

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

ДЯКІВ-КОРЕЙБА НАТАЛІЯ ІГОРІВНА

УДК 616.366-003.7-06:616.379-008.65]-036.22-036-08

**ЖОВЧЕКАМ'ЯНА ХВОРОБА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2
ТИПУ: ПОШИРЕНІСТЬ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, МОТОРИКА
ЖОВЧЕВОГО МІХУРА, СТАН БІОЦЕНОЗУ КИШКИ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Вдовиченко Валерій Іванович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, професор кафедри терапії № 1 та медичної діагностики факультету післядипломної освіти

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Ганич Тарас Михайлович**, завідувач кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України

доктор медичних наук, професор **Федів Олександр Іванович**, завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України

Захист відбудеться 21 листопада 2019 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79007, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий « ____ » жовтня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними літературних повідомлень, при цукровому діабеті (ЦД) значно частіше, ніж у загальній популяції зустрічаються наступні захворювання: жовчекам'яна хвороба (ЖКХ), неалкогольний стеатоз печінки і стеатогепатит, цироз печінки і гепатоцелюлярна карцинома (Харченко В.В., Анохіна Г.А., 2018).

На сьогодні ЦД розглядається в якості фактора, що провокує розвиток ЖКХ. У хворих на ЦД частота виявлення каменів у жовчовому міхурі в 2 рази вища, ніж у загальній популяції. При цьому холелітіаз частіше виявляється у хворих на ЦД 2 типу і асоціюється з такими факторами ризику, як похилий вік, високий індекс маси тіла, жіноча стать, генетична схильність, зловживання алкоголем, висока концентрація тригліцеридів і холестерину, ліпопротеїдів низької щільності в плазмі крові (Sodhi J.S., 2014). За даними Всесвітньої федерації цукрового діабету (IDF), на планеті станом на 2015 рік нараховується 415 мільйонів хворих на ЦД та за прогнозом на 2040 рік їх кількість збільшиться до 642 мільйонів (International Diabetes Federation: Diabetes Atlas. 7th Ed., 2015). При цьому кількість хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) складає близько 87–91 %. (Брюхова О. В., Маньковський Б. М., 2018). Близько 2% усього населення України страждає від даної недуги, але реальна кількість хворих у 2–3 рази вища (Костіцька І.О., Маньковський Б.М., 2017). При ЦД нерідко виявляють діабетичні холецистопатії – ураження жовчового міхура та жовчевивідних шляхів (Chen L., 2015; Wang W., 2014).

Ураження жовчевивідних шляхів у хворих на ЦД 2 типу інколи супроводжується не різко вираженим больовим синдромом, але частіше його не буває, що створює певні складнощі в діагностиці (Chen L., 2015). Моторика жовчового міхура у хворих на ЦД значно відрізняється від такої у пацієнтів без ЦД. Під час проспективних сонографічних досліджень у хворих на ЦД виявлено значне поширення у них субклінічного безсимптомного хронічного холециститу. Можливою причиною його поширеності у хворих на ЦД вважають інсулінорезистентність, порушення балансу інсуліну. Порушення глікемічного контролю зумовлює у хворих на ЦД ще більше порушення ліпідного балансу, що є вирішальним чинником для прогресування літогенних властивостей жовчі (Журавльова Л.В., Огнева О.В., 2019).

Холестеринові конкременти утворюються у хворих на ЦД у 2-3 рази частіше, ніж у популяції. Однією з головних причин цього вважають діабетичну автономну нейропатію, при якій спостерігаються зменшення скоротливої активності жовчового міхура, холецистопарез, що призводить до застою жовчі, підвищеного формування на цьому тлі холестеринових кристалів та подальшого росту каменів (Буеверов А.О., 2019; Agunloye A.M., 2013; Zhang Z.H., 2014).

