводить до зростання проатерогенних фракцій ліпідограми, що може розглядатись в якості додаткового механізму формування дисліпідемії

Зміни вмісту ФРФ-19 у хворих на ЦД 2 типу з супутнім ХБХ можна використовувати при встановленні ризику розвитку серцево-судинних подій, з іншого боку, в якості маркеру глибини залучення метаболічних порушень при перебігу ЦД 2 типу та ХБХ.

Результати, що висвітлені у даній главі, представлені в наступних виданнях:

1. Тимошенко Г.Ю. Вплив фактору росту фібробластів 19 на стан вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутньою біліарною патологією / Г.Ю. Тимошенко // World Science. - №8 (48). – Vol.2, August 2019. – С. 45-48.

2. Тимошенко Г.Ю. Вплив тривалості цукрового діабету 2 типу на активність фактору росту фібробластів-19 у хворих із супутньою біліарною патологією / Г.Ю. Тимошенко //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Том 5, №1 (23). – С. 219-224.

3. Тимошенко Г.Ю. Вікові особливості динаміки вмісту фактору росту фібробластів 19 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу та біліарну патологію / Г.Ю. Тимошенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Вип. 1 (155). – С. 204-207.

4. 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 / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. – №2 (112). – С. 30-36.

5. Tymoshenko G. The level of fibroblast growth factor-19 in patients of different age with comorbid course of type 2 diabetes and biliary pathology / G. Tymoshenko // ІХ Latvian gastroenterology congress with international participation, Abstract book, Riga, 2020. – P. 26.

**3.5. Значення фактору росту фібробластів-19 в порушенні метаболізму жовчних кислот, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих за коморбідності цукрового діабету 2 типу та хронічного**

**безкам’яного холециститу**

Проаналізовано прогностичні властивості ФРФ-19 з використанням ROC - аналізу з визначенням точки відсікання (Cut-off value) та оцінкою чутливості (Se) та специфічності (Sp).

Визначено, що у хворих на ЦД 2 типу зниження рівня ФРФ-19 нижче, ніж 98,33 пг/мл виявило прогностичні властивості щодо розвитку порушень обміну ЖК у вигляді зростання їх сироваткого рівня (рис. 3.5.1). Як видно з таблиці 3.5.1 прогностична цінність даного параметра підтверджується високими Se та Sp, що мінімізує хибнопозитивний результат.

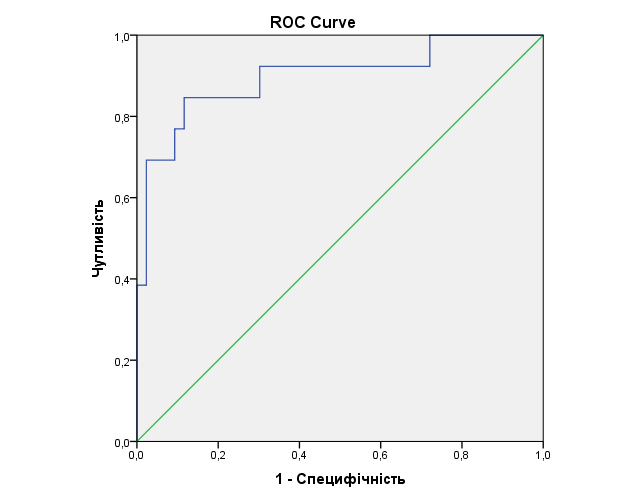


Рис. 3.5.1. Прогностичне значення ФРФ-19 щодо порушень обміну жовчних кислот у хворих на ЦД 2 типу

Таблиця 3.5.1

Характеристика прогностичного значення ФРФ-19 у відношенні розвитку порушень обміну ЖК

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Чутливість (Se), % | Специфічності (Sp), % |
| ФРФ-19,  98,33 пг/мл | 85 | 88 |

Як приклад використання прогностичних властивостей ФРФ-19 наводимо витяг з історії хвороби № 4.4348.

Хвора В., 51 рік, перебувала на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» з 13.08.2014 по 22.08.2014 р. з діагнозом: цукровий діабет, тип 2, середнього ступеня тяжкості, стадія субкомпенсації. ІХС: атеросклеротичний аортокардіосклероз. СН II А ст. Гіпертонічна хвороба II ст., 2 ступінь, ризик високий. Скарги на момент госпіталізації: загальна слабкість, зниження працездатності, сухість в роті, спрага, біль в стопах, гомілках, оніміння пальців стоп, періодично задишка при фізичному навантаженні. З анамнезу відомо, що хворіє на ЦД 2 типу протягом 8 років, маніфестація після перенесеного стресу. Приймає ПЦЗП (сіофор). Глікемія (контроль самостійний за допомогою глюкометра) – 7.2 – 11 ммоль/л. Хвора була госпіталізована до стаціонару у зв’язку з появою вищезазначених скарг для корекції вуглеводного обміну.

Об’єктивно: загальний стан середньої тяжкості, контактна. Конституційний тип гіперстеничний. Зріст – 156 см, вага – 88 кг, ІМТ – 36,16 кг/м2. Шкіра та слизові облонки чисті, світло рожеві. t = 36,3C. Периферійні лімфовузли не збільшені. Дихальні рухи симетричні. ЧДД – 18 в 1 хв. Над легенями перкуторно ясний легеневий звук; аускультативно - дихання везикулярне, хрипів немає. Тони серця приглушені, діяльність ритмічна. ЧСС - 76 уд./хв. АТ 130/80 мм рт. ст. Язик сухий, обкладений білуватим нальотом. Живіт при пальпації м'який, безболісний, симптомів подразнення очеревини немає. Печінка у краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Пастозність гомілок. Фізіологічні оправлення у нормі. В клінічному аналізі крові глюкоза натще 7,4 ммоль/л. Клінічний аналіз сечі без змін. Біохімічний аналізі крові: ЗХ – 6,85 ммоль/л, гликозильований гемоглобін – 7,1%, інші показники в межах норми. Сироватковий рівень ЖК – 0,97 ммоль/л. ЕКГ від 13.08.2019 р.: нерізко виражені дифузні зміни. Проведено лікування: сіофор 850 мг 2 р/день, АЛК 600 мг в/в крапельно; УДХК у дозі 15 мг/кг/добу; ліпразид 10 мг/день, кардіомагніл 75 мг/день.

Лабораторні дані, отримані при дослідженні, вказують на відсутність порушень з боку гепатобіліарного тракту. Рівень ФРФ-19 був 101,5 нг/мл. За результатами ROC-аналізу отримані дані свідчать на користь прогнозу розвитку порушень обміну ЖК.

Через 3 місяці після попередньої госпіталізації у хворої з’явилися періодичний біль у правому підребер’ї, гіркота у роті, загальна слабкість, зниження працездатності. Об’єктивно: відмічається болючість при пальпації в проекції жовчного міхура. Сироватковий рівень ЖК – 3,17 ммоль/л. Холецистосонографія: відмічається деформація контуру, потовщення стінок ЖМ, негомогенний вміст, позитивний ультразвуковий симптом Мерфі; подовжений час латентного періоду, знижені коефіцієнти випорожнення, збільшені початковий й кінцевий об’єми ЖМ.

Таким чином, прогностична цінність ФРФ-19 при рівні менше, ніж 98,33 пг/мл у відношенні розвитку порушень обміну ЖК була підтверджена за допомогою клініко-діагностичних параметрів, що може стати нагодою задля використання даного параметра з метою удосконалення діагностики.

Згідно з даними, отриманими під час ROC-аналізу (рис. 3.5.2), ФРФ-19 при рівні менше 96,23 пг/мл мав прогностичне значення по відношенню до зниження рівня індексу скорочення ЖМ (Vmax/Vmin) під час проведення динамічної холецистисонографії, що дозволяє використовувати ФРФ-19 в якості індикатора прогнозу розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ у хворих на ЦД 2 типу. Прогностичні властивості ФРФ-19 щодо прогнозу розвитку порушень моторно-евакуаторної функції виявили високий рівень Se та Sp (таблиця 3.5.2).

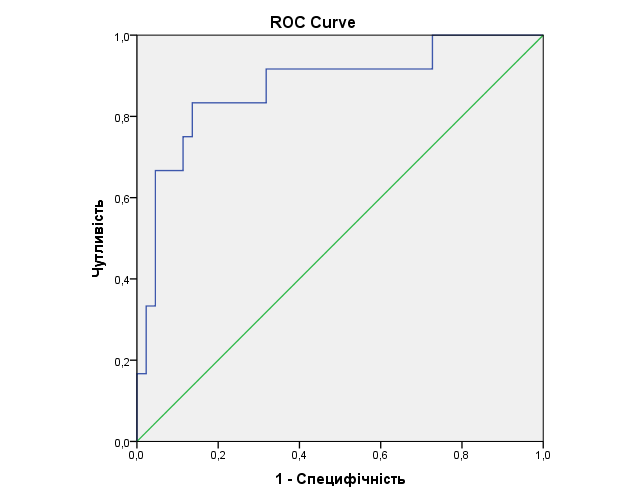


Рис. 3.5.2. Прогностичне значення ФРФ-19 щодо розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ у хворих з ЦД 2 типу

Таблиця 3.5.2

Характеристика прогностичних властивостей ФРФ-19 щодо розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Чутливість (Se), % | Специфічності (Sp), % |
| ФРФ-19,  96,23 пг/мл | 83 | 84 |

Як приклад використання прогностичних властивостей ФРФ-19 наводимо витяг з історії хвороби № 4.5657.

Хвора Д., 55 рік, перебувала на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» з 13.10.2014 по 24.10.2014 р. з діагнозом: цукровий діабет, тип 2, середнього ступеня тяжкості, стадія субкомпенсації. Розповсюджений остеохондроз, спонділоартроз з вираженим обмеженням функції хребта. Синдром хребтової артерії. Скарги на момент госпіталізації: загальна слабкість, головний біль, зниження працездатності, сухість в роті, спрага, біль в стопах, гомілках**,** оніміння пальців стоп, біль в поперековій ділянці з обох сторін. З анамнезу відомо, що хворіє на ЦД 2 типу протягом 3 років, маніфестація без явної причини. Приймає ПЦЗП (амаріл М). Глікемія (контроль самостійний за допомогою глюкометру) – 6.7 – 14.2 ммоль/л. Хвора була госпіталізована до стаціонару у зв’язку з появою вищезазначених скарг для обстеження, лікування, компенсації вуглеводного обміну.

Об’єктивно: загальний стан хворої середнього ступеню тяжкості, хвора контактна. Конституційний тип гіперстеничний. Зріст – 164 см, вага – 91 кг, ІМТ – 33,8 кг/м2. Шкіра та видимі слизові чисті, світло рожеві. t = 36,5 C. Периферійні лімфовузли не збільшені. Дихальні рухи симетричні. ЧДД – 16 в 1 хв. Над легенями перкуторно ясний легеневий звук. Аускультативно в легенях дихання везикулярне, хрипів немає. Тони серця приглушені, діяльність ритмічна. ЧСС = 82 ударів в хв., АТ 120/70 мм рт. ст. Язик сухий, обкладений білуватим нальотом. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка у краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Пастозність гомілок. Фізіологічні оправлення у нормі. В клінічному аналізі крові глюкоза натще 6,8 ммоль/л. Клінічний аналіз сечі без змін. Гликозильований гемоглобін – 5,7%, інші показники біохімічного аналізу крові в межах норми. Холецистосонографія від 17.10.2019: ЖМ циліндричної форми, відзначається деформація контуру, вміст ЖМ гомогенний, ультразвуковий синдром Мерфі негативний. Проведено лікування: амаріл М 2/500 мг 1 р/день, препарат АЛК 600 мг в/в крапельно, препарат УДХК у дозі15 мг/кг/добу.

Лабораторні дані, отримані при дослідженні, вказують на відсутність функціональних порушень гепатобіліарного тракту у хворої на ЦД 2 типу. Рівень ФРФ-19 був 98,4 нг/мл. За результатами ROC-аналізу отримані дані свідчать на користь прогнозу розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ.

Через 3 місяці після попередньої госпіталізації у хворої з’явилися біль у правому підребер’ї, періодична нудота, гіркота у роті, загальна слабкість, зниження працездатності. Об’єктивно: відмічається болючість при пальпації в проекції жовчного міхура. Холецистосонографія (оглядова та динамічна): відмічається деформація контуру, потовщення стінок ЖМ, негомогенний вміст, позитивний ультразвуковий симптом Мерфі; подовжений час латентного періоду, знижені коефіцієнти випорожнення**,** збільшені початковий й кінцевий об’єми ЖМ.

Таким чином, прогностична цінність ФРФ-19 при рівні менше, ніж 96,23 пг/мл у відношенні розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ була підтверджена за допомогою клініко-інструментальних показників, що свідчить про можливість використання даного параметра з метою виділення групи хворих для скринінгу ранніх змін гепатобіліарної системи.

Аналіз прогностичної цінності ФРФ-19 показав високу Se (81%) та Sp (97,8%) у відношенні зростання рівня глікозильованого гемоглобіну вище норми у хворих з компенсованим ЦД 2 типу, що дозволяє стверджувати можливість використання ФРФ-19 з метою прогнозу прогресування порушень вуглеводного обміну при рівні менше, ніж 113,5 пг/мл. Дані представлено на рис. 3.5.3, таблиці 3.5.3.

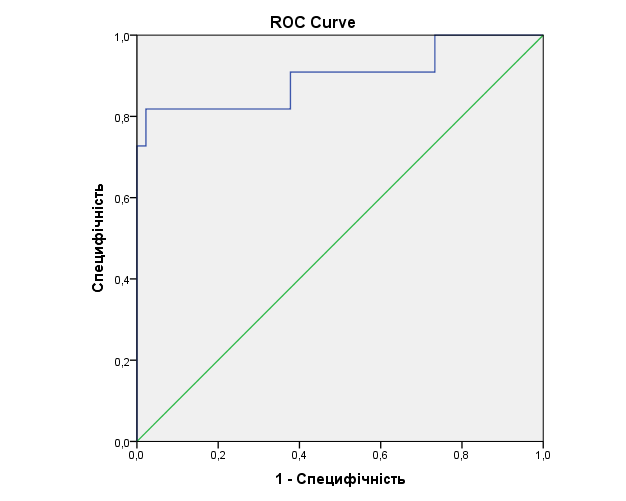


Рис. 3.5.3. Прогностичне значення ФРФ-19 щодо прогресування порушень вуглеводного обміну у хворих з ЦД 2 типу

Таблиця 3.5.3

Характеристика прогностичних властивостей ФРФ-19 у відношенні прогресування порушень вуглеводного обміну

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Чутливість (Se), % | Специфічності (Sp), % |
| ФРФ-19,  113,5 пг/мл | 81 | 97,8 |

Як приклад використання прогностичних властивостей ФРФ-19 наводимо витяг з історії хвороби № 4.6076.

Хвора Д., 73 років, перебувала на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» з 30.10.2014 по 10.11.2014 р. з діагнозом: цукровий діабет, тип 2, середнього ступеня тяжкості, стадія субкомпенсації. Універсальна діабетична ангіопатія: хронічна хвороба нирок 1 ст., нефропатія у поєднанні з хронічним пієлонефритом в ст. нестійкої ремісії; непроліферативна ретинопатія, часткова ускладнена катаракта обох очей; ангіопатія нижніх кінцівок (хронічна ішемія 1 ст.). Діабетична дистальна сенсорна полінейропатія. Скарги на момент госпіталізації: загальна слабкість, швидка стомлюваність, зниження працездатності, сухість в роті, спрага, біль в стопах, гомілках, оніміння пальців стоп, періодичний головний біль. Хворіє на ЦД 2 типу протягом 4 років, маніфестація без явної причини.Приймає ПЦЗП (глюкофаж XR). Глікемія (контроль самостійний за допомогою глюкометру) – 5,2 – 8,7 ммоль/л.