ЖКХ зустрічається більше, ніж у 10% населення планети і невпинно зростає. Згідно з прогнозами, глобальна епідемія ожиріння і метаболічного

синдрому призведе до подальшого розповсюдження ЖКХ у всьому світі. При зберіганні сучасних темпів росту, до 2050 р. ЖКХ може охопити 20% населення всієї планети. У зв'язку з цим проблема ЖКХ є однією з найбільш актуальних в гастроентерології (Щербинина М.Б., 2019). За даними клініки, у хворих на ЖКХ частота маніфестного ЦД становить 22,7%, латентного – 32,3%. Про зв'язок порушень інсулярного апарату з патологією гепатобіліарної системи свідчать результати численних експериментальних та клінічних досліджень. Виникнення інсулярної недостатності супроводжується змінами біохімічних властивостей жовчі внаслідок порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, розладу координації діяльності сфінктерного апарату загальної жовчної протоки, великого сосочка дванадцятипалої кишки та м'язів жовчевого міхура (Фадєєнко Г.Д., 2015). Іншим важливим чинником, який може призводити до розвитку порушень моторики жовчевивідних шляхів і збільшення літогенних властивостей жовчі, є порушення кишкової мікрофлори, що виявляється як у пацієнтів із дискінезіями жовчевивідних шляхів, так і у хворих на ЖКХ. Водночас не до кінця встановлені метаболічні зміни у хворих на ЦД і ЖКХ та не досліджено вплив мікрофлори кишкового каналу на перебіг коморбідної патології (Евсютина Ю.В., Івашкин В.Т., 2017).

Таким чином, багато питань, що стосуються проблеми ЖКХ за наявності ЦД, вивчались фрагментарно. Недостатньо вивчено поширеність та перебіг ЖКХ у хворих на ЦД 2 типу, стан скоротливості жовчевого міхура, мікрофлори кишківника, не сформована оптимальна схема діагностики біліарної патології серед пацієнтів з ЦД. Все це і зумовило доцільність й актуальність нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапії № 1 і медичної діагностики факультету післядипломної освіти спільно з кафедрами ендокринології та радіології й радіаційної медицини медичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Патологія дихальної, серцево-судинної та травної систем у хворих з цукровим діабетом і ожирінням: особливості патогенезу, діагностики та лікування» (шифр № ІН.09.0001.16, номер державної реєстрації 0116U004505).

Мета дослідження – дослідити перебіг жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу на основі вивчення поширеності такого поєднання, клінічно-лабораторних особливостей, встановлення взаємозв'язку секреції холецистокініну і моторики жовчевого міхура та вивчення мікрофлори кишкового каналу і метаболічних змін у хворих з коморбідною патологією.

Завдання дослідження:

1. Вивчити поширеність жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними автопсії.
2. Проаналізувати особливості клінічного перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу.

3. Встановити зв'язок секреції холецистокініну і моторики жовчевого міхура у хворих на цукровий діабет 2 типу.
4. Дослідити мікрофлору кишкового каналу і метаболічні зміни у хворих із зазначеною коморбідною патологією.
5. Розробити рекомендації діагностичної тактики щодо жовчекам'яної хвороби у хворих цукровий діабет.

Об'єкт дослідження: особливості перебігу ЖКХ у поєднанні з ЦД 2 типу.

Предмет дослідження: поширеність ЖКХ за даними автопсії, клінічний перебіг ЖКХ у хворих на ЦД, показники біохімічного аналізу крові та концентрація холецистокініну, дані ультразвукової діагностики (УЗД) та результати бактеріологічного дослідження вмісту товстої кишки.

Методи дослідження. У процесі виконання роботи використовували загальноклінічні: збір анамнестичних даних, об'єктивне обстеження; лабораторні: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, бактеріологічне дослідження калу, аналіз калу на яйця глистів та приховану кров; інструментальні: УЗД; статистичні методи дослідження. Для аналізу мікробного пейзажу вмісту товстої кишки і виявлення дисбактеріозу проводили бактеріологічне дослідження калу. Для вивчення поширеності ЖКХ у хворих на ЦД проведено ретроспективний аналіз автопсій.

Наукова новизна одержаних результатів. Комплексно вивчено клінічно-патогенетичні особливості перебігу ЖКХ у пацієнтів з ЦД 2 типу із урахуванням даних УЗД органів черевної порожнини, рівня холецистокініну, стану мікрофлори кишкового каналу та метаболічних змін.