Об’єктивно: загальний стан середнього ступеню тяжкості, хвора контактна. Конституційний тип гіперстеничний. Зріст – 152 см, вага – 69 кг, ІМТ – 29,9 кг/м2. Шкіра та видимі слизові чисті, світло рожеві. t = 36,4 C. Периферійні лімфовузли не збільшені. Дихальні рухи симетричні. ЧДД – 16 в 1 хв. Над легенями ясний легеневий звук, дихання везикулярне, хрипів немає. Тони серця приглушені, діяльність ритмічна. ЧСС = 72 ударів в хв**.** АТ 110/60 мм рт. ст. Язик сухий, обкладений білуватим нальотом. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка не виступаєж з-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Пастозність гомілок. Фізіологічні оправлення у нормі. В клінічному аналізі крові глюкоза натще 5,4 ммоль/л. Клінічний аналіз сечі: акетонурія, аглюкозурія. Гликозильований гемоглобін – 6,3%, інші показники в межах норми. ЕКГ від 30.10.2014: синусовий ритм, дифузні зміни міокарду лівогошлуночка. Проведено лікування: глюкофаж XR 500 мг 1р/день, АЛК 600 мг в/в крапельно; УДХК у дозі 15 мг/кг/добу, предуктал MR по 1 табл. 2 рази на день.

Рівень ФРФ-19 був 99,2 нг/мл при надходженні до стаціонару. За результатами ROC-аналізу отримані дані свідчать на користь прогнозу прогресування порушень вуглеводного обміну.

Через 3 місяці після попередньої госпіталізації у хворої з’явилась виражена сухість у роті, спрага (особливо в нічній час), загальна слабкість, зниження працездатності. При обстеженні: глікемія 11,2 ммоль/л, в клінічному аналізі сечі глюкозурія 31 ммоль/л, акетонурія. Гликозильований гемоглобін – 7,4%.

Таким чином, прогностична цінність ФРФ-19 при рівні менше, ніж 113,5 пг/мл у відношенні прогресування порушень вуглеводного обміну була підтверджена клінічно, що дає можливість використовувати даний параметр для виділення когорти хворих, що потребують пильного моніторингу стануздоров’я, комплайєнтності та, ймовірно, зміни терапевтичних стратегій.

Результати ROC-кривої показали наявність прогностичної цінності ФРФ-19 при рівні менше 95,25 пг/мл щодо зростання рівня ХС ЛПНЩ у хворих на ізольований ХНХ, що дає можливість використовувати ФРФ-19 в якості маркера прогнозу прогресування порушень ліпідного обміну внаслідок його високої Se та Sp. Дані наведено на рис. 3.5.4 та таблиці 3.5.4.

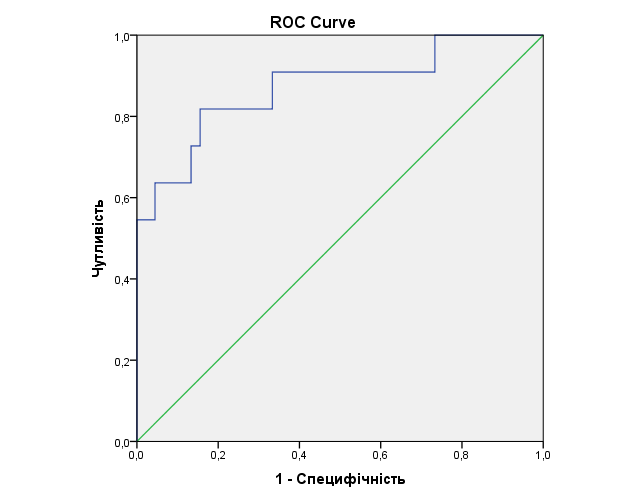


Рис. 3.5.4. Прогностичне значення ФРФ-19 щодо прогресування порушень ліпідного обміну у хворих на ізольований ХНХ

Таблиця 3.5.4

Характеристика прогностичних властивостей ФРФ-19 щодо прогресування порушень ліпідного обміну

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Чутливість (Se), % | Специфічності (Sp), % |
| ФРФ-19,  95,25 пг/мл | 82 | 82 |

Як приклад використання прогностичних властивостей ФРФ-19 наводимо витяг з історії хвороби № № 9.16644. Хвора П., 54 рік, перебувала на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» з 01.10.2014 по 15.10.2014 р. з діагнозом: хронічний некалькульозний холецистит, середньої тяжкості, стадія загострення. Скарги на біль в правому підребер’ї, нудота, гіркота в роті, загальна слабкість, зниження працездатності. З анамнезу відомо, що хворіє на хронічний холецистит протягом останніх 3-х років. Лікувалась амбулаторно, самостійно приймала но-шпу при виникненні болю, алохол.

Об’єктивно: загальний стан середньої тяжкості, хвора контактна. Конституційний тип нормостеничний. Зріст – 165 см, вага – 65 кг, ІМТ – 23,9 кг/м2. Шкіра та видимі слизові чисті, світло рожеві. t = 36,5 C. Периферійні лімфовузли не збільшені. ЧДД – 18 в 1 хв. Над легенями перкуторно ясний легеневий звук, дихання везикулярне. Тони серця приглушені, діяльність ритмічна. ЧСС = 86 ударів в хв., АТ 120/80 мм рт. ст. Язик сухий, обкладений білуватим нальотом. Живіт при пальпації м'який, відзначається болючість в проекції жовчного міхура. Печінка у краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Набряків немає. Фізіологічні оправлення у нормі. В клінічному аналізі крові відзначається помірний лейкоцитоз. Клінічний аналіз сечі без змін. В біохімічного аналізі крові: АЛТ – 62,8 од/л; загальний холестерин – 6,26 ммоль/л, тригліцериди – 1,43 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,02 ммоль/л, ЛПНЩ – 3,9 ммоль/л. Холецистосонографія від 03.10.2014 р.: відмічається деформація контуру, потовщення стінок ЖМ, негомогенний вміст, позитивний ультразвуковий симптом Мерфі; подовжений час латентного періоду, знижені коефіцієнти випорожнення, збільшені початковий й кінцевий об’єми ЖМ. Проведено лікування: дієта №5, спазмобрю 10 мг 3 р/день, гепаклін 3р/день, проксіум 40 мг 1 р/день, УДХК у дозі 15 мг/кг/добу.

Лабораторні дані, отримані при дослідженні, свідчать про те, що у хворого з ізольованим ХБХ рівень ЛПНЩ прагнув по цільових значень. Рівень ФРФ-19 був 102,23 нг/мл. За результатами ROC-аналізу отримані дані свідчать на користь прогнозу прогресування порушень ліпідного обміну.

Через 3 місяці після попередньої госпіталізації хворий повторно пройшов лабораторне обстеження з визначення параметрів ліпідограми, яка показала значне зростання рівня ЛПНЩ. Таким чином, прогностична цінність ФРФ-19 при рівні менше, ніж 95,25 пг/мл у відношенні прогресування порушень ліпідного обміну була підтверджена лабораторно, що дає можливість використовувати даний параметр для виділення когорти хворих з високим ризиком зростання вмісту проатерогенних фракцій ліпідного профілю як тригера літогенеза та атеросклеротичного ураження судин у хворих з ХБХ.

Отримані результати дають змогу стверджувати про можливість використання ФРФ-19 в клінічній практиці з метою скринінгу хворих і формування когорти з високим ризиком розвитку змін у роботі гепатобіліарного тракту на тлі ЦД 2 типу, що дозволить своєчасно розширити діагностичні стратегії та попередити розвиток ускладнень. Це особливо актуальним є у хворих на ЦД 2 типу, коли існують передумови до літогенезу в умовах автономної вісцеральної нейропатії, яка є причиною нетипової, «стертої» клінічної симптоматики розладів гепатобіліарного тракту та унеможливлює ранню діагностику цих порушень.

Наступним етапом роботи була розробка прогностичної моделі. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного пакету SPSS 19 для Windows. Для визначення предикторів математичної моделі прогнозування порушень ЖК за даними аналізу 4 показників у двох групах (група 1 та група 2) було використано метод бінарної логістичної регресії. Група 1 включала результати обстеження пацієнтів із відсутністю порушень метаболізму ЖК (n=13), група 2 - результати обстеження пацієнтів із порушенням метаболізму ЖК (n=43).

За допомогою цього методу досліджується залежність дихотомічної змінної від незалежних змінних, що мають будь-який вид шкали. Як правило, у випадку з дихотомічними змінними мова йде про деяку подію, яка може відбутися або не відбутися. Бінарна логістична регресія в такому випадку розраховує ймовірність настання події в залежності від значень незалежних змінних за формулою:



(3.5.1)

де X*п* – незалежні змінні; b1-bn – коефіцієнти предикторів математичної моделі; а – деяка константа.

Відповідно до методу покрокової логістичної регресії були визначені 4 найбільш значущих показника для визначення прогнозування порушень ЖК :

X1 – індекс скорочення ЖМ;

Х2 – ЛПНЩ;

X3 – загальний білок;

X4 – ФРФ-19.

Отримані предиктори можуть використовуватися в якості прогностичних факторів для оцінки ймовірності розвитку прогнозування порушень ЖК за такою формулою:

=



(3.5.2)

Значення лежить в межах від 0 до 1 та чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ймовірність розвитку прогнозування порушень ЖК, якщо значення знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта не спостерігаються прогнозування порушень ЖК.



Далі проводилась перевірка значущості підібраних коефіцієнтів математичної моделі з використанням критерію Вальда. Оцінку надійності отриманого рівняння проводили за критерієм *R*2 Нейджелкерка (табл. 3.5.5).

Таблиця 3.5.5

Результати оцінки надійності моделі прогнозу порушень метаболізму ЖК

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Модель | -2 Log-правдоподобие | R-квадрат Нэйджелкерка | *р*. |
| 1 | 4,764 | 0,954 | 0,001 |

В результаті моделювання була побудована класифікаційна діаграма (рис. 3.5.5), на якій по горизонтальній вісі відкладені значення передбаченої ймовірності, а по вертикалі – частоти зустрічалості.

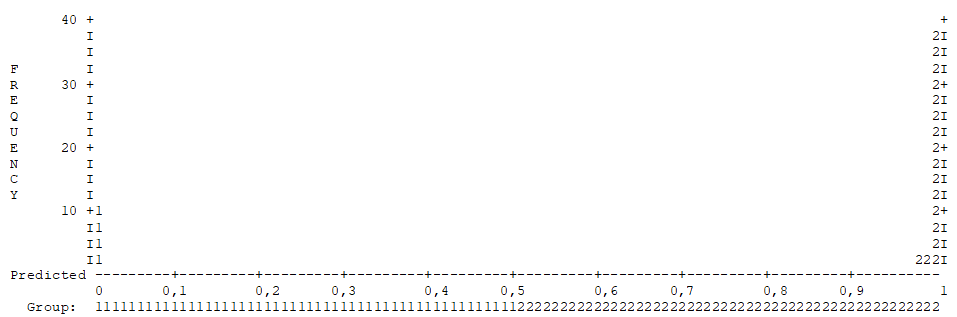


Рисунок 3.5.5 – Діаграма класифікації

На діаграмі символами «1» і «2» позначені градації передбаченої залежною змінною: «1» - прогнозується відсутність порушень метаболізму ЖК; «2» - прогнозуються порушення метаболізму ЖК. Кожен стовпчик на діаграмі відповідає певній передбаченої ймовірності, а його висота - кількості спостережень для яких передбачена ця можливість.

Чисельний результат бінарної класифікації об'єктів, який дозволяє судити про кількість правильних і неправильних прогнозів, наведено в таблиці 3.5.6.

Таблиця 3.5.6

Результати класифікації груп за даними отриманої моделі прогнозу

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи спостереження | Спрогнозовані результати | | % вірно передбачених станів |
| Група І | Група ІІ |
| Група І | 12 | 1 | 92,3 |
| Група ІІ | 1 | 42 | 97,7 |

Оцінка адекватності моделі проводилася з використанням критерію згоди Хосмера-Лемешова (табл. 3.5.7), в якому значення *р* тим вище, чим менша відмінність між частотою, яка спостерігається та передбаченими результатами на підставі даних, що розраховані за регресійною моделлю.

Таблиця 3.5.7

Результати перевірки за критерієм згоди Хосмера-Лемешева

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Модель |  | *р*. |
| 1 | 0,131 | 1,000 |

Для оцінки ефективності моделі використовувався ROC-аналіз. Отримана ROC-крива (рис. 3.5.6) показує залежність частки вірно класифікованих позитивних результатів (чутливість) від частки невірно класифікованих негативних наслідків (одиниця мінус специфічність).

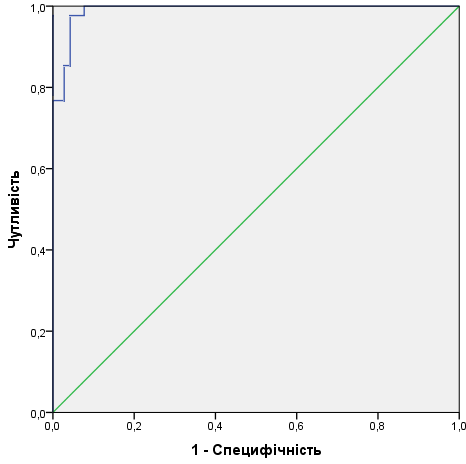


Рисунок 3.5.6. – ROC-крива моделі прогнозу порушень метаболізму ЖК

Значення площі під ROC-кривої склало 0,988 (0.972, 1.000), що говорить про відмінну якість отриманої моделі.

Аналіз результатів перевірки підібраних коефіцієнтів математичної моделі з використанням критерію Вальда показав, що всі змінні значущі (*р* < 0,05) і підібрані коректно, а само рівняння надійно і коректно визначає стан в 95,4% випадків.

З таблиці 3.5.6 можна зробити висновок про те, що із загальної кількості спостережень групи І правильно класифіковані 12 випадків з 13. Із загальної кількості спостережень групи ІІ із використанням отриманої моделі були правильно класифіковані 42 спостереження з 43.

Таким чином, загальна відсоткова частка вірно класифікованих станів склала 96,4%, а досягнутий рівень значущості тесту згоди Хосмер-Лемешова (табл. 3.5.7) свідчить про адекватність створеної моделі реальним даним та дає можливість використовувати модель на практиці.

**Резюме.** У хворих на ЦД 2 типу зниження рівня ФРФ-19 нижче, ніж 98,33 пг/мл виявило прогностичні властивості щодо розвитку порушень обміну ЖК у хворих з ЦД 2 типу.

ФРФ-19 при рівні менше 96,23 пг/мл мав прогностичне значення у відношенні моторно-евакуаторних порушень ЖМ за рівнем індекса скорочення ЖМ (Vmax/Vmin) у хворих з ЦД 2 типу.

ФРФ-19 виявив прогностичні властивості щодо прогресування порушень вуглеводного обміну при рівні менше, ніж 113,5 пг/мл.

ФРФ-19 продемонстрував прогностичну цінність при рівні менше 95,25 пг/мл щодо зростання рівня ХС ЛПНЩ у хворих на ізольований ХБХ, що дає можливість використовувати даний білок в якості маркера прогнозу прогресування порушень ліпідного обміну.

Модель прогнозу порушень метаболізму жовчних кислот із залученням ФРФ-19, ЛПНЩ, індексу скорочення ЖМ та рівню загального білка показала високу відсоткову частку вірно класифікованих станів (96,4%), що дає змогу використовувати її у закладах охорони здоров`я у практиці лікаря-терапевта, лікаря загальної практики-сімейного лікаря, гастроентеролога.

Результати, що висвітлені у даній главі, представлені в наступних виданнях:

1. Тимошенко Г.Ю. Прогностичне значення фактору росту фібробластів 19 у розвитку біліарних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу та оптимізація лікування / Г.Ю. Тимошенко // Abstracts of V International Scientific and Practical Conference Science and education: problems, prospects and innovations, Kyoto, 4-6 february, 2021. – P. 963-968.

**3.6. Вплив запропонованої терапії на показники ліпідного та вуглеводного обмінів, вміст жовчних кислот та активність фактору росту фібробластів-19 у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу**

Аналіз клініко-лабораторних та інструментальних параметрів хворих на ХБХ на тлі ЦД 2 типу (n=62) проводили двічі: на 1-шу добу госпіталізації та через 3 місяці після лікування. До складу комплексного лікування увійшли цукорзнижуючі препарати, лікувальне харчування, призначення спазмолітичної та антибактеріальної терапії, УДХК у дозі 15 мг/кг/добу 4 тижні, а також АЛК в дозі 600 од в/в крапельно 10 днів з подальшим пероральним прийомом протягом 12 тижнів.