Встановлено, що кількість померлих, що страждали на ЦД за 2004-2008 роки становила 5,8% – 12,1%. При цьому виявлено поєднання ЦД та ЖКХ у 0,36% – 1,5% померлих без чіткої динаміки по роках, але з достовірним переважанням жінок.

Власні клінічні дослідження також показали достовірне переважання осіб жіночої статі серед хворих з поєднаною патологією. Показано, що ЖКХ у пацієнтів з ЦД 2 типу перебігає з мінімальною, неспецифічною клінічною картиною та відсутністю характерних лабораторних ознак.

Виявлено достовірно вищі показники базальної і стимульованої концентрації холецистокініну у хворих з поєднанням ЦД та біліарної патології. Проте, між показниками холецистокініну у пацієнтів лише з ЦД та контрольною групою не встановлено статистично достовірної різниці. Це свідчить про компенсаторне зростання секреції холецистокініну в процесі каменеутворення.

Доведено, що серед хворих на ЦД 2 типу, поєднаний із ЖКХ, у 87,2% випадків виявляються значні зміни мікрофлори травного каналу. Порушення мікробіоценозу кишкового каналу у пацієнтів з поєднаною патологією відповідають мікробіологічним критеріям дисбактеріозу різного ступеня. Одночасно серед хворих з глибокими порушеннями мікрофлори кишкового каналу встановлено підвищений рівень білірубину та АЛТ, відносно

переважання ЛПНЩ і підвищення рівня тригліцеридів. Ці дані доводять участь мікробіому у розвитку ЖКХ

Практичне значення одержаних результатів. Доведено, що для ранньої діагностики біліарної патології у хворих на ЦД 2 типу необхідно проводити ультразвукове обстеження натще та після прийому прокінетиків, яке дає змогу визначити порушення моторки жовчевого міхура, наявність біліарного сладжу та/або конкрементів.

Для діагностики та моніторингу біліарної патології у хворих на ЦД 2 типу слід проводити визначення концентрації холецистокініну в плазмі крові.

Пацієнтам із ЖКХ у поєднанні з ЦД 2 типу слід рекомендувати комплексний підхід до лікування, яке враховує одночасно порушення моторики жовчевого міхура, сладж або конкременти та значні зміни мікрофлори кишкового каналу.

Отримані результати впроваджені в практичну роботу гастроентерологічного відділення ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», в практичну роботу терапевтичних відділень КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», в практику КНП ЛОР госпіталю інвалідів війн і репресованих ім. Ю. Липи та КНП «Миколаївська центральна районна лікарня».

Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі кафедри терапії № 1 і медичної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ДВНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням здобувача. Автор особисто виконала планування НДР та інформаційно-патентний пошук, опанувала методи обстеження, сформувала групи дослідження, брала активну участь в обстеженні та лікуванні хворих на ЖКХ, поєднану з ЦД 2 типу. Здобувач самостійно проводила анкетування пацієнтів, формування груп хворих, клінічні спостереження, первинну обробку результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, створила комп'ютерну базу даних, здійснила статистичне опрацювання та проаналізувала отримані цифрові результати, виконала їх узагальнення, написала усі розділи дисертації й сформулювала висновки. Основні наукові положення, обґрунтування та висновки належать авторові. У працях, які опубліковані за результатами науково-дослідницької роботи, використано фактичний матеріал автора, а співавтори забезпечували консультативно-технічну допомогу. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи висвітлено на науково-практичній конференції «Актуальні питання медицини» (м. Тернопіль, 2009 р.); Всеукраїнських науково-практичних конференціях молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»

(м. Полтава, 2009 р., 2016 р., 2017 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (м. Чернівці, 2017 р.). Апробація дисертації проведена 19 грудня 2018 року на міжкафедральному засіданні (протокол № 8) кафедри терапії №1 та медичної діагностики факультету післядипломної освіти та кафедри ендокринології медичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць: 8 статей (5 одноосібних), з них 7 у фахових виданнях України (1 – оглядова) та 1 – у періодичному закордонному виданні, яке включене до міжнародної наукометричної бази Scopus; 5 тез (3 одноосібних) у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 144 сторінках друкованого тексту, з яких 118 сторінок займає основний текст. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (79 – кирилицею, 105 – латиницею), додатків. Робота ілюстрована 30 таблицями та 7 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота побудована на результатах ретроспективного аналізу 5044 автопсій померлих з різних причин, що за життя хворіли на ЦД, власних клінічних спостережень за 126 хворими з поєднанням ЖКХ і ЦД 2 типу; 31 пацієнтом з ЖКХ без ЦД 2 типу, 26 - з ЦД 2 типу які увійшли до контрольної групи і 10 практично здорових осіб. Власні спостереження виконувались впродовж 2009-2018 років. Місцем стаціонарного обстеження та лікування були Львівський ендокринологічний диспансер та 1-е терапевтичне відділення КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» – базове відділення кафедри терапії № 1 та медичної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, КНП ЛОР госпіталь інвалідів війн і репресованих ім. Ю. Липи.

Обстежувалось 2 групи хворих: основна (ЖКХ з ЦД 2 типу) та контрольна (ЖКХ без ЦД). Серед обстежених хворих основної групи було 88 жінок (69,8%) та 38 чоловіків (30,2%). Середній вік пацієнтів склав $61,9 \pm 0,9$ років. Серед пацієнтів контрольної групи було 77,4% жінок та 22,6% чоловіків. Контрольна група була співставна основній за гендерним та віковим складом, а також за супутніми захворюваннями. У роботі з хворими використовувались загальноприйняті клінічні методи дослідження, а також лабораторно-інструментальні дані: загальний аналіз крові і сечі, кал на яйця глистів,

біохімічний аналіз крові (цукор, АСТ, АЛТ, білірубін, холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцериди, КА, креатинін, сечовина сироватки, HbA1c), ультрасонографія органів черевної порожнини, дослідження кишкової флори. Інші дослідження виконували за потребою.

Для спостереження відбиралися хворі в стадії стійкої ремісії супутнього захворювання, що суттєво не відбивалося на клінічній картині основного захворювання і вимагало мінімального призначення медикаментів.

Базисне лікування пацієнтів узгоджувалося з існуючими на той час уніфікованими протоколами МОЗ України.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

1. Наявність у пацієнта ЖКХ – макро- і мікрокалькульозу, сладж-синдрому – підтвердженої на підставі скарг, анамнезу хвороби, клінічної картини захворювання, даних ультразвукового обстеження.
2. Наявність у пацієнта верифікованого ЦД 2-го типу на підставі скарг, даних анамнезу хвороби, клінічної картини захворювання, лабораторних та інструментальних досліджень, консультацій ендокринолога.
3. Згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення: у дослідженні не брали участь пацієнти, які менше, ніж 6 місяців тому перенесли інфаркт міокарда або гостре порушення мозкового кровообігу; хворі із порушеннями серцевого ритму та провідності, особи із серцевою недостатністю (СН) III-IV ступеня за NYHA; пацієнти з вірусними, алкогольними чи токсичними гепатитами, цирозом печінки; особи, які зловживають алкоголем; особи із нирковою чи важкою печінковою недостатністю; хворі із наявністю у них гострих або загостреннями хронічних запальних захворювань і активних системних хвороб сполучної тканини; особи з інфекційними та онкологічними захворюваннями.

Верифікація діагнозу цукрового діабету ґрунтувалась на клінічній картині, визначенні вуглеводних показників та рівня HbA1c відповідно до Наказу МОЗ №1118 від 21.12.2012 р. Діагноз хронічного холециститу встановлювався на підставі комплексного клінічно-лабораторного, біохімічного та ультразвукового дослідження відповідно до Наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. Діагноз ЖКХ констатували за наявності конкрементів, або сладжу у просвіті жовчевого міхура при ехографії.