На тлі використання запропонованої терапії у хворих на ХБХ та ЦД 2 типу спостерігалася позитивна динаміка клінічних симптомів (рис. 3.6.1, 3.6.2).

Встановлено зниження відсотку хворих, що мали метеоризм, гіркоту у роті, нудоту (р<0,05). Подібні результати отримано за симптомами: емоційна лабільність, мерзлякуватість (р<0,05). Потужний ефект комплексної терапії виявлено при оцінці динаміки больового синдрому, який було купіровано у 100% хворих на ХБХ та ЦД 2 типу.

Рис. 3.6.1. Гістограма клінічної симптоматики проявів поєднаного перебігу ЦД 2 типу та ХБХ при первинному огляді хворих

Позитивні зміни також знайдено щодо таких симптомів як зниження активності та загальної слабкості. Кількість хворих з такими симптомами істотно знизилась, проте біля третини пацієнтів мали означені прояви хвороби, хоча їх інтенсивність була меншою (табл. 3.6.1).

Рис. 3.6.2. Динаміка клінічних симптомів у хворих на ХБХ та ЦД 2 типу в динаміці комплексного лікування.

Таблиця 3.6.1

Розповсюдженість клінічних синдромів у хворих на ХБХ та ЦД 2 типу та їх динаміка на тлі лікування

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клінічний синдром | Хворі з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу  n=62/100% (абс. число/ %) | |
| Абдомінально-больовий | До лікування | 45/72,6% |
| Після лікування | 0 |
| р | <0,05 |
| Диспепсичний | До лікування | 53/ 85,5% |
| Після лікування | 5/ 8,06% |
| р | <0,05 |
| Нейро-вегетативний | До лікування | 50/ 80,6% |
| Після лікування | 3/ 4,8% |
| р | <0,05 |
| Астенічний | До лікування | 62/ 100% |
| Після лікування | 19/ 30,6% |
| р | <0,05 |

Проведене дослідження показало, що застосування комплексного лікування супроводжувалось зникненням клінічної симптоматики у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу протягом 7-10 днів від початку лікування. Результати представлено у таблиці 3.6.2.

Таблиця 3.6.2.

Терміни зникнення клінічного синдрому у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу на тлі комплексної терапії (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Клінічні синдроми | | | |
| Абдомінально-больовий | Диспепсичний | Астенічний | Нейро-вегетативний |
| Термін зникнення клінічного синдрому, доба | 7,12±0,26 | 10,14±0,25 | 8,57±0,29 | 8,29±0,18 |

Вивчення динаміки показників оглядової холецистосонографії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу на тлі лікування визначило достовірні зміни (таблиця 3.6.3).

Таблиця 3.6.3

Динаміка показників оглядової холецистосонографії під впливом комплексної терапії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Хворі з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу  n=62/100% (абс. число/%) | |
| Форма ЖМ:  -грушоподібна | До лікування | - |
| Після лікування | 11/ 17,7% |
| р | <0,05 |
| -овальна | До лікування | 12/ 19,4% |
| Після лікування | 29/46,8% |
| р | <0,05 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| *Продовження таблиці 3.6.3* | | |
| -циліндрична | До лікування | 50/ 80,6% |
| Після лікування | 22/ 35,5% |
| р | <0,05 |
| Деформація контуру | До лікування | 53/85% |
| Після лікування | 6/ 9,7% |
| р | <0,05 |
| Септальні перетинки | До лікування | 55/ 88,7% |
| Після лікування | 12/ 19,4% |
| р | <0,05 |
| Потовщення стінок ЖМ >2 мм | До лікування | 62/ 100% |
| Після лікування | 14/ 22,6% |
| р | <0,05 |
| Вміст ЖМ:  -гомогенний | До лікування | 12/19,4% |
| Після лікування | 45/ 72,6% |
| р | <0,05 |
| -негомогений | До лікування | 45/ 72,6% |
| Після лікування | 17/ 27,4% |
| р | <0,05 |
| -сладж-феномен | До лікування | 24/38,7% |
| Після лікування | - |
| р | <0,05 |
| Позитивний ультразвуковий симптом Мерфі | До лікування | 48/ 77,4% |
| Після лікування | - |
| р | <0,05 |

Знайдено двократне зниження відсотку хворих з циліндричною формою ЖМ, збільшення хворих з овальною формою ЖМ та появою когорти пацієнтів з грушоподібною формою ЖМ, що складає майже п’яту частину всіх хворих на ХБХ та ЦД 2 типу, залучених у дослідження. Крім того, вірогідно знизилась кількість хворих з деформацією контуру ЖМ, а також з наявністю септальної перетинки. Спостерігалося значне зниження відсотку хворих з потовщенням стінок ЖМ. Відбулась позитивна динаміка з боку змін вмісту ЖМ: достовірно знизився відсоток хворих, що мали негомогенний вміст ЖМ, зникли випадки наявного сладж-феномену разом зі збільшенням відсотку хворих з гомогенним вмістом ЖМ, який виявлено майже у ¾ хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу. Відмічено усунення позитивного ультразвукового симптому Мерфі у всіх хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу.

Оцінено зміни параметрів динамічної холецистосонографії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу під впливом терапії (табл. 3.6.4).

Таблиця 3.6.4.

Динаміка параметрів динамічної холецистосонографії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу під впливом терапії

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник, одиниця вимірювання | Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу  n = 62 | |
| До лікування | Після лікування |
| 1 | 2 |
| Час латентного періоду, хвилини | 29,7±0,4 | 14,7±0,4  р1та2<0,05 |
| Об’єм ЖМ початковий (V0), см3 | 82,6±1,3 | 51,7±1,03  р1та2<0,05 |
| Коефіцієнт випорожнення ЖМ  -на 15 хв (%) | 0 | 2,6±0,4  р1та2<0,05 |
| -на 30 хв (%) | 2,4±0,8 | 7,9±0,3  р1та2<0,05 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Продовження таблиці 3.6.4* | | |
| -на 45 хв (%) | 8,5±0,3 | 15,7±0,7  р1та2<0,05 |
| -на 60 хв (%) | 18,1±0,2 | 35,2±0,5  р1та2<0,05 |
| Об’єм ЖМ кінцевий, см3 | 67,1±0,7 | 23,8±1,1  р1та2<0,05 |
| Індекс скорочення  V max/ V min | 1,22±0,2 | 2,8±0,4  р1та2<0,05 |

Під впливом комплексної терапії істотно скоротився час латентного періоду та зростали коефіцієнти випорожнення на 15, 30, 45 й 60 хвилинах (р<0,05). Крім того, знайдено зменшення початкового й кінцевого об’ємів ЖМ на тлі лікування у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу (р<0,05). Індекс скорочення ЖМ під впливом лікування у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу достовірно зростав (р<0,05).

Запропонована терапія оказувала позитивний вплив на показники ліпідного обміну: відзначали вірогідне зниження сироваткового рівня ЗХ та ТГ (р<0,05). Позитивну динаміку визначали при оцінці рівню ЛПВЩ, який зростав на тлі лікування (р<0,05) та при зниженні ЛПНЩ (р<0,05) – рис. 3.6.3.

Рис. 3.6.3. Параметри ліпідного обміну в динаміці комплексної терапії хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ХБХ.

У хворих з коморбідністю захворювань визначена позитивна динаміка показників вуглеводного обміну: достовірно знижувалися рівні глюкози сироватки та вміст інсуліну (рис. 3.6.4).

Рис. 3.6.4. Параметри вуглеводного обміну в динаміці комплексної терапії хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ХБХ.

Одночасно у хворих основної групи після проведеного комплексного лікування спостерігалось зниження вмісту ЖК у сироватці крові на тлі підвищення показника ФРФ-19 (табл. 3.6.5).

Таблиця 3.6.5

Динаміка вмісту ЖК, ФРФ-19 сироватки крові у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу під впливом терапії (М±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Хворі з ХБХ та ЦД 2  n=62 | |
| До лікування | Після лікування |
| 1 | 2 |
| ЖК, ммоль/л | 2,57±0,12 | 0,68±0,09  р1та2<0,05 |
| ФРФ-19, пг/мл | 71,85 ± 17,78 | 105,16 ± 12,15  р1та2<0,05 |

Таким чином, проведене дослідження показало, що комплексна схема лікування хворих на ЦД 2 типу та ХБХ з використанням препаратів УДХК та АЛК спричиняла позитивні зміни. Так, зниження відсотку хворих з циліндричною формою ЖМ разом зі зростанням відсотку випадків овальної форми ЖМ, поява майже 1/5 частини всіх випадків з грушоподібною формою, а також зниження початкового й кінцевого об’ємів ЖМ свідчило про покращення пружності міхура.

Скорочення тривалості латентного періоду і збільшення коефіцієнтів випорожнення ЖМ розглядали як зменшення проявів холецистопарезу та покращення кінезу ЖМ, а істотне зниження відсотку випадків деформації контуру ЖМ та відсутність септальної перетинки розглядали в якості ознаки усунення запалення в міхурі.

Крім того, отримано позитивні результати щодо параметрів ліпідного обміну із збільшенням антиатрогенних фракцій та зниженням проатерогенних разом з покращенням показників вуглеводного обміну.

Можна припустити, що позитивна динаміка клінічних проявів захворювань, а також результати лабораторних та інструментальних досліджень були наслідком збагачення жовчі УДХК, тобто зростання її гідрофільності, що сприяє покращенню секреторної функції гепатобіліарної системи, запобігає холестазу і має протизапальну дію.

З іншого боку, позитивна динаміка з боку параметрів, відповідальних за моторно-евакуаторну функцію ЖМ, обумовлена ефектами АЛК щодо усунення виразності діабетичної полінейропатії.

Тобто, призначення УДХК та АЛК на тлі комплексної терапії ХБХ та ЦД 2 типу, надає позитивний вплив на ентерогепатичну регуляцію, пов’язану з роботою ланцюга ФРФ-19-ЖК за наявності метаболічних порушень.

**Резюме.** На тлі комплексного лікування хворих на ЦД 2 типу та ХБХ з залученням препаратів УДХК та АЛК виявлено покращення клінічного стану хворих: спостерігалося усунення абдомінально-больового синдрому, зменшення відсотку пацієнтів з проявами диспепсичного, нейро-вегетативного й астенічного синдромів.

Залучення до складу комплексної терапії препаратів УДХК та АЛК супроводжувалось позитивними ефектами за рахунок покращення скорочувальної здатності ЖМ, зниження вмісту ЖК сироватки, що забезпечувало покращення моторно-евакуаторної й холесекреторної функцій ЖМ.

Застосування препаратів УДХК та АЛК у складі комплексної терапії призводило до позитивних ефектів щодо показників ліпідного та вуглеводного обмінів, вмісту жовчних кислота та рівня ФРФ-19 сироватки крові.

Результати, що висвітлені у даній главі, представлені в наступних виданнях:

1. Тимошенко Г.Ю. Динаміка клінічних симптомів й функціонального стану біліарної системи у хворих на хронічний безкам’яний холецистит на тлі цукрового діабету 2 типу під впливом комплексної терапії / Г.Ю. Тимошенко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Том 6, №1 (29). – С. 138-144.

2. Tymoshenko G. Ways to optimize the treatment of biliary system disorders in patients with type 2 diabetes / G. Tymoshenko // International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientifics, Харків, 8–9 жовтня, 2020 р. – С. 90-91.

3. Тимошенко Г.Ю. Функціональний стан біліарної системи у хворих на хронічний некалькульозний холецистит та цукровий діабет 2 типу на тлі комплексної терапії / Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання)», Харків, 4-5 березня, 2021 р. – С. 167-168

**УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Розвиток сучасних наукових досліджень іде шляхом поглибленого вивчення 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 сприяти прогресуванню захворювань, ранньому виникненню ускладнень та впливати на корекцію терапевтичних заходів. Серед нозологічних форм, які доволі часто поєднуються між собою, виділяють хвороби серцево-судинної системи, травного тракту та ендокринні захворювання, а саме, ЦД 2 типу [1, 2, 3, 22].

Доведено, що у 75% випадків ЦД супроводжується ураженням системи органів травлення (як первинного, так і вторинного характеру), що впливає на вибір тактики лікування [6]. У хворих на ЦД нерідко виявляють діабетичні холецистопатії – ураження ЖМ та жовчовивідних шляхів [8, 9, 10]. Серед хронічних захворювань ЖМ та біліарного тракту в цілому особливо місце належить ХБХ. Перебіг захворювання пов’язують з розвитком асептичного (частіше) запалення ЖМ, що призводить до порушення травлення як збоку біліарної системи, так і негативно впливає на екзокринну функцію підшлункової залози – активація ферментів залози відбувається у дванадцятипалій кишці у присутності ЖК [11, 12].

На сучасному етапі привертає увагу новий клас білків, так званих ендокринних регуляторів фізіологічних функцій і гепатопротекторів – ФРФ. Усі 22 білка цього класу відіграють суттєву роль у нейропротекції та обміні речовин, але тільки три з них (ФРФ-19, ФРФ-21,ФРФ-23) мають ендокринні властивості. Синтез ендокринних регуляторів класу ФРФ (ФРФ-19, ФРФ-21) відбувається у багатьох клітинах: кишечнику, сітківки, ЖМ, нирок тощо та вони приймають участь у регуляції рівня глюкози, жирового обміну, підтримці енергетичного гомеостазу [17, 18, 19].

Показано, наявність ФРФ-19 сприяє підвищенню толерантності до глюкози та чутливості до інсуліну, контролює вагу та обміну ліпідів, в той же час негативно регулює синтез ЖК та їх секрецію [18, 21].

Враховуючи актуальність питання взаємин біліарної системи та ЦД 2 типу, метою дослідження було удосконалення діагностики та прогнозування перебігу ЦД 2 типу в поєднанні з ХБХ на підставі комплексної оцінки клініко-патогенетичних особливостей їх перебігу, рівня ФРФ-19 та ЖК у сироватці крові та оцінки ефективності терапії.

Було обстежено 126 хворих, серед яких у 62 випадках діагностовано поєднання ЦД 2 типу та ХБХ, 33 особи мали ізольований ЦД 2 типу та у 31 пацієнта отримано дані щодо наявності ізольованого ХБХ. Склад групи донорів був репрезентативним за кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі. Вік хворих коливався в межах 44 до 75 років. Тривалість ЦД 2 типу коливалась від 1 до 19 років. Контрольна група була представлена 20 практично здоровими особами, яка була тотожною дослідженим групам за віком та статтю.

У роботі проаналізовано сироватковий рівень ФРФ-19 у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу, при ізольованому ЦД 2 типу, ізольованому ХБХ й у групі контролю. Визначення вмісту білку ФРФ-19 встановило, що його рівень у пацієнтів з коморбідною патологією був вірогідно нижче, ніж у осіб контрольної групи (163,92±6,67 пг/мл), та складав 71,49±4,02 пг/мл. У хворих з ізольованим ХБХ, як і у когорті хворих з ізольованим ЦД 2 типу, також було встановлено зниження показника ФРФ-19 проти контролю. Однак даний показник в обох групах перевищував його вміст у хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ХБХ: у 1,7 разів при зіставленні з хворими з ізольованим ХБХ та у 1,2 рази при порівнянні з когортою хворих, що мали ізольований ЦД 2 типу.

Зіставлення параметрів вуглеводного обміну у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу виявило зростання рівня інсуліну у 4,2 рази, концентрації глюкози крові у 1,7 рази, глікозильованого гемоглобіну у 1,6 рази та індексу НОМА у 18 разів порівняно з особами контрольної групи. Подібні відмінності відмічено при порівнянні показників вуглеводного обміну у хворих з ізольованим ЦД 2 типу й групою контролю за рахунок збільшення концентрації глюкози крові у 1,6 рази, інсуліну у 4,1 рази, індексу НОМА у 16,3 рази й глікозильованого гемоглобіну у 1,5 рази за наявності метаболічних порушень.

Порівняння параметрів вуглеводного обміну у хворих з ізольованим ХБХ та групою контролю за рівнем глікемії, інсулінемії, глікозильваного гемоглобіна та інсулінорезистентності, визначеної при використанні розрахункового індексу НОМА, вірогідних відмінностей не виявило (р>0,05).

У хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу вміст інсуліну достовірно перевищував такий у хворих з ізольованим ХБХ у 4,5 рази (р<0,01). Подібні відмінності знайдено за рівнем глікозильованого гемоглобіну. Дослідження концентрації глюкози виявило вірогідні відмінності у вигляді зростання даного параметра у 1,6 рази у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ при зіставленні з хворими, що мали ізольований ХБХ. Що стосується індексу НОМА, то знайдено відмінності у вигляді збільшення даного показника у хворих з ЦД 2 типу та ХБХ (р<0,01).

Порівняння показників вуглеводного обміну у хворих з коморбідністю ХБХ та ЦД 2 типу та хворими з ізольованим ЦД 2 типу достовірних різниць не виявило (р>0,05).

Таким чином, при проведеному дослідженні були виявлені зміни параметрів вуглеводного обміну у вигляді гіперглікемії, гіперінсулінемії та ІР у хворих з коморбідністю ЦД 2 типу та ХБХ та при ізольованому ЦД 2 типу, що є характерних для цукрового діабету. Разом з тим отримано дані щодо зниження активності ФРФ-19 у хворих усіх обстежених груп. В разі наявності ХБХ такі зміни можна трактувати як результат взаємозв’язків метаболічних порушень з морфо-функціональним станом ЖМ.

Проаналізовано вплив тривалості ЦД 2 типу на рівні ФРФ-19. Для реалізації даного етапу групи хворих були розподілені на підгрупи згідно. Так, до 1а підгрупи увійшли хворі з поєднанням ХБХ та ЦД 2 типу з тривалістю анамнезу менше 5 років, 1б - більше 5 років. 2а підгрупа була сформована хворими на ізольований ЦД 2 типу тривалістю менше 5 років; 2б - з ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років. Було встановлено негативний вплив тривалого перебігу ЦД на показник ФРФ-19: у хворих 1б підгрупи концентрація ФРФ-19 була достовірно нижче на 14,7%, ніж у хворих 1а підгрупи (58,73±2,84 пг/мл проти 68,87±3,93 пг/мл, р<0,05). Подібні зміни виявлено у підгрупах хворих з ізольованим ЦД 2 типу: концентрація ФРФ-19 у хворих 2б підгрупи знижувалась порівняно з хворими 2а підгрупи (66,72±2,1 пг/мл проти 80,33±3,77 пг/мл відповідно, р<0,05).

Подальший науковий пошук обумовив необхідність співставлення підгруп хворих з однаковим терміном ЦД 2 типу залежно від наявності ХБХ. Так рівень ФРФ-19 у хворих 1а підгрупи, представленої хворими з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу тривалістю менше 5 років, був на 14,3% нижче при зіставленні з підгрупою 2а, до якої увійшли хворі з ізольованим ЦД 2 типу подібної тривалості (менше 5 років) (р<0,05). Знайдено зменшення концентрації ФРФ-19 у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років (1б група) на 12% порівняно з хворими на ізольований ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років (2б група) (р<0,05). Виявлені дані доводять, що наявність та тривалість ЦД 2 типу негативно впливає на показник ФРФ-19, що може бути пов’язано з впливом метаболічних порушень на роботу кишечнику, розвитком автономної нейропатії, результатом чого є порушення синтезу ФРФ-19 [1-3, 6, 7, 9]. Крім того, даний ефект може бути обумовлений впливом порушень гомеостазу глюкози на рецептор ФРФ, що викликає ФРФ- резистентність [4, 5]. Виявлені наднизькі рівні ФРФ-19 у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу незалежно від тривалості останнього свідчать на користь впливу коморбідної патології на активність ФРФ-19, що може бути наслідком порушення синтезу даного білку жовчним міхуром [8, 10]. Крім того, такі результати можуть бути пов’язані з тим, що одним з джерел синтезу ФРФ-19 є підшлункова залоза, яка за наявності ЦД 2 типу не здатна виконувати ендокринну функцію у повному обсязі [8].

При визначенні вмісту показників ліпідного обміну було встановлено, що у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ рівень загального холестерину був вище, ніж у осіб групи контролю на 95% (р<0,01). Подібні зміни були отримані за показниками триглицеридів та ХС ЛПНЩ, рівні яких у хворих при ЦД 2 типу та ХБХ перевищували такі у осіб контрольної групи в 2,6 рази і на 67,4% відповідно (р<0,01). Зіставлення рівнів ХС ЛПВЩ у хворих з поєднанням ЦД 2 типу й ХБХ з групою контролю показало зменшення рівня даного показника в 2,9 рази (р<0,01); рівні ХС ЛПДНЩ та КА достовірно перевищували такі у осіб контрольної групи у 2,25 та 1,97 рази відповідно (р<0,05). У хворих з ізольованим ЦД 2 типу знайдено збільшення рівня загального ХС у 1,5 рази та концентрації ТГ майже у 1,6 рази при зіставленні з контрольною групою (р<0,01). Одночасно встановлено зростання вмісту ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ та зниження ХС ЛПВЩ (р<0,05). Подібні різниці відмічено за параметрами КА, рівень якого у хворих з ізольованим ЦД 2 типу вірогідно перевищував такий у групі контролю (р<0,05).

У хворих на ізольований ХБХ рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ й тригліцеридів вірогідно перевищували такі у осіб контрольної групи на 33,5%, 28,9% та 14,8% відповідно (р<0,05) та показник ХС ЛПВЩ був нижче на 19 % (р<0,05). Також встановлено зростання вмісту ХС ЛПДНЩ на 50% при співставленні з особами контрольної групи (р<0,05). Порівняння рівнів КА у хворих з ізольованим ХБХ та у групі контролю достовірних різниць не виявило (р>0,05).

Зміни в параметрах ліпідограми у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ були вірогідно вищими, ніж при ХБХ та відрізнялися за рівнем ЗХ на 46,1%, ТГ (в 2,26 рази) та ХС ЛПНЩ на 29,8% відповідно (р<0,05); концентрація ХС ЛПВЩ була вірогідно нижче (р<0,05). Тобто, проведене дослідження визначило, що в усіх обстежених хворих спостерігалися зсуви показників ліпідного профілю, які мали найбільш виразні зміни при поєднанні ЦД 2 типу та ХБХ.

Аналіз відмінностей показників ліпідограми у хворих основної групи порівняно з ізольованим ЦД 2 типу виявив відмінності у вигляді достовірного зростання рівнів загального холестерину, ХС ЛПНЩ на 29,3% та 17,5% відповідно (р<0,05). Концентрація ХС ЛПВЩ знижувалась вірогідно у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ порівняно з хворими, що мали ізольований ЦД 2 типу.

Рівень КА у осіб основної групи достовірно перевищував аналогічний показник у хворих на ізольований ЦД 2 типу та ізольований ХБХ у 1,75 та 1,9 рази відповідно (р<0,05). Подібні відмінності знайдено за рівнем тригліцеридів, концентрація яких у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу вірогідно перевищувала такі у хворих з ізольованими ЦД 2 типу та ХБХ у 1,7 та 2,3 рази відповідно (р<0,05). Порівняння вмісту ХС ЛПДНЩ виявило його зростання у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу в 1,5 рази при зіставленні з хворими з ізольованим ХБХ та не визначило різниць при зіставленні з хворими, що мали ізольований ЦД 2 типу (р>0,05).

Зростання рівнів загального холестерину і тригліцеридів як факторів ризику розвитку жовчних конкрементів при низькому значенні ЛПВЩ-ліпід-транспортеру сироватки крові й жовчі, яке спостерігається не тільки за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу, а й на етапі ізольованого ХБХ та ізольованого ЦД 2 типу, – може свідчити про зростання ризику літогенезу жовчного міхура у хворих з ЦД 2 типу й патологією біліарного тракту [11, 12]. Крім того, диспропорційні зміни показників ліпідограми у бік проатерогенних фракцій на фоні низьких значень антиатерогенного ХС ЛПВЩ у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ вказують на зростання ризику прогресування атеросклеротичного ураження судин й розвитку кардіоваскулярних подій у даної когорти хворих.

Проаналізовано зміни параметрів вуглеводного обміну залежно від квартілей ФРФ-19. Групу хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ було розподілено наступним чином: 1й квартіль з рівнем ФРФ-19 у межах (51,64-62,58) пг/мл, 2й квартіль - з вмістом ФРФ-19, що коливався від 62,59 до 71,85 пг/мл, 3й квартіль сформовано при рівні ФРФ-19 – (71,86-84,41) пг/мл та 4й квартіль з ФРФ-19 у межах (84,42-90,32) пг/мл.

Рівень інсуліну у хворих з поєднаним перебігом у 1-му квартілі виявив тенденцію до зростання порівняно з 3-м (р=0,09) та 4-м квартілем (р=0,07). Зіставлення рівнів інсуліну у хворих основної групи у 1-му та 2-му квартілях ФРФ-19 достовірних відмінностей не визначило (р>0,05). Концентрація глюкози у хворих з ЦД 2 типу та ХБХ у 1-му квартілі ФРФ-19 перевищувала таку в 4-му квартілі (р˂0,05), виявила тенденцію до зростання при порівнянні з 3-м квартілем (р=0,05) та була відповідна рівню глікемії у 2-му квартілі (р>0,05). Вивчення змін індексу НОМА показало подібні результати; у 1-му квартілі він був вище, ніж у 4-му у хворих основної групи. Порівняння рівнів індексу НОМА у 1-му та 2-му квартілях ФРФ-19 не виявило відмінностей (р>0,05). При зіставленні 1-го та 3-го квартіля ФРФ-19 за показником індексу НОМА визначалася тенденція до зростання у 1-му квартілі, але вона не досягала рівня вірогідності (р=0,05).

Отримані результати вказували на більш значні порушення вуглеводного обміну за умов низьких рівнів ФРФ-19 (51,64-62,58 пг/мл), що дозволяє провести розрахунки прогностичного значення даного показника.

Параметри ліпідного профілю також були проаналізовані згідно квартілей ФРФ-19 у хворих з поєднанням захворювань. Рівень ЗХ у хворих основної групи у 1-му квартілі ФРФ-19 був вірогідно вище при порівнянні з 3-м або 4-м (р˂0,05) та достовірно не відрізнявся при зіставленні з 2-м квартілем (р>0,05). У хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ концентрація ТГ у 1-му квартілі достовірно перевищувала таку в 4-му квартілі ФРФ-19 (р˂0,05) та повністю відповідала рівню даного показника у 2-му й 3-му квартілі (р>0,05). За показником ХС ЛПНЩ знайдено відмінності при порівнянні різних квартілей ФРФ-19 у хворих з комор бідністю захворювань у вигляді його достовірного зростання у 1-му квартілі порівняно з 4-м (р˂0,05). Співставлення рівня ХС ЛПНЩ у 1-му квартілі ФРФ-19 з 2-м та 3-м квартілем відмінностей не визначило (р>0,05). За показниками ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ й КА різниць виявлено не було при порівнянні у різних квартілях ФРФ-19 (р>0,05). Зниження сироваткової концентрації ФРФ-19 супроводжувалося збільшенням вмісту ЗХ, ХС ЛПНЩ й ТГ, що свідчило про можливість використання даного параметра з прогностичною метою для оцінки ризику розвитку порушень ліпідного обміну.

Оцінено вікові особливості динаміки вмісту ФРФ-19 в сироватці крові у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та на ЦД 2 типу. Так, до 1а групі, яку склали особи середнього віку (45-59 років), увійшло 35 хворих (середній вік 52,19±0,72 років); особи похилого віку (60-74 роки) були спрямовані до 1б групи - 27 пацієнтів (середній вік 66,22±1,65 років). Група хворих з ізольованим перебігом ЦД 2 типу з урахуванням вікових коливань була представлена 18 (2а група) та 15 (2б група) пацієнтами (середній вік 53,69±0,87 і 63,67±3,14 роки відповідно). Хворих з ізольованим ХБХ розподілили також на дві підгрупи: 3а – з особами (n=17, середній вік 53,84±0,93 років) та 3б група з особами похилого віку (n=14, середній вік 64,36±3,18 років). До 4 групи увійшли пацієнти групи контролю.

Було встановлено, що у осіб 1а групи, показник ФРФ-19 був нижчим за рівень у контрольній групі (4 група) (69,74±4,05 пг/мл проти 163,92±6,67 пг/мл, р<0,05). Аналогічна направленість змін даного показника виявлена і у хворих похилого віку (1б група) - 59,68±3,01 пг/мл (р<0,05). Однак слід відзначити, що, незважаючи на зниження показника по відношенню до норми, знайдено його достовірне зростання на 16,9% у хворих середнього віку (1а група) порівняно з хворими похилого віку (1б група) при поєднаному (р<0,05).

При оцінці вмісту показника ФРФ-19 у хворих на ізольований ЦД 2 типу також було визначено його зниження у 2а або 2б групі по відношенню до групи контролю (4 група) (81,23±2,79 пг/мл та 67,58±2,04 пг/мл відповідно, р<0,05). У той же час у хворих 2б групи зміни у даному показнику були більш значними та відрізнялися від його вмісту у осіб середнього віку на 20,2%, (р<0,05).

Порівняння ФРФ-19 у хворих з ізольованим ХБХ та контрольною групою показало зменшення даного показника у хворих середнього віку (3а група), похилого віку (3б група) з ХБХ (113,43±3,18 та 90,23±1,21 пг/мл відповідно, р<0,05).

Оцінено взаємозв’язки між сироватковою концентрацією ФРФ-19 та віком у хворих як за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ, так і ізольованому ЦД 2 типу різних вікових груп. Встановлено зв’язки зворотного характеру між рівнем ФРФ-19 та віком хворих як за наявності поєднаного перебігу ХБХ та ЦД 2 типу (1а група R= -0,37; 1б група R= -0,48), так і у хворих на ізольований ЦД 2 типу (2а група R= -0,34; 2б група R= -0,42) й ізольований ХБХ (3а група R= -0,34; 3б група R= -0,42). За силою зв’язків між групами, залученими у дослідження, вірогідних змін виявлено не було.

Таким чином, перебіг ЦД 2 типу, ХБХ їх поєднання супроводжується змінами рівнів ФРФ-19, які залежать від віку хворих. В той же час виразність змін була більш притаманна пацієнтам основної групи.

Подальший науковий пошук обумовив необхідність аналізу морфо-функціонального стану біліарної системи у досліджуваних групах хворих. Так, при поєднанні ХБХ та ЦД 2 типу, а також у хворих з ізольованим ХБХ переважали пацієнти з циліндричною формою міхура (80,6% та 71% відповідно), які мали потовщення його стінок (100% у хворих обох груп); більше ніж у 3/4 пацієнтів цих груп була наявна деформація контурів ЖМ, спостерігалися септальні перетинки, а також негомогенний вміст у порожнині ЖМ. Майже у половини хворих з основної групи, а також у 1/5 хворих на ізольований ХБХ знайдено сладж-феномен.

У хворих з ізольованим ЦД 2 типу переважну більшість складали особи з грушоподібною та овальною формою ЖМ (80,5%); 1/5 осіб цієї групи мала циліндричну форму ЖМ. Крім того, у третини хворих з ізольованим ЦД 2 типу знайдено деформацію контурів ЖМ, також не реєстрували септальні перетинки і потовщення стінок ЖМ, але більше половини хворих мали негомогенний вміст ЖМ та збільшені розміри ЖМ.

Виявлені зміни ЖМ (потовщення стінок) у хворих з ізольованим ХБХ та при поєднаному перебігу ХБХ з ЦД 2 типу розцінювалися нами як результат хронічного запального процесу та доводили розвиток сполученої тканини внаслідок запалення. Означене припущення було підтверджено деформацією органу, розвитком септальних перетинок та змінами вмісту його порожнини.

У третини хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ, а також у 1/5 хворих з ізольованим ХБХ вміст ЖМ був гомогенним. Позитивний ультразвуковий симптом Мерфі виявлено у всіх хворих з ізольованим ХБХ та в меншому ступеню при поєднанні захворювань, що, на нашу думку, може бути пов’язано з розвитком діабетичної автономної нейропатії.

Під час проведення динамічної холецистографії виявлено зростання часу латентного періоду, а також початкового об’єму ЖМ у хворих як за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ і ізольованому ХБХ. Побідні відмінності були характерні й при співставленні часу латентного періоду. Коефіцієнт випорожнення ЖМ у групі контролю вірогідно перевищував такий у хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ХБХ, а також в групах співставлення на будь-якому інтервалі часу проведення динамічної холецистографії (15, 30, 45 та 60 хвилин). Крім того, знайдено достовірно більший кінцевий об’єм ЖМ у хворих основної групи та груп зіставлення в порівнянні з особами контролю.

Проведено оцінку індексу скорочення V max/ V min в групах хворих, що дозволило виявити відмінності у даному показнику по відношенню до контролю: достовірне зниження означеного параметру, виразність якого більшою мірою була притаманна хворим з поєднанням ЦД 2 типу та ХБХ.

Приєднання ЦД 2 типу до ХБХ спричиняло негативний вплив на функціональний стан біліарної системи: відбувалася дилатація ЖМ разом зі зниженням його скоротливої функції, що сприяло порушенню фізико-хімічних властивостей жовчі, наслідком яких було формування сладж-феномену, частота якого двократно перевищувала таку у хворих з ізольованим ХБХ. Тобто, перебіг ХБХ супроводжувався змінами параметрів ЖМ через зростання його розмірів, характеризувався негомогенним вмістом ЖМ і, як наслідок, розвитком сладж-синдрому. Одночасно спостерігали збільшення початкового та кінцевого об’ємів ЖМ, коефіцієнтів його випорожнення, а також зниження індексу скорочення ЖМ. Наведені результати свідчили про наявність запального процесу в міхурі, який призводив до розвитку порушень моторно-евакуаторної й холесекреторної функції органу.

Таким чином, визначені особливості перебігу ХБХ у пацієнтів з ЦД 2 типу можуть сприяти формуванню атипової клінічної картини й ускладнювати своєчасну діагностику ураження біліарного тракту, а відтак потребують використання додаткових методів діагностики і віддалюють початок комплексних лікувально-профілактичних заходів.

Проведено аналіз рівнів ЖК у хворих груп. Знайдено зростання рівня ЖК у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД у 4,8 разів (2,57±0,12 ммоль/л), при ізольованому ЦД 2 типу у 3,7 разів (1,98±0,18 ммоль/л) та при ізольованому ХБХ у 2,6 рази (1,41±0,38 ммоль/л) при співставленні з особами групи контролю (0,54±0,11 ммоль/л) (р<0,05). Причому вміст ЖК у сироватці крові при поєднанні ХБХ та ЦД 2 типу достовірно перевищував рівень ЖК як у хворих з ізольованим ЦД 2 типу, так і при ізольованому ХБХ у 1,3 та 1,82 рази відповідно (р<0,05). Зростання рівня ЖК, ймовірно, може бути пов’язано з порушеннями ентерогепатичної регуляції внаслідок ефектів ФРФ-19.

Аналіз функціонального стану гепатобіліарної системи шляхом оцінки гепатоіндикаторів (АСТ, АЛТ, ЛФ, ГГТП) та рівнів білірубіну і його фракцій у хворих з поєднанням основної групи та груп порівняння з групою контролю відмінностей не виявив (р>0,05). Однак, знайдено зростання рівнів α1-, β-, γ-глобулінів та зниження рівня альбуміну сироватки крові. Продемонстровано зростання значень СРП у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу (4,96±0,41 мг/л), при ізольованому ЦД 2 типу (1,29±0,21 мг/л) й при ізольованому ХБХ (1,38±0,32 мг/л) порівняно з групою контролю (0,19±0,09 мг/л).

В подальшому проаналізовано зв’язки між сироватковою активністю ФРФ-19 та параметрами вуглеводного обміну. Визначено, що у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ між рівнем ФРФ-19 та сироватковою концентрацією глюкози та індексом НОМА існують зв'язки зворотного характеру (R= -0,57; p<0,05) та (R= -0,42; p<0,05) відповідно. Такі результати вказують на те, що за умов високої активності ФРФ-19 відбувається зниження рівня глюкози й рівня ІР, що обумовлено регуляторним ефектом даного маркера щодо гомеостаза глюкози. Отримані дані узгоджуються з результатам групи дослідників [3,7], що ФРФ-19 здатний впливати на вуглеводний метаболізм інсулін-незалежним Ras-ERK-p90SK шляхом, результатом чого було зниження глікемії та покращення чутливості тканин до інсуліну. Крім того, існують відомості [2-4], що ФРФ-19 через взаємодію з ФРФ-19-рецептором-1 у присутності β-Klotho здатний запускати пригнічення глюконеогенезу та посилення катаболізму глюкози через інгібування шляху CREB / PGC-1α разом з покращенням синтезу глікогену. Привертає увагу той факт, що у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу, а також у групі хворих з ізольованим ЦД 2 типу спостерігається гіперглікемія разом з достовірно більш низьким сироватковим рівнем ФРФ-19. Такі дані можуть бути пояснені дозозалежністю ефектів ФРФ-19 [3]. Тобто за наявності ЦД 2 типу рівень ФРФ-19 неадекватний задля забезпечення фізіологічного функціонування вуглеводного обміну, у той час коли у хворих з ізольованим ХБХ наявний компенсаторний механізм регуляціі гомеостазу глюкози з боку ФРФ-19. Отримані кореляційні зв’язки підтверджують дане припущення. Незважаючи на односпрямованість взаємин між показниками у хворих з ізольованим ЦД, ХБХ та за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу, вони різняться за силою. У той час коли у хворих на ЦД 2 типу з супутнім ХБХ, а також у групі ізольованого ЦД 2 типу негативний зв'язок між ФРФ-19 та концентрацією глюкози мав середню силу (R= -0.57 та R= -0.51), у хворих з ізольованим ХБХ він був сильним за силою (R= -0,71). Подібні результати відмічено і щодо сили зв’язків між ФРФ-19 та рівнем індексу НОМА у хворих з поєднанням ХБХ та ЦД 2 типу, при ізольованому ЦД 2 типу та ізольованому ХБХ.

При аналізі взаємозв’язків між рівнем ФРФ-19 сироватки крові та рівнем жовчних кислот виявлено зв’язки зворотного характеру у хворих основної групи (R= -0,78; р<0,05), при ізольованому ЦД 2 типу (R= -0,65; р<0,05) та у хворих з ізольованим ХБХ (R=-0,45; р<0,05). Аналіз отриманих кореляційних зв’язків показав, що вони різняться за силою: у хворих з ізольованим ХБХ та ізольованим ЦД 2 типу вони мали середню силу зворотного характеру; у когорті хворих на ЦД 2 типу та супутнім ХБХ негативний зв’язок набував сильної сили. Тобто відсутність пригнічующої функції ФРФ-19 внаслідок його низької активності супроводжувалась збільшенням рівнів ЖК і такі взаємини є стійкими особливо за наявності поєднання нозологій. Отримані результати узгоджуються з даними групи науковців під керівництвом Walter J.R., якими було встановлено недостатню супресію холестерин-7А-гідроксилази при низьких концентраціях ФРФ-19, що призводило до надмірної продукції ЖК [22]. Даний факт обумовлений регуляторною властивістю ФРФ-19 щодо ентерогепатичної циркуляції ЖК, пов’язаної з класичним шляхом утворення ЖК й впливом на транспортування ЖК з гепатоцитів і ентероцитів з залученням BSEP та OST α/β.

Встановлені зв’язки зворотного характеру між рівнем ФРФ-19 та віком хворих як за наявності поєднаного перебігу ЦД 2 типу та ХБХ (R= -0,42; р<0,05), так і у хворих на ізольований ЦД 2 типу (R=-0,39; р<0,05) і ізольований ХБХ (R=-0,44; р<0,05). За силою зв’язків між групами, залученими у дослідження, вірогідних змін виявлено не було.

Знайдено негативний кореляційний зв'язок між ФРФ-19 та тривалістю ЦД 2 типу у хворих з ХБХ (R=-0,27; р<0,05); між концентрацією ФРФ-19 сироватки і рівнем тригліцеридів (R= -0,34; р<0,05), рівнем загального холестерину (R= -0,37; р<0,05) та ЛПНЩ (R= -0,38; р<0,05). З параметрами ЛПДНЩ, КА, ЛПВЩ та рівнем ФРФ-19 достовірних зв’язків отримано не було (р>0,05). Тобто, зниження концентрації ФРФ-19 призводить до зростання проатерогенних фракцій ліпідограми у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу, що може розглядатись додатковим патогенетичним механізмом в парадигмі дисліпідемії при ЦД 2 типу й супутній біліарній патології. Зміни вмісту ФРФ-19 у осіб основної групи можуть бути патогенетичним агентом, що обумовлює зростання ризику літогенезу, з одного боку, й атеросклеротичного ураження і пов’язаних з ним кардіоваскулярних подій, з іншого боку, що свідчить про діагностично-терапевтичні перспективи даного маркера у хворих з метаболічними порушеннями й патологією біліарного тракту.

Проведено вивчення зв’язків між ФРФ-19 та показниками моторно-евакуаторної функції ЖМ. Так знайдено прямі кореляційні зв’язки між рівнем ФРФ-19 сироватки та коефіцієнтом випорожнення на 30, 45 та 60 хвилинах динамічної холецистосонографії у хворих основної групи: R= 0,51, р<0,05; R= 0,57, р<0,05 та R= 0,63, р<0,05 відповідно. У когорті хворих з ізольованим ЦД 2 типу також визначено кореляційні зв’язки прямого характеру між ФРФ-19 та коефіцієнтом скорочення ЖМ на 30, 45 та 60 хвилинах (R= 0,48, р<0,05; R= 0,56, р<0,05 та R= 0,44, р<0,05 відповідно). При вивченні взаємин між параметрами хворих з ізольованим ХБХ отримано зв’язки подібного характеру між сироватковим вмістом ФРФ-19 та коефіцієнтом випорожнення (R= 0,51, р<0,05; R= 0,48, р<0,05 та R= 0,49, р<0,05 відповідно). Аналіз зв’язків між вмістом ФРФ-19 та індексом скорочення ЖМ показав наявність прямих зв’язків у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ (R= 0,78, р<0,05), у хворих на ізольований ЦД 2 типу (R= 0,53, р<0,05) та при ізольованому ХБХ (R= 0,56, р<0,05). Достовірних зв’язків між ФРФ-19 та часом латентного періоду, об’ємом ЖМ початковим і кінцевим, а також з коефіцієнтом випорожнення на 15 хвилині у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ знайдено не було (р<0,05).

При обліку кореляційних зв’язків середніх та сильних за силою (R≥0,50) у хворих обстежених груп між ФРФ-19 та показниками вуглеводного обміну, параметрами моторно-евакуарної функції ЖМ була сформована функціональна парадигма. Зв’язки між фрагментами парадигми свідчили, що при зниженні сироваткового рівня ФРФ-19 спостерігається зростання рівня глікемії, ІР разом зі зниженням коефіцієнту випорожнення й індексу скорочення ЖМ в динаміці холецистосонографії.

При обліку тільки сильних за силою кореляційних зв’язків (R≥0,70) залишалися зв’язки між ФРФ-19 та параметрами вуглеводного обміну й моторно-евакуаторної функції ЖМ тільки у групі хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ. Щільні зв’язки між параметрами забезпечують стійке функціонування патологічної плеяди та, ймовірно, є базисом більш виразних змін, що спостерігаються за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ порівняно з ізольованим ЦД 2 типу та ізольованим ХБХ.

Аналіз клініко-лабораторно-інструментальних параметрів хворих на ХБХ на тлі ЦД 2 типу (n=62) проводили двічі: на 1-шу добу госпіталізації та через 3 місяці після лікування. До складу комплексного лікування увійшли цукрознижуючі препарати, лікувальне харчування, призначення спазмолітичної та антибактеріальної терапії, УДХК у дозі 15 мг/кг/добу 4 тижні, а також α-ліпоєвої кислоти 600 од в/в крапельно 10 днів з наступним пероральним прийомом протягом 12 тижнів.

У хворих з поєднаним перебігом ХБХ на тлі ЦД 2 типу під впливом комплексної медикаментозної терапії спостерігалася позитивна динаміка клінічних симптомів. Знайдено зниження відсотку хворих, що мали метеоризм, гіркота у роті та нудота (р<0,05). Подібні результати отримано за симптомами: емоційна лабільність і мерзлякуватість (р<0,05). Потужний ефект комплексної терапії виявлено щодо наявності такого симптому як біль в абдомінальній ділянці, який був відсутній у 100% хворих на ХБХ та ЦД 2 типу після лікування. Позитивні зміни знайдено при оцінці активності та загальної слабкості. Проте біля третини пацієнтів почували слабкість та зниження активності після отримання комплексного лікування.

Під впливом терапії відзначалась позитивна динаміка щодо зниження відсотку хворих з проявами диспептичного (до 8,06%), нейро-вегетативного (до 4,8%) й астенічного синдромів (до 30,6%). Проведене дослідження показало, що застосування комплексного лікування супроводжувалось зникненням клінічної симптоматики у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу протягом 7-10 днів від початку лікування.

Вивчення динаміки показників оглядової холецистосонографії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу на тлі лікування визначило достовірні зміни: знайдено двократне зниження відсотку хворих з циліндричною формою ЖМ, збільшення хворих з овальною формою ЖМ та появою когорти хворих з грушоподібною формою ЖМ (17,7%), що складає майже п’яту частину всіх хворих на ХБХ та ЦД 2 типу, залучених у дослідження. Крім того, з 85% до 9,7% знизилась кількість хворих з деформацією контуру ЖМ, а також з наявністю септальної перетинки (з 88,7% до 19,4%). Спостерігалося значне зниження відсотку хворих з потовщенням стінок ЖМ до 22,6%, тоді як на початку лікування подібні зміни було знайдено у 100% пацієнтів. Відбулась позитивна динаміка з боку змін вмісту ЖМ: достовірно знизився відсоток хворих, що мали негомогенний вміст ЖМ, зникли випадки наявного сладж-феномену разом зі збільшенням відсотку хворих з гомогенним вмістом ЖМ, який виявлено майже у ¾ осіб. Відмічено усунення позитивного ультразвукового симптому Мерфі у всіх хворих після лікування.

Оцінено зміни параметрів динамічної холецистосонографії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу під впливом терапії: істотно скоротився час латентного періоду та зростали коефіцієнти випорожнення на 15, 30, 45 й 60 хвилинах (р<0,05). Крім того, знайдено зменшення початкового й кінцевого об’ємів ЖМ та зростання індексу скорочення ЖМ (р<0,05).

Знайдено позитивні зміни показників ліпідного обміну за рахунок вірогідного зниження сироваткового рівня ЗХ та ТГ (р<0,05). Отримано результати щодо позитивної динаміки рівня ЛПВЩ і ЛПНЩ сироватки крові (р<0,05). Доведено достовірне зниження вмісту ЖК сироватки крові на тлі лікування з використанням комбінації препаратів УДХК та АЛК (2,57±0,12 ммоль/л проти 0,68±0,09 ммоль/л, р<0,05). Крім того, отримано дані щодо зростання сироваткового рівня ФРФ-19 під впливом комплексної терапії (71,85 ± 17,78 пг/мл проти 105,16 ± 12,15 пг/мл, р<0,05). Параметри вуглеводного обміну виявили позитивні зміну у вигляді достовірного зниження рівня глюкози сироватки та вмісту інсулінемії.

Отримані зміни під впливом лікування пов’язані з тим, що збагачення жовчі УДХК призводять до змін у бік зростання її гідрофільності, покращує секреторну функцію гепатобіліарної системи, запобігає холестазу й володіє антизапальними ефектами. З іншого боку, позитивна динаміка з боку параметрів, відповідальних за моторно-евакуаторну функцію ЖМ обумовлена ефектами АЛК щодо усунення виразності діабетичної полінейропатії. Показано позитивний вплив комплексного лікування на ентерогепатичну регуляцію, пов’язану з роботою ланцюга ФРФ-19-ЖК за наявності метаболічних порушень у вигляді ЦД 2 типу та хронічного ураження біліарної системи.

Проаналізовано прогностичні властивості ФРФ-19 з використанням ROC - аналізу з визначенням точки відсікання (Cut-off value) та оцінкою чутливості (Se) та специфічності (Sp).