Антропометричні дослідження передбачали визначення маси тіла, зросту, індексу маси тіла (ІМТ). ІМТ вираховували за формулою Кетле: маса тіла у кілограмах, розділена на квадрат зросту у метрах. Значення ІМТ від 18,5 до 24,99 кг/м² відповідали нормальній масі тіла, від 25 до 29,99 – зайвій масі тіла. ІМТ 30 і вище розцінюється як ожиріння (згідно з критеріями ВООЗ, 1997).

Загальний аналіз крові проводили у стандартному обсязі. Рівень гемоглобіну визначали гемоглобінціанідним методом, кількість еритроцитів, лейкоцитів та лейкоцитарну формулу підраховували мікроскоповим методом у камерах Горяєва, гематокрит - методом Л. Гейльмеєра. У загальному аналізі

сечі визначали її кількість, колір, густину, рН, вміст білка, цукру, а також проводили мікроскопічне дослідження осаду. Проводилося дослідження добових глікемічних профілів з визначенням глюкози натще і через 120 хвилин після прийняття їжі. Визначення глюкози здійснювалося глюкозооксидазним методом. Вивчалися біохімічні показники крові, зокрема рівень у крові загального білірубину за методом Єндрассіка, АЛТ і АСТ за методом Райтмана-Френеля, коефіцієнт де Рітиса (співвідношення АСТ до АЛТ). Усім пацієнтам визначали рівень HbA1c за допомогою набору «Реагент» за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та загального гемоглобіну за допомогою однопроменевого спектрофотометра Spesol 11. Вивчався вміст ліпідів у крові, зокрема рівень ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ ферментативним методом на біохімічному аналізаторі Humalauzer з використанням реактивів фірми Human.

Концентрацію холецистокінін-октапептиду досліджували методом радіоімуннологічного аналізу за допомогою набору «Elisa» фірми Cloud-Clone corp. Для визначення базальної концентрації холецистокініну в сироватці крові забір матеріалу проводили ранком натще. Стимульовану концентрацію холецистокініну в сироватці крові оцінювали в момент максимального спорожнення жовчевого міхура (за даними динамічної ехографії), як правило, на 25-30 хвилинах після прийому 20,0 г сорбіту.

УЗД внутрішніх органів проводили натще. Особливу увагу звертали на розміри часток печінки, щільність її паренхіми, ступінь фіброзу та жирової інфільтрації, визначали діаметр портальної вени. Жирову інфільтрацію печінки оцінювали за наявності певних критеріїв, а саме: збільшення її розмірів, дифузного однорідного підвищення ехогенності тканин, наявності ефекту дистального згасання сигналу, а також розширення портальної вени. Окрім цього, оцінювали форму та визначали розміри жовчевого міхура, підшлункової залози, селезінки, нирок. Визначали наявність чи відсутність вільної рідини у черевній порожнині.

Проводилося поліпозиційне ультразвукове дослідження ЖМ пацієнта в положенні лежачи на спині, лежачи на лівому боці та стоячи. Використовувався прийом затримки дихання у фазу глибокого вдиху. Сканування було поліпроекційне: в поздовжній, поперечній і косій площинах. З'ясовували структурні особливості ЖМ, жовчевивідних шляхів і печінки: визначали форму ЖМ, його величину, стан і товщину його стінки, наявність деформації ЖМ, додаткових включень в порожнині ЖМ.

Для оцінки моторно-евакуаторної функції жовчевого міхура використовували динамічну ехохолецистографію. Метод дозволяє визначити моторні порушення жовчевого міхура за допомогою ультразвукового контролю під час динамічного спостереження за ритмом скорочення ЖМ у стандартні інтервали часу, що дозволяє встановити варіант дискінезії жовчевого міхура. Серія послідовних вимірів об'єму ЖМ проводилась з інтервалом 15 хвилин протягом 1 години після прийому жовчогінного сніданку, що дозволяло оцінити скорочувальну здатність ЖМ, його розтяжимість, темп евакуації жовчі.

Функціональні ультразвукові холекінетичні проби проводилися з холекінетичним сніданком Бойдена (2 сирі яєчні жовтки) або з ентеральним холекінетиком (20,0 г сорбіту, розчиненого в 100 мл води). Після стимуляції виконувалося вимірювання параметрів жовчевого міхура, необхідних для обчислення його об'єму. Вимірювання параметрів жовчевого міхура після прийому жовчогінного сніданку відбувалося через 15-хвилинні інтервали часу після дачі холекінетичного сніданку (на 15-й, 30-й, 45-й та 60-й хвилині дослідження).

Мікробний пейзаж кишечника організму людини досліджували класичним методом шляхом кількісного посіву зависини фекалій в ізотонічному розчині натрію хлориду в розведеннях від 10^{-2} до 10^{-9} на стандартні диференційно-діагностичні та селективні поживні середовища у баклабораторії КНП ЛОР госпіталю інвалідів війн і репресованих ім. Ю. Липи.

Для ізоляції ентеробактерій застосовували комерційні поживні середовища Плоскірева, Ендо, Левіна, вісмут-сульфіт-агар, стафілококу – жовтково-сольові середовища, а грибової мікрофлори – середовище Сабуро. Мікроорганізми, що дали ріст у вигляді характерних колоній на живильних середовищах для кишкової групи, відсівалися на середовище Олькеніцького для фіксації здатності бактерій розщеплювати глюкозу, лактозу – з утворенням кислоти чи кислоти і газу, сечовину, Сімонса для реєстрації цитратасимільюючих властивостей та в пробірку з м'ясо-пептонним бульйоном для виявлення індолу чи сірководню при розкладі білкового субстрату. Подальший процес ідентифікації ентеробактерій проводили на основі їх біохімічної активності з допомогою СП-I і СП-II та при необхідності – біохімічних ідентифікаційних наборів «Микро-ЛА-Тест» «ЭНТЕРО-тест» («LACHEMA» Брно, Чехія). Вид мікроорганізму визначали на основі отриманого біохімічного профілю згідно із визначником Берджі. Наявність золотистого стафілококу реєстрували за виявленням лецитиназної активності у коків, виділених на жовтково-сольовому агарі та їх плазмокоагулюючих властивостей, а також за ферментацією маніту в анаеробних умовах.

Для обліку гемолітичних форм бактерій використовували кров'яний агар, на який висівали 0,01 мл матеріалу в розведенні 10^{-5} . Ріст ентерококів фіксували на кров'яному агарі на основі їх культуральних та морфологічних властивостей.

До бактерій так званої «неферментуючої» групи відносили грамнегативні палички, виділені на середовищах для кишкових бактерій та на кров'яному агарі, на основі відсутності гліколітичних та протеолітичних властивостей, що виявляли на середовищі Олькеніцького та за допомогою ОКСИ-тесту.

Для виділення біфідобактерій і лактобактерій використовували відповідно піврідкі агаризовані середовища Блаурока (в модифікації Г.І. Гончарової, 1968) і MRS-4 (А.А. Ленцнер і співавт., 1964, 1973), розлиті у пробірки високим стовпчиком, в які вносили 1 мл зависини фекалій у концентраціях 10^{-7} , 10^{-8} , і 10^{-9} . Перед посівом вказані середовища регенерували на водяній бані протягом 20 хв. Облік росту біфідо- та лактофлори проводили

через 24, 48 і 72 год. інкубування у термостаті. Враховували наявність та характер росту і морфологічні властивості бактерій при їх мікроскопії.