Визначено, що у хворих на ЦД 2 типу зниження рівня ФРФ-19 нижче, ніж 98,33 пг/мл виявило прогностичні властивості щодо розвитку порушень обміну ЖК у вигляді зростання їх сироваткового рівня. Прогностична цінність даного параметра підтверджується високими Se=85% та Sp=88%, що мінімізує хибно позитивний результат.

Згідно з даними, отриманими під час ROC-аналізу, ФРФ-19 при рівні менше 96,23 пг/мл мав прогностичне значення по відношенню до зниження рівня індексу скорочення ЖМ (Vmax/Vmin) під час проведення динамічної холецистисонографії, що дозволяє використовувати ФРФ-19 в якості індикатора прогнозу розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ у хворих на ЦД 2 типу. Прогностичні властивості ФРФ-19 щодо прогнозу розвитку порушень моторно-евакуаторної функції виявили високий рівень Se та Sp, які складали 83% та 84% відповідно.

Аналіз прогностичної цінності ФРФ-19 показав високу Se (81%) та Sp (97,8%) по відношенню до зростання рівня глікозильованого гемоглобіну вище норми у хворих з компенсованим ЦД 2 типу, що дозволяє стверджувати можливість використання ФРФ-19 з метою прогнозу прогресування порушень вуглеводного обміну при рівні менше, ніж 113,5 пг/мл.

Результати ROC-кривої показали наявність прогностичної цінності ФРФ-19 при рівні менше 95,25 пг/мл щодо зростання рівня ХС ЛПНЩ у хворих на ізольований ХБХ, що дає можливість використовувати ФРФ-19 в якості маркера прогнозу прогресування порушень ліпідного обміну внаслідок його високої Se та Sp – 82 %.

Отримані результати дають змогу стверджувати про можливість використання ФРФ-19 в клінічній практиці з метою скринінгу хворих і формування когорти з високим ризиком розвитку змін у роботі гепатобіліарного тракту на тлі ЦД 2 типу, що дозволить своєчасно розширити діагностичні стратегії та попередити розвиток ускладнень. Це особливо актуальним є у хворих на ЦД 2 типу, коли існують передумови до літогенезу в умовах автономної вісцеральної нейропатії, яка є причиною нетипової, «стертої» клінічної симптоматики розладів гепатобіліарного тракту та унеможливлює ранню діагностику цих порушень.

Наступним етапом була розробка прогностичної моделі. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного пакету SPSS 19 для Windows. Для визначення предикторів математичної моделі прогнозування порушень ЖК у хворих на ЦД 2 типу за даними аналізу 8 показників у двох групах (група 1 та група 2) було використано метод бінарної логістичної регресії. Група 1 включала результати обстеження пацієнтів із відсутністю порушень метаболізму ЖК (n=13), група 2 - результати обстеження пацієнтів із порушенням метаболізму ЖК (n=43).

За допомогою цього методу досліджується залежність дихотомічної змінної від незалежних змінних, що мають будь-який вид шкали. Як правило, у випадку з дихотомічними змінними мова йде про деяку подію, яка може відбутися або не відбутися. Відповідно до методу покрокової логістичної регресії були визначені 4 найбільш значущих показника для визначення прогнозування порушень ЖК : X1 – індекс скорочення ЖМ; Х2 – ЛПНЩ; X3 – загальний білок; X4 – ФРФ-19.

Отримані предиктори можуть бути використані в якості прогностичних факторів для оцінки ймовірності розвитку прогнозування порушень ЖК за такою формулою:

=



Значення лежить в межах від 0 до 1 та чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ймовірність розвитку прогнозування порушень ЖК, якщо значення знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта не спостерігаються прогнозування порушень ЖК.



Для оцінки ефективності моделі використовувався ROC-аналіз. Отримана ROC-крива показує залежність частки вірно класифікованих позитивних результатів (чутливість) від частки невірно класифікованих негативних наслідків (одиниця мінус специфічність). Значення площі під ROC-кривої склало 0,988 (0.972, 1.000), що говорить про відмінну якість отриманої моделі.

Аналіз результатів перевірки підібраних коефіцієнтів математичної моделі з використанням критерію Вальда показав, що всі змінні значущі (р < 0,05) і підібрані коректно, а само рівняння надійно і коректно визначає стан в 95,4% випадків. Із загальної кількості спостережень групи І правильно класифіковані 12 випадків з 13. Із загальної кількості спостережень групи ІІ із використанням отриманої моделі були правильно класифіковані 42 спостереження з 43.

Таким чином, загальна відсоткова частка вірно класифікованих станів склала 96,4%, а досягнутий рівень значущості тесту згоди Хосмер-Лемешова свідчить про адекватність створеної моделі реальним даним та дає можливість використовувати модель у клінічній практиці.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального питання внутрішньої медицини, а саме, удосконалення діагностики та прогнозування перебігу цукрового діабету 2 типу в поєднанні з хронічним безкам`яним холециститом на підставі комплексної оцінки клініко-патогенетичних особливостей їх перебігу, рівня фактору росту фібробластів-19 і жовчних кислот у сироватці крові та оцінки ефективності терапії.

2. У хворих з поєднанням цукрового діабету 2 типу та хронічним безкам’яним холециститом спостерігаються порушення моторно-евакуаторної функції жовчного міхура за рахунок зростання часу латентного періоду, об’єму його порожнини, коефіцієнтів випорожнення та зниження індексу скорочення міхура. Визначено зростання у сироватці крові у 4,8 разів (2,57±0,12) ммоль/л рівню жовчних кислот та значень параметру імунозапалення (4,96±0,41) мг/л при контролі (0,19±0,09) мг/л за показником С-реактивного протеїну, що є результатом порушення ентерогепатичної регуляції на тлі загострення процесу у жовчному міхурі.

3. При поєднаному перебігу цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу спостерігається зростання атерогенних фракцій ліпідограми: загального холестерину - на 95% (р<0,01); тригліцеридів – в 2,6 рази (p<0,01); холестерину ліпопротеїдів низької щільності на 67,4% (р<0,01); коефіцієнту атерогенності – у 1,97 разів (р<0,01) та зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності – у 2,9 рази (р<0,01). Виразність гіперінсулінемії складала 7,36±0,92 ммоль/л та інсулінорезистентність становила 11,52±0,94. Визначені зміни вуглеводного та ліпідного обмінів мають проатерогенний характер.

4. При коморбідності цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу відбувається вірогідне зниження фактору росту фібробластів-19 до 71,49±4,02 пг/мл проти 163,92±6,67 пг/мл в групі контролю; його значення в 1,7 разів нижче при ізольованому хронічному безкам’яному холециститі (118,36±8,24 пг/мл) та у 1,2 рази при ізольованому цукровому діабеті 2 типу (82,57±3,06 пг/мл), р<0,01. Встановлена залежність між вмістом фактору росту фібробластів-19 та індексом скорочення жовчного міхура (R= 0,78; p<0,05), моторно-евакуаторними порушеннями (R≥0,70), віком хворих (R= -0,42; p<0,05) та тривалістю анамнезу цукрового діабету (R = -0,27, p<0,05), що обумовлено глибиною метаболічних зсувів та призводить до прогресування захворювань.

5. При поєднанні цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу має місце залежність між вмістом фактору росту фібробластів-19 та жовчними кислотами (R = -0,78, р<0,05), що обумовлено дизрегуляцією метаболізму жовчних кислот. Доведено зв’язок між фактором росту фібробластів 19 та інсулінорезистентністю (R = - 0,74, р<0,05), рівнем загального холестерину сироватки крові (R = -0,37, p<0,05), вмістом тригліцеридів (R = -0,34; p<0,05), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (R = -0,38, p<0,05), рівнем глікемії (R = -0,57, p<0,05) та індексом НОМА (R = -0,42, p<0,05), як результат регуляторного впливу означеного білку на вуглеводний та ліпідний обміни.

6. Застосування препаратів урсодезоксихолевої та альфа-ліпоєвої кислот у складі комплексної терапії хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний безкам’яний холецистит призводить до позитивної клінічної динаміки шляхом покращання скорочувальної здатності жовчного міхура, моторно-евакуаторної та холесекреторної функцій, як наслідок зниженню рівня жовчних кислот (до 0,68±0,09 ммоль/л, р<0,05), зростанню вмісту фактору росту фібробластів-19 (до 105,16±12,15 пг/мл, р<0,05), зниженню показника ліпопротеїдів низької щільності (до 0,59 ммоль/л, p<0,05).

7. У хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний безкам’яний холецистит розроблена модель прогнозу порушень метаболізму жовчних кислот із залученням рівнів показника фактору росту фібробластів-19, ліпопротеїдів низької щільності, загального білка сироватки крові та індексу скорочення жовчного міхура, яка має високу надійність (96,4%). Доведена можливість розглядати фактор росту фібробластів-19 у якості маркеру прогнозу розвитку порушень обміну жовчних кислот (при рівні <98,33 пг/мл), моторно-евакуаторної функції жовчного міхура (при рівні <96,23 пг/мл), вуглеводного та ліпідного обмінів (при рівні <113,5 пг/мл та <95,25 пг/мл відповідно).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У хворих на цукровий діабет 2 типу рекомендується використання значень фактору росту фібробластів-19 (<98,33 пг/мл) у сироватці крові в якості індикатора прогнозу розвитку порушень метаболізму жовчних кислот.

2. Для прогнозування порушень моторно-евакуаторної функції жовчного міхура у хворих на цукровий діабет 2 типу рекомендується визначати сироватковий рівень фактору росту фібробластів-19, який виявляє прогностичні властивості при рівні <96,23 пг/мл.

3. Для прогнозування порушень обміну жовчних кислот у хворих на цукровий діабет 2 типу рекомендується використовувати розроблену модель прогнозу з залученням рівнів фактору росту фібробластів-19 сироватки, ліпопротеїди низької щільності, загального білка та індексу скорочення жовчного міхура внаслідок її високої надійності (96,4%).