Для виділення облигатної анаеробної мікрофлори бактероїдної та клостридіальної ланок випорожнення забирали окремо. Як транспортне середовище використовували пептонно-дріжджовий бульйон, розлитий у пробірки по 9 мл і покритий вазеліновим маслом, який перед посівом регенерували на киплячій бані 20 хв. Матеріал вносили мірною ложкою місткістю близько 1 г на дно пробірки. При цьому отримана концентрація становила приблизно 10^{-1} . До і після забору матеріалу пробірку зважували на аналітичній вазі. Якщо кількість внесеного матеріалу була меншою чи більшою 1 г, концентрацію завісини корегували при приготуванні наступних розведень. Не пізніше, як через 30-45 хвилин після забору матеріалу, отриману завісину фекалій 10^{-1} розводили у пробірках з 10% донорської крові до концентрацій від 10^{-5} до 10^{-10} і розсівали досліджуваний матеріал у вказаних розведеннях для виділення бактероїдів на відповідне стандартне середовище фірми bioMerieux (Schaedler-агар з 5% баранячих еритроцитів), для клостридій – у розведеннях від 10^{-5} до 10^{-7} – на глюкозний кров'яний агар. Посіви інкубували у поліетиленових пакетах з використанням анаеробної системи GasPack вказаної вище фірми. Анаеробні умови створювалися шляхом внесення пакету з киснезв'язуючою сумішшю. Біохімічну активність встановлювали за допомогою комерційних тест-систем API 20A. Видову приналежність виділених бактерій визначали за допомогою визначника Catalogue analytique (BioMerieux, 1997).

Кількісний рівень мікроорганізмів в 1 г досліджуваного матеріалу (випорожнень) – популяційний рівень – визначали в десяткових логарифмах колонієутворюючих одиниць lg КУО/г; частоту висівання – у кількості виділених штамів на 100 випадків.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft Corporation, США), «Statistica® 10.0» (StatSoft Inc., США). Отримані первинні дані було перевірено на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Оцінювали середнє значення (M) та стандартну похибку середнього (m). Достовірність змін показників у двох групах хворих до та після лікування оцінювали з використанням критеріїв Стюдента та Манн-Уїтні. Розбіжності вважали достовірними при $p < 0,05$. Для дослідження взаємозв'язку нормально розподілених кількісних ознак використовували кореляційний аналіз Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення. Ретроспективно проаналізовано матеріали автопсій померлих в різних лікарнях м. Львова впродовж 2004 - 2008 років, що страждали на ЦД. Поширеність поєднання ЦД 2 типу та ЖКХ констатовано у такої кількості хворих: 2004 – 8 (ч. - 0, ж. - 8), 2005 – 4 (ч. - 0, ж. - 4), 2006 – 15 (ч. - 3, ж. - 12), 2007 – 4 (ч. - 0, ж. - 4), 2008 – 12 (ч. - 3, ж. - 9), разом – 43. За даними клінічного спостереження 126 хворих на ЖКХ в поєднанні з ЦД 2 типу (88 жінок та 38 чоловіків, середній вік $61,9 \pm 0,9$ років) та 31

хворого, які страждали лише на ЖКХ (контрольна група, 7 чоловіків та 24 жінки, середній вік $51,1 \pm 2,4$ років), має місце переважання жіночої статі.

Отже, отримані дані ще раз ілюструють, що поєднання ЖКХ і ЦД 2 типу частіше зустрічається в осіб жіночої статі.

Звертає на себе увагу факт (табл. 1), що в основній групі найбільше пацієнтів було з вперше виявленою ЖКХ (52,4%). Третина хворих страждали на ЖКХ до 10 років. Найменше ж було пацієнтів з тривалістю ЖКХ більше 20 років (2,4%). В контрольній групі ЖКХ вперше виявлена була у 1 (3,2%) хворого, до 10 років хворіли 26 (83,9%), з тривалістю 10-20 років – 4 пацієнти (12,9%).

В основній групі вперше виявлений ЦД 2 типу встановлено у 4,8% осіб. Найбільшу частку пацієнтів склали хворі на ЦД до 10 років – 67 хворих (53,2%). З тривалістю 10-20 років ЦД 2 типу діагностовано у 29,4% хворих. Пацієнтів з тривалістю ЦД більше 20 років було 16 осіб (12,7%).

Встановлено, що середній ІМТ в основній групі ($29,7 \pm 0,4$) достовірно не відрізнявся від цього показника в контрольній групі ($28,3 \pm 0,7$), $p > 0,05$.

Отримані результати відповідають опублікованим даним про значення надлишкової маси тіла у виникненні ЖКХ (Щербинина М.Б., 2019).