4. При лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний безкам’яний холецистит рекомендується у складі комплексної терапії призначати препарати урсодезоксихолевої та альфа-ліпоєвої кислоти, які ефективні щодо впливу на різні патогенетичні ланки коморбідності.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. 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):5–56.
2. [Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018](https://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S1). Diabetes Care. 2018. Jan, 41 (Supplement 1):S1-S2.
3. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016.
4. 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;17:318-22.
5. Аметов А.С., Прудникова М.А. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016:131-162.
6. Вдовиченко В.І., Бичков М.А., Острогляд А.В. Ураження травного каналу у хворих на цукровий діабет ІІ типу. Сімейна медицина. 2014;6:92–95.
7. Фадєєнко Г.Д., Чернишов В.А. Ураження гастродуоденальної ділянки у хворих на цукровий діабет: клініко-популяційні аспекти. Ліки України. 2011;7(153):48-50.
8. Davis TM, Drinkwater JJ, Fegan PG, Chikkaveerappa K, Sillars B, Davis WA. Community-based management of complex type 2 diabetes: Adaptation of an integrated model of care in a general practice setting. Intern Med J. 2019; 97(5):1581-1588.
9. Wang Y., Qi M., Qin C., Hong J. Role of the biliary microbiome in gallstone disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 2(12):1193-1205.
10. 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;16(3):599-606.
11. Фадєєнко Г. Д., Чернова В.М. Желчнокаменная болезнь: механизмы развития, подходы к терапии. Сучасна гастроентерологія. 2015;5(85): 110–116.
12. Shapiro H., Kolodziejczyk A.A., Halstuch D., Elinav E. et al. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. J. Exp. Med. 2018;215(2):383–396.
13. Shneider B.L., Spino C., Kamath B.M. et al. Placebo‐сontrolled randomized trial of an intestinal bile salt transport inhibitor for pruritus in alagille syndrome. Hepatol. Commun. 2018; 2(10):1184–1198.
14. 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;19(11):3630.
15. Appleby RN, Moghul I, Khan S, Yee M, Manousou P, Neal TD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with dysregulated bile acid synthesis and diarrhea: A prospective observational study. PLoS ONE. 2019.14(1): e0211348.
16. Chiang J. Y. Bile acid metabolism and signaling. Compr. Physiol. 2013;3(3): 1191-1212.
17. Kim Y.C., [Byun S](https://www.elibrary.ru/author_items.asp?refid=423031024&fam=Byun&init=S), [Zhang Y.](https://www.elibrary.ru/author_items.asp?refid=423031024&fam=Zhang&init=Y) et al. Liver ChIP-seq analysis in FGF19-treated mice reveals SHP as a global transcriptional partner of SREBP-2. [Genome Biol](https://www.elibrary.ru/contents.asp?titleid=16381). 2015;16:268.
18. [Zhang F.](https://www.elibrary.ru/author_items.asp?refid=423031077&fam=Zhang&init=F), [Yu L.](https://www.elibrary.ru/author_items.asp?refid=423031077&fam=Yu&init=L), [Lin X](https://www.elibrary.ru/author_items.asp?refid=423031077&fam=Lin&init=X), [Cheng P.](https://www.elibrary.ru/author_items.asp?refid=423031077&fam=Cheng&init=P) et al. Minireview: roles of fibroblast growth factors 19 and 21 in metabolic regulation and chronic diseases. [Mol. Endocrinol](https://www.elibrary.ru/contents.asp?titleid=20792). 2015;29(10):1400-1413.
19. Walters J.R., Tasleem A.M., Omer O.S., Brydon W.G., Dew T., Le Roux C.W. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;(7):1189-1194.
20. Roesch SL, Styer AM, Wood GC, Kosak Z, Seiler J, Benotti P, et al. Perturbations of fibroblast growth factors 19 and 21 in type 2 diabetes. PLOS ONE. 2015;10:e0116928.
21. Wu X., Ge H., Baribault H., Gupte J., Weiszmann J., Lemon B., et al. Dual actions of fibroblast growth factor 19 on lipid metabolism. J Lipid Res. 2013;54(2):325–32.
22. Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 Diabetes in the Real World: The Elusive Nature of Glycemic Control. Diabetes Care. 2017;40(11):1425-32.
23. Law D. W. The worldwide diabetes epidemic. D. W. Law, D. LeRoith. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2012;19(2):93–96.
24. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF. 2017.
25. Наумова В.Н., Маслак Е.Е. Сахарный диабет и стоматологическое здоровье: проблемы диагностики и лечения пациентов стоматологических клиник. Практическая медицина. 2013;4:10-14.
26. Ткаченко В.І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003–2013 рр.В.І. Ткаченко. Ліки України. 2014;4(21):55—59.
27. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. N. H. Cho et al. Diabetes Res Clin Pract. 2018;138:271–281.
28. Sidorova Y. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of Vaccinium myrtillus L. leaf and Phaseolus vulgaris L. seed coat extracts in diabetic rats Nutrition / Y. Sidorova et al. 2017;(41):107–112.
29. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (6-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). Cахарный диабет. 2013;16(1S):1-120.
30. Балаболкин М. И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сaхарного диабета 2-го типа. Лечащий врач. 2010;(11):27–33.
31. Barnes KM, Miner JL. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. Curr Protein Pept Sci 2009;10:96-107.
32. Моїсеєнко Т. А., Журавльова А. К. Стан гепатобіліарної системи у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням та без нього. Кримський терапевтичний журнал. 2015; №2(21): 76-83.
33. Hermansen K., Mortensen L. S., Hermansen M. L. Combining insulins with oral antidiabetic agents: effect on hyperglycemic control, markers of cardiovascular risk and disease. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(3):561–574.
34. Madkor H. R., Mansour S. W., Ramadan G. Modulatory effects of garlic, ginger, turmeric and their mixture on hyperglycaemia, dyslipidaemia and oxidative stress in streptozotocin-nicotinamide diabetic rats. Br J Nutr. 2011; 105(8):1210–1217.
35. Gizaw M., Anandakumar P., Debela T. A Review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. J Pharmacopuncture. 2017;20(4):235–242.
36. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. Current Diabetes Reports. 2010;10(4):306–315.
37. Adeva-Andany M. M. еt al. Insulin resistance is associated with subclinical vascular disease in humans. World J Diabetes. 2019;10(2):63–77.
38. Utzschneider К.М., Faulenbach M. V., Goedecke J. H. еt al. Insulin resistance is the best predictor of the metabolic syndrome in subjects with a first-degree relative with type 2 diabetes. Obesity. 2010;18(9):1781–1787.
39. Ferrannini E., Gastaldelli А., Iozzo Р. Pathophysiology of prediabetes. Med Clin North Am. 2011;95:327–39.
40. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy. Part I. Eur Heart J. 2013;34:2436-46.
41. Кучерявый Ю.Я. Взаимосвязь хронического панкреатита с жировой болезнью печени и нарушением углеводного обмена у пациентов с ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2011;20:44-48.
42. Agunloye A.M., Adebakin A.M., Adeleye J.O. Ultrasound prevalence of gallstone disease in diabetic patients at Ibadan, Nigeria. Niger J. Clin. Pract. 2013;16(1):1-75.
43. Liu CM, Hsu CT, Li CY, Chen CC, Liu ML, Liu JH. A population-based cohort study of symptomatic gallstone disease in diabetic patients. World J. Gastroenterol. 2012; 8(14):1652-9.
44. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 2012;6(2):172-87.
45. Andercou O, Olteanu G, Mihaileanu F, Stancu B, Dorin M. Risk factors for acute cholecystitis and for intraoperative complications. Ann Ital Chir. 2017;88:318-325.
46. Chhabra A., Grover S., Vill A. et al. Gallbladder disease in type-2 Diabetes mellitus patients. IJMDS. 2013;2(1):7-15.
47. Wang L, Sun W, Chang Y, Yi Z. Differential proteomics analysis of bile between gangrenous cholecystitis and chronic cholecystitis. Med Hypotheses. 2018;121:131-136.
48. Wen Wang M.M., Nianfeng Li M.D. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis. Saudi Med. J. 2014;35(9):1005-1012.
49. Звягинцева Т.Д. Хронический бескаменный холецистит: клиника, диагностика и лечение. Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород. Схiдноєвропейський журнал внутрiшньої та сiмейної медицини. 2015;2:13-19.
50. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ткаченко Е.И. Желчнокаменная болезнь: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М.: Форте принт. 2013:32.
51. Zhang Z, Tian J, Liao Q. The analysis of expression of CCK and IP3 receptors in gallstones patients with type 2 diabetes mellitus. Hepatogastroenterology. 2014;61(136):2173-6.
52. Марчук Ю.Ф., Пашковська НВ, Федів ОІ., Ушенко ОГ, Андрійчук ДР. Хронічний холецистит у хворих на цукровий діабет типу 2: механізми розвитку, клінічно-діагностичні особливості, лікування та профілактика. Чернівці. Медуніверситет. 2015:144.
53. Песоцкая Л.А., Лукьяненко А.А., Кулькина Е.А. и др. Особенности поражения органов пищеварения при сахарном диабете. Клінічна та експериментальна медицина. 2013;2(99):149-153.
54. Лоранская И. Д., Кукушкин М. Л., Панина Н. А. Билиарные дисфункции и их профилактика. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2011;5:48—52.
55. Марчук Ю.Ф., Пашковська НВ, Андрійчук ДР, Федів ОІ. Залежність літогенності жовчі від показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на цукровий діабет типу 2 із хронічним некалькульозним холециститом. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019; 5(3):202-209.
56. Schmidt M., Dumot J.A., Soreide O., Sondenaa K. Diagnosis and management of gallbladder calculus disease. Scand J Gastroenterol. 2012;47(11):1257—1265.
57. Zhang ZH, Qin CK, Wu SD. Roles of sphincter of Oddi motility and serum vasoactive intestinal peptide, gastrin and cholecystokinin octapeptide. World J. Gastroenterol. 2014;20:4730-6.
58. Wang H.H, Portincasa P., Liu M., Tso P., Samuelson L.C., Wang D.Q. Effect of gallbladder hypomotility on cholesterol crystallization and growth in CCK deficient mice. Biochim Biophys Acta. 2010;1801(2):138—146.
59. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. Особенности нарушений пищеварения, всасывания и микробиоценоза в кишечнике у больных желчнокаменной болезнью. Терапевтический архив. 2017;89(2):28-32.
60. Sodhi JS, Zargar SA, Khateeb S. Prevalence of gallstone disease in patients with type 2 diabetes and the risk factors in North Indian population: a case control study. Indian J. Gastroenterol. 2014;33(6):507-11.
61. Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И. Эпидемиология и коморбидность артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни. Российский кардиологический журнал. 2019;6:143-148.
62. Палій І.Г., Заїка С.В., Парік Сундер Лал, Артеменко А.О. Жовчнокам’яна хвороба – особливості розповсюдження та шляхи профілактики. 2012. Практикуючий лікар. 2012;4(4):35-39.
63. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Билиарный сладж: состояние проблемы. Сучасна гастроентерол. 2010;4(54):101-105.
64. Полунина Т.Е. Хронический холецистит. Медицинский вестник. 2007;3(388):48-57.
65. Тимошенко Г.Ю. Вікові особливості динаміки вмісту фактору росту фібробластів 19 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу та біліарну патологію. Вісник проблем біології і медицини. 2020;1(155):204-207.
66. Martoni CJ, Labbé A, Ganopolsky JG, Prakash S, Jones ML. Changes in bile acids, FGF-19 and sterol absorption in response to bile salt hydrolase active L. reuteri NCIMB 30242. Gut Microbes. 2015; 6:57–65.
67. Chiang JY. Recent advances in understanding bile acid homeostasis. F1000 Res. 2017;6:2029.
68. Mouzaki M, Wang AY, Bandsma R, Comelli EM, Arendt BM, Zhang L, Fung S, Fischer SE, McGilvray IG, Allard JP. Bile acids and dysbiosis in non-alcoholic fatty liver disease. 2016. PLoS One 11:e0151829.
69. Xiao Y. Neurotensin contributes to pediatric intestinal failure-associated liver disease via regulating intestinal bile acids uptake. Y. Xiao, W. Yan, Y. Lu (et al.). EBioMedicine. 2018;35:133–141.
70. Honda A, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Morishita Y, Monma T, Ueda H, Mizuno S, Sugiyama F, Takahashi S, Ikegami T. Regulations of bile acid metabolism in mouse models with hydrophobic bile acid composition. J Lipid Res. 2020;61:54–69.
71. Malh H. Modulating bile acid pathways and TGR5 receptors for treating liver and GI diseases. H. Malhi, M. Camilleri. Curr. Opin. Pharmacol. 2018;37:80–86.
72. Pournaras DJ, Glicksman C, Vincent RP, Kuganolipava S, Alaghband-Zadeh J, Mahon D, Bekker JH, Ghatei MA, Bloom SR, Walters JR, Welbourn R, le Roux CW. The role of bile after Roux-en-Y gastric bypass in promoting weight loss and improving glycaemic control. Endocrinology. 2012;153:3613–3619.
73. Hasegawa Y., Kawai М., Bessho К. et al CYP7A1 expression in hepatocytes is retained with upregulated fibroblast growth factor 19 in pediatric biliary atresia. Hepatol Res. 2018.
74. Kakiyama G, Marques D, Takei H, Nittono H, Erickson S, Fuchs M, Rodriguez-Agudo D, Gil G, Hylemon PB, Zhou H, Bajaj JS, Pandak WM. Mitochondrial oxysterol biosynthetic pathway gives evidence for CYP7B1 as controller of regulatory oxysterols. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019;189:36–47.
75. Haeusler RA, Astiarraga B, Camastra S, Accili D, Ferrannini E. Human insulin resistance is associated with increased plasma levels of 12α-hydroxylated bile acids. Diabetes. 2013;62:4184–4191.
76. Song KH, Li T, Owsley E, Strom S, Chiang JY. Bile acids activate fibroblast growth factor 19 signaling in human hepatocytes to inhibit cholesterol 7alpha-hydroxylase gene expression. Hepatology. 2009;49:297–305.
77. Hoogerland JA, Lei Y, Wolters JC, de Boer JF, Bos T, Bleeker A, Mulder NL, van Dijk TH, Kuivenhoven JA, Rajas F, Mithieux G, Haeusler RA, Verkade HJ, Bloks VW, Kuipers F, Oosterveer MH. Glucose-6-phosphate regulates hepatic bile acid synthesis in mice. Hepatology. 2019;70:2171–2184.
78. Li Y., Lu G. Therapeutic roles of bile acid signaling in chronic liver diseases. J. Clin. Transl. Hepatol. 2018;6(4):425–430.
79. Chiang J. Y. L., Ferrell J. M Bile acid metabolism in liver pathobiology. Gene Expr. 2018;18(2):71–87.
80. Ðanić M. Pharmacological applications of bile acids and their derivatives in the treatment of metabolic syndrome. M. Ðanić, B. Stanimirov, N. Pavlović (et al.) Front. Pharmacol. 2018;9:1382.
81. Camilleri M. Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. Gut Liver. 2015;9:332–339.
82. Zhang Y., LaCerte С., Kansra S. et al. Comparative potency of obeticholic acid and natural bile acids on FXR in hepatic and intestinal in vitro cell models. Pharmacol. Res. Perspect. 2018;5(6): e00368.
83. Gälman C, Angelin B, Rudling M. Pronounced variation in bile acid synthesis in humans is related to gender, hypertriglyceridaemia and circulating levels of fibroblast growth factor 19. J Intern Med. 2011;270:580–588.
84. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н., Ситкин С. И. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. СПб: Спецлит. 2011:526.
85. Ильченко А. А.. Желчные кислоты в норме и при патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;4:3-13.
86. Тюрюмин Я. Л., Шантуров В. А., Тюрюмина Е. Э. Физиология обмена холестерина (обзор). Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2012;2(84):153 - 158.
87. Тюрюмин Я. Л., Шантуров В. А., Тюрюмина Е. Э. Патогенез и лечение холестеринового холецистолитиаза (обзор). Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2012;2(84):174 -179.
88. Анохіна Г. А., В. В. Харченко, Н. Д. Опанасюк, І. Я. Лопух, І. О. Якубовська. Некоторые аспекты применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с экстрактами растений в лечении заболеваний гепатобилиарной системы. Сучасна Гастроентерологія 2014;1(75):49-54.
89. Bozadjieva N., Heppner KM, Seeley RJ Targeting FXR and FGF19 to treat metabolic diseases-lessons learned from bariatric surgery. Diabetes. 2018;67(9):1720-1728.
90. Lou G, Ma X, Fu X, Meng Z, Zhang W, Wang YD, Van Ness C, Yu D, Xu R, Huang W. GPBAR1/TGR5 mediates bile acid-induced cytokine expression in murine Kupffer cells. PLoS One. 2014;9: e93567.
91. Rizzolo D, Buckley K, Kong B, Zhan L, Shen J, Stofan M, Brinker A, Goedken M, Buckley B, Guo GL. Bile acid homeostasis in a cholesterol 7α-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase double knockout mouse model. Hepatology. 2019; 70:389–402.
92. Nemati R, Lu J, Dokpuang D, Booth M, Plank LD, Murphy R. Increased bile acids and FGF19 after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass correlate with improvement in type 2 diabetes in a randomized trial. Obes Surg. 2018;28:2672–2686.
93. Kim H., Fang S. Crosstalk between FXR and TGR5 controls glucagon-like peptide 1 secretion to maintain glycemic homeostasis. Lab. Anim. Res. 2018;34(4):140–146.
94. Renga B, Mencarelli A, Vavassori P, Brancaleone V, Fiorucci S. The bile acid sensor FXR regulates insulin transcription and secretion. Biochim Biophys Acta. 2010;1802:363–372.
95. Zhang Y., Jackson JP, Claire R. L. St. et al. Obeticholic acid, a selective farnesoid X receptor agonist, regulates bile acid homeostasis in sandwich‐cultured human hepatocytes. Pharmacol. Res. Perspect. 2017;5(4):e00329.
96. Xiang D., Yang J., Liu Y. et al. Calculus bovis sativus improves bile acid homeostasis via Farnesoid x receptor-mediated signaling in rats with estrogen-induced cholestasis. Front. Pharmacol. 2019;10:48.
97. Xiao Y., Zhou K., Lu Y. et al. Administration of antibiotics contributes to cholestasis in pediatric patients with intestinal failure via the alteration of FXR signaling. Exp. Mol. Med. 2018;50(12):155.
98. Van Golen R.F., Olthof P.B., Lionarons D.A. et al. FXR agonist obeticholic acid induces liver growth but exacerbates biliary injury in rats with obstructive cholestasis. Sci Rep. 2018;8:16529.
99. Vijayvargiya P., Camilleri M., Carlson P. et al. Performance characteristics of serum C4 and FGF19 measurements to exclude the diagnosis of bile acid diarrhoea in IBS-diarrhoea and functional diarrhea. Aliment. Pharmacol. Ther. 2017;46(6):581-588.
100. Schumacher J.D., Kong B., Pan Y. et al. The effect of fibroblast growth factor 15 deficiency on the development of high fat diet induced non-alcoholic steatohepatitis. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2017;330:1-8.
101. Cortés V, Quezada N., Uribe S. et al. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in non-obese Hispanic patients: a pilot study. Lipids Health Dis. 2017;16:129.
102. Gasser E.l, Moutos C.P., M. Downes M. et al. FGF1 a new weapon to control type 2 diabetes mellitus. Nat. Rev. Endocrinol. 2017;13(10):599-609.
103. Pattni S. S., Brydon W. G., Dew T. et al. Fibroblast growth factor 19 in patients with bile acid diarrhoea: a prospective comparison of FGF19 serum assay and SeHCAT retention. Aliment. Pharmacol. Ther. 2013;38(8):967-976.
104. Schaap F. G., van der Gaag N. A., Gouma D. J., Jansen P. L. et al. High expression of the bile salt-homeostatic hormone fibroblast growth factor 19 in the liver of patients with extrahepatic cholestasis. Hepatology. 2009;49(4):228-235.
105. Benoit B., Meugnier E., M. Castelli M. et al. Fibroblast growth factor 19 regulates skeletal muscle mass and ameliorates muscle wasting in mice. Nat. Med. 2017;23(8):990-996.
106. Van Vuren A. J., Gaillard C. A. J. M., Eisenga M. F. et al. The EPO-FGF23 signaling pathway in erythroid progenitor cells: opening a new area of research. Front. Physiol. 2019;10:304.
107. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. Nat Rev Drug Discov. 2009; 8(3):235–253.
108. Richter B., Faul C. FGF23 actions on target tissues—with and without Klotho. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018;9:189.
109. J. P. H. Drenth United European Gastroenterology Journal making the next step. United European Gastroenterol. J. 2019;7(1):5–6.
110. Morville T. T., Sahl R. E., Trammell S. A. J. et al. Divergent effects of resistance and endurance exercise on plasma bile acids, FGF19, and FGF21 in humans. JCI Insight. 2018;3(15):e122737.
111. Itoh N, Ohta H. Pathophysiological roles of FGF signaling in the heart. Front Physiol. 2013;4:247.
112. Zhang J. J., Weng W., Wang K. et al. The role of FGF21 in type 1 diabetes and its complications. Int. J. Biol. Sci. 2018;14(9):1000–1011.
113. Shan Z. Z., lvarez-Sola G., Uriarte I. et al. Fibroblast growth factors 19 and 21 in acute liver damage. Ann. Transl. Med. 2018;6(12):P. 257.
114. Zhang X., Guo K., Xia F. et al. FGF23C-tail improves diabetic nephropathy by attenuating renal fibrosis and inflammation.BMC Biotechnol. 2018;18:33.
115. [Reinhold G. Erben](https://journals.sagepub.com/action/doSearch?target=default&ContribAuthorStored=Erben%2C+Reinhold+G)Pleiotropic actions of FGF23. Toxicol. Pathol. 2018;45(7):904–910.
116. Byun S., Kim D.-H., Ryerson D. et al. Postprandial FGF19-induced phosphorylation by Src is critical for FXR function in bile acid homeostasis. Nat. Commun. 2018;9:2590.
117. Wang A., Yan X., Zhang C. et al. Characterization of fibroblast growth factor 1 in obese children and adolescents. Endocr. Connect. 2018;7(8):932–940.
118. Teishima J., Hayashi T., Nagamatsu H. et al. Fibroblast growth factor family in the progression of prostate cancer. J. Clin. Med. 2019;8(2):183.
119. Risstad H, Kristinsson JA, Fagerland MW, le Roux CW, Birkeland KI, Gulseth HL, Thorsby PM, Vincent RP, Engström M, Olbers T, Mala T. Bile acid profiles over 5 years after gastric bypass and duodenal switch: results from a randomized clinical trial. Surg Obes Relat Dis. 2017;13:1544–1553.
120. Gérard C., Vidal H. et al. Impact of gut microbiota on host glycemic control. Front. Endocrinol (Lausanne). 2019;10:29.
121. Vergnes L, Lee JM, Chin RG, Auwerx J, Reue K. Diet1 functions in the FGF15/19 enterohepatic signaling axis to modulate bile acid and lipid levels. Cell Metab. 2013;17:916–928.
122. Cui G., Martin R. C., Jin H. et al. Up-regulation of FGF15/19 signaling promotes hepatocellular carcinoma in the background of fatty liver. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2018;37:136.
123. Alvarez-Sola G., Uriarte I., Latasa M. U. et al. Engineered fibroblast growth factor 19 protects from acetaminophen-induced liver injury and stimulates aged liver regeneration in mice. Cell Death Dis. 2017;8(10):e3083.
124. Lan T., Morgan D. A., Rahmouni K. FGF19, FGF21 and an FGFR1/β-Klotho-activating antibody act on the nervous system to regulate body weight and glycemia. Cell Metab. 2017;26(5):709–718.
125. Hu L., Cong L. Fibroblast growth factor 19 is correlated with an unfavorable prognosis and promotes progression by activating fibroblast growth factor receptor 4 in advanced-stage serous ovarian cancer. Oncol. Rep. 2015;34(5):2683-2691.
126. Kurosu H, Choi M, Ogawa Y, et al. Tissue-specific expression of βKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. J Biol Chem. 2007;282(37):26687–26695.
127. Tayyar A. T., Tayyar A., Kozali S. et al. Evaluation of FGF-19 and β-klotho as biomarkers in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Arch. Med. Sci. 2019;15(1):113-119.
128. Zhang J, Li H, Bai N, et al. Decrease of FGF19 contributes to the increase of fasting glucose in human in an insulin-independent manner. Journal of Endocrinological Investigation. 2019;42(9):1019-1027.
129. Potthoff MJ, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. Genes Dev. 2012;26(4):312–324.
130. Schaap FG, van der Gaag NA, Gouma DJ, Jansen PL. High expression of the bile salt-homeostatic hormone fibroblast growth factor 19 in the liver of patients with extrahepatic cholestasis. Hepatology. 2009;49:1228–1235.
131. Appleby R. N, Bajor A., Gillberg P. G. et al. Effects of conventional and a novel colonic-release bile acid sequestrant, A3384, on fibroblast growth factor 19 and bile acid metabolism in healthy volunteers and patients with bile acid diarrhea. United European Gastroenterol. J. 2017;5(3):380-388.
132. Cicione C, Degirolamo C, Moschetta A. Emerging role of fibroblast growth factors 15/19 and 21 as metabolic integrators in the liver. Hepatology. 2012;56(6):2404–2411.
133. Rui L. Brown and beige adipose tissues in health and disease. Compr. Physiol. 2017;7(4):1281–1306.
134. Samuel V. T., G. I. Shulman Non-alcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. Cell Metab. 2018;27(1):22–41.
135. Goetz R., A. Beenken, O. A. Ibrahimi Molecular insights into the klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. Mol. Cell. Biol. 2007;27(9):3417-3428.
136. Wang D., Xu S., Ding W. et al. Decreased placental and muscular expression of the fibroblast growth factor 19 in gestational diabetes mellitus. J. Diabetes Investig. 2019;10(1):171–181.
137. Barutcuoglu B, Basol G, Cakir Y, Cetinkalp S, Parildar Z, Kabaroglu C, Ozmen D, Mutaf I, Bayindir O. Fibroblast growth factor-19 levels in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. Ann Clin Lab Sci. 2011;41:390–396
138. Schaap FG. Role of fibroblast growth factor 19 in the control of glucose homeostasis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012;15(4):386–391.
139. Kir S, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Roles of FGF19 in liver metabolism. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2011;76:139–144.
140. Mertens K. L., Kalsbeek A., Soeters M. R., Eggink H. M. et al. Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system. Front. Neurosci. 2017;11:617.
141. Agrawal A., Parlee S., Perez-Tilve D. et al. Molecular elements in FGF19 and FGF21 defining KLB/FGFR activity and specificity. Mol Metab. 2018;13:45–55.
142. Appleby R. N, Nolan J. D., Johnston I. M. et al. Novel associations of bile acid diarrhoea with fatty liver disease and gallstones: a cohort retrospective analysis. BMJ Open. Gastroenterol. 2018;4(1):e000178.
143. Zhang J. H., Nolan J. D., Kennie S. L. et al. Potent stimulation of fibroblast growth factor 19 expression in the human ileum by bile acids. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 2013;304(10):G940-8.
144. Torres J., Palmela C., de Sena P. G. et al. Farnesoid X receptor expression in microscopic colitis: a potential role in disease etiopathogenesis. GE Port J. Gastroenterol. 2018;25(1):30–37.
145. Liu X., Green R. M. Beyond FXR to target new therapies for NAFLD Hepatology. 2018;66(6):1724–1726.
146. Jansen PL. Fibroblast growth factor 19, a double-edged sword. Hepat Oncol. 2017;4(1):1-4.
147. Manco R., Leclercq I. A., Clerbaux L. A. Liver regeneration: different sub-populations of parenchymal cells at play choreographed by an injury-specific microenvironment. Int. J. Mol. Sci. 2018;19(12):4115.
148. Zhao J., O’Neil M., Vittal A. (et al.). PRMT1-dependent macrophage IL-6 production is required for alcohol-induced HCC progression. Gene Expr. 2019;19(20):137–150.
149. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний холецистит, затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2005 № 271 (1.12).
150. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R. et al. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. Gastroenterology. 2016;150:1420–1429.
151. Elkrief L., Rautou P. E., Sarin S. et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. Liver Int. 2016;36(7):936-948.
152. Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома. В.Т. Ивашкин. М.: Изд-во «Мед. информ. Агенство». 2011:220.
153. Troisi G., Crisciotti F., Gianturco V. The treatment with urso- deoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. Clin. Ter. 2013;164(3):203—207.
154. Махов В.М., Угрюмова Л.Н., Балахонов А.А., Мамиева З.А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта. Медицинский совет. 2017;5:112–116.
155. Banerjee B., Shaheen N. J., Martinez J. A. et al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett’s Esophagus Patients. Cancer Prev Res (Phila). 2016;9(7):528–533.
156. Fujita K., Iguchi Y., Une M., Watanabe S. Ursodeoxycholic Acid Suppresses Lipogenesis in Mouse Liver: Possible Role of the Decrease in β-Muricholic Acid, a Farnesoid X Receptor Antagonist. Lipids. 2017;52(4):335–344.
157. Журавльова Л.В., Кривоносова О.М. Применение урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии метаболического синдрома. Сучасна гастроентерологія. 2014;4(78):90-96.
158. Mueller M, Thorell A, Claudel T, Jha P, Koefeler H, Lackner C, Hoesel B, Fauler G, Stojakovic T, Einarsson C, Marschall HU, Trauner M. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. J Hepatol. 2015;62:1398–1404.
159. Анохина Г.А., Харченко В.В., Опанасюк Н.Д., Лопух И.Я., Якубовская И.О. Некоторые аспекты применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с экстрактами растений в лечении заболеваний гепатобилиарной системы. Сучасна гастроентерологія. 2014;1(75):49-54.
160. Григорьева И.Н., Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г. Урсодезоксихолевая кислота: „старые” и „новые” свойства. Перспективы клинического применения в панкреатологии. Вестник Клуба Панкреатологов. 2009;4(5):28-33.
161. Festi D., Montagnani M., Azzaroli F. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases. Curr. Clin. Pharmacol. 2007;2(2):155 — 177.
162. Guarino MP, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. World J Gastroenterol. 2013;19(31):5029-34.
163. Мохорт Т. В. Альфа-липоевая кислота: полифакторное влияние и обоснование возможностей использования при сахарном диабете. Проблеми ендокринної патології. 2017:55-63.
164. Журавльова Л.В., Кривоносова О.М. Актуальні підходи до лікування хворих на цукровий діабет: навчальний посібник. Київ. Медкнига. 2019:123.
165. Pop-Busui R., Ang L, Holmes C., Gallagher K., Feldman EL. Inflammation as a therapeutic target for diabetic neuropathies. Curr Diab Rep. 2016;16 (3):29.
166. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic Acid and diabetic neuropathy. Rev Diabet Stud. 2009;6(4):230-6.
167. Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016. 39(suppl 1). P. 1–109.
168. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р.). C. 115.
169. Yu C, Wang F, Kan M et al. Elevated cholesterol metabolism and bile acid synthesis in mice lacking membrane tyrosine kinase receptor FGFR4. J BiolChem. 2000;275:15482– 9.
170. Wu X, Ge H, Baribault H, Gupte J, Weiszmann J, Lemon B, et al. Dual actions of fibroblast growth factor 19 on lipid metabolism. J Lipid Res. 2013;54(2): 325–32.
171. [Fangfang Zhang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26308386), [Lechu Yu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yu%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26308386), [Xiufei Lin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lin%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26308386) et al. Roles of Fibroblast Growth Factors 19 and 21 in Metabolic Regulation and Chronic Diseases Mol Endocrinol. 2015;29(10):1400–1413.
172. [Lundåsen](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=LUND%C3%85SEN%2C+T) T., [С. Gälman](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=G%C3%84LMAN%2C+C) B. [angelin](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=ANGELIN%2C+B) [M. Rudling](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=RUDLING%2C+M) Circulating intestinal fibroblast growth factor 19 has a pronounced diurnal variation and modulates hepatic bile acid synthesis in man volume 263 issue 4 Journal of internal medicine pages. 2006:459-459.
173. Tomlinson E, Fu L, John L et al*.* Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor‐19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. Endocrinology. 2002;143:1741– 7.
174. Strack AM, Myers RW. Modulation of metabolic syndrome by fibroblast growth factor 19 (FGF19). Endocrinology. 2004;145:2591– 3.
175. Morton GJ, Matsen ME, Bracy DP, et al. FGF19 action in the brain induces insulin-independent glucose lowering. J Clin Invest. 2013;123(11):4799–4808.
176. Fu L, John LM, Adams SH, et al. Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes. Endocrinology. 2012;145:2594-2603.
177. Qichen Fang, Huating Li, Qianqian Song et al. Serum Fibroblast Growth Factor 19 Levels AreDecreased in Chinese Subjects With Impaired Fasting Glucose and Inversely Associated With Fasting Plasma Glucose Levels. Diabetes Care. 2013;36:2810–2814.
178. Walters J.R., Tasleem A.M., Omer O.S., Brydon W.G., Dew T., Le Roux C.W. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:1189-1194.

**ДОДАТОК**

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1.Тимошенко Г.Ю. Вплив фактору росту фібробластів 19 на стан вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутньою біліарною патологією / Г.Ю. Тимошенко // World Science. - №8 (48). – Vol.2, August 2019. – С. 45-48.

2. Тимошенко Г.Ю. Функціональний стан біліарної системи у хворих на хронічний холецистит на тлі цукрового діабету 2-го типу / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Медицина сьогодні і завтра. – 2019. – №3 (84). – С. 30-37. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, аналіз результатів та висновки, підготувала статтю до друку).*

3. Тимошенко Г.Ю. Вплив тривалості цукрового діабету 2 типу на активність фактору росту фібробластів-19 у хворих із супутньою біліарною патологією / Г.Ю. Тимошенко //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Том 5, №1 (23). – С. 219-224.

4. Тимошенко Г.Ю. Вікові особливості динаміки вмісту фактору росту фібробластів 19 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу та біліарну патологію / Г.Ю. Тимошенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Вип. 1 (155). – С. 204-207.

5. 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 / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. – №2 (112). – С. 30-36. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, клінічні дослідження, інтерпретація та аналіз отриманих даних, підготувала статтю до друку).*

6. Тимошенко Г.Ю. Динаміка клінічних симптомів й функціонального стану біліарної системи у хворих на хронічний безкам’яний холецистит на тлі цукрового діабету 2 типу під впливом комплексної терапії / Г.Ю. Тимошенко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Том 6, №1 (29). – С. 138-144.

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

7. Тимошенко Г.Ю. Рівень фактору росту фібробластів 19 у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутньою біліарною патологією / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Проблеми ендокринної патології: тези доповідей ІХ з’їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, 19-22 листопада, 2019. – С. 226-227. *(Здобувач здійснила відбір та обстеження тематичних хворих, провела статистичну обробку отриманих даних, оформила тези).*

8. Tymoshenko G. The level of fibroblast growth factor-19 in patients of different age with comorbid course of type 2 diabetes and biliary pathology / G. Tymoshenko // ІХ Latvian gastroenterology congress with international participation, Abstract book, Riga, 2020. – P. 26.

9. Тимошенко Г.Ю. Рівень фактору росту фібробластів 19 у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний некалькульозний холецистит в залежності від тривалості захворювання / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев’ятнадцяті Данилевські читання)», Харків, 27-28 лютого, 2020 р. – С. 167-168. *(Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, провела статистичну обробку отриманих даних, підготовка тез до друку).*

10. Тимошенко Г.Ю. Особливості функціонального стану жовчного міхура у хворих на хронічний холецистит на тлі цукрового діабету 2 типу та без нього / Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», Харків, 22 травня, 2020 р. – С. 49.

11. Tymoshenko G. Ways to optimize the treatment of biliary system disorders in patients with type 2 diabetes / G. Tymoshenko // International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientifics, Харків, 8–9 жовтня, 2020 р. – С. 90-91.

12. Тимошенко Г.Ю. Уровень фактора роста фибробластов 19 и показатели липидограммы у больных с коморбидностью сахарного диабета 2 типа и хронического холецистита и при изолированном холецистите / Г.Ю. Тимошенко // Научно-практический журнал «Терапевтический вестник Узбекистана». – 2020. - №3. - С. 116.

13. Тимошенко Г.Ю. Прогностичне значення фактору росту фібробластів 19 у розвитку біліарних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу та оптимізація лікування / Г.Ю. Тимошенко // Abstracts of V International Scientific and Practical Conference Science and education: problems, prospects and innovations, Kyoto, 4-6 february, 2021. – P. 963-968.

14. Тимошенко Г.Ю. Функціональний стан біліарної системи у хворих на хронічний некалькульозний холецистит та цукровий діабет 2 типу на тлі комплексної терапії / Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання)», Харків, 4-5 березня, 2021 р. – С. 167-168.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

15. Tymoshenko G.Yu. Diseases of biliary system and diabetes mellitus II: accidentalcor expected comorbidity / L.V. Zhuravlyova, G.Yu.Tymoshenko // Inter collegas. – 2015. – 3 (4). – C. 333-342. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення літератури, підготовила статтю до друку).*

16. Патент «Спосіб визначення тривалості цукрового діабету 2 типу у хворих із супутньою біліарною патологією» №144594, UА, МПК G01N 33/50 (2006.01), u 2020 02952; заявл. 18.05.2020; опубл. 12.10.2020, Бюл. №19. (*Здобувач провела клінічні дослідження, здійснила аналіз отриманих даних, оформила заявку на патент).*

**Апробація результатів дисертації**

Основні положення та результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на наступних конференціях:

1. IV Міжнародна науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук», Миколаїв, 17-18 жовтня, 2019 р. *(стаття, усна доповідь).*

2. ІХ з’їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, 19-22 листопада, 2019 р. *(тези).*

3. ІХ Latvian gastroenterology congress with international participation, Рига, 7 грудня 2019 р. *(тези).*

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев’ятнадцяті Данилевські читання)», Харків, 27-28 лютого, 2020 р. *(тези, стендова доповідь).*

5. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», Харків, 22 травня, 2020 р. *(тези, усна доповідь).*

6. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientifics, Харків, 8–9 жовтня, 2020 р. *(тези, стендова доповідь).*

7. Международный форум терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний

внутренних органов», Ташкент, 25-26 вересня 2020 р. *(тези).*

8. V International Scientific and Practical Conference Science and education: problems, prospects and innovations, Kyoto, 4-6 лютого, 2021 р.*(тези).*

9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання)», Харків, 4-5 березня, 2021 р. *(тези, усна доповідь).*