Таблиця 1 – Рівень статистичної значимості (X^2 Пірсона) симптомів пацієнтів основної та контрольної груп

Клінічні прояви	Разом (основна група) n=126		Разом (контрольна група) n=31		X^2
	n	%	n	%	
Загальна слабкість	120	95,2	28	90,3	1,112**
Здуття живота	102	81	31	100	6,970**
Дискомфорт у правому підребер'ї	95	75,4	31	100	9,503**
Дратівливість	92	73	6	19,4	30,540**
Гіркий присмак у роті	92	73	29	93,5	5,935**
Закрепи	92	73	4	12,9	37,84**
Печія	84	66,7	14	45,2	4,905**
Відрижка повітрям	82	65,1	20	64,5	0,003**

Симптом Кера	62	49,2	17	54,8	0,316**
Нудота	57	45,2	31	100	20,287**
Симптом Мерфі	39	31	8	25,8	0,314**
Симптом Мюсі	33	26,2	18	58,1	11,525**
Блювота жовчю	13	9,5	27	87,1	77,25**
Печінкові кольки	13	9,5	18	58,1	35,793**
Підвищена температура тіла	0	0	8	25,8	34,262**

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - χ^2 критичне = 3,841.

Виходячи з даних таблиці 1, можемо стверджувати, що статистично незначимими є загальна слабкість, відрижка повітрям, симптом Кера та симптом Мерфі. Решта клінічних проявів є статистично значимі, тобто підтверджують нульову гіпотезу (залежність клінічних проявів від наявності ЦД).

Отже, клінічна симптоматика у пацієнтів з ЖКХ та ЦД 2 типу є неспецифічною. Ймовірно, скарги, характерні для ЖКХ, маскуються на фоні основного захворювання – цукрового діабету.

Середній рівень глікованого гемоглобіну в пацієнтів основної групи був $9,25 \pm 0,2\%$, С-пептиду – $3,23 \pm 0,2$ пмоль/л. Вміст тригліцеридів склав $2,4 \pm 0,12$ ммоль/л, ЛПНЩ – $2,96 \pm 0,12$ ммоль/л, ЛПВЩ – $1,09 \pm 0,05$ ммоль/л. Встановлено незначне підвищення концентрації загального холестерину. Рівні печінкових трансаміназ та загального білірубину були в межах норми. У хворих на ЖКХ виявлено достовірне збільшення відносно норми показників АЛТ ($0,71 \pm 0,15$ ммоль/(год $\times$ л)) та АСТ ($0,76 \pm 0,10$ ммоль/(год $\times$ л)). За даними ультрасонографії хворих основної групи, гепатомегалію констатовано у 88 (51,8%) пацієнтів, збільшення розмірів жовчевого міхура виявлено у 27 (15,9%) хворих. У кожного другого пацієнта з ЦД 2 типу виявились конкременти у жовчевому міхурі, а у кожного третього хворого – біліарний сладж.

Проаналізовано функціональний стан жовчевого міхура у хворих на ЦД 2 типу за допомогою ультразвукового обстеження. Встановлені наступні порушення спорожнення жовчевого міхура: гіпокінетичний варіант – у 20 хворих, гіпотонічно-гіперкінетичний – у 15 пацієнтів, гіперкінетичний – у 5 осіб; у 11 діагностовано нормальні показники спорожнення жовчевого міхура. Виявлена гіпокінезія жовчевого міхура (39,2%) у хворих на ЦД може бути чинником ризику розвитку холелітіазу. Таким чином, ультразвукова діагностика стану жовчевого міхура у хворих на ЦД показала нормальні показники лише у 21,6% осіб. Переважна більшість (78,4%) пацієнтів мала різні

порушення спорожнення жовчевого міхура. За даними ультрасонографії контрольної групи гепатомегалію констатовано у 9 (29,0%) пацієнтів. Збільшення розмірів жовчевого міхура виявлено лише у майже половини (41,9%) хворих. У всіх пацієнтів з ЖКХ діагностовано наявність конкрементів у жовчовому міхурі, а у 21 хворого (67,7%) – біліарний сладж.

Встановлено достовірне переважання концентрації стимульованого холецистокініну у пацієнтів з коморбідною патологією порівняно з контролем (табл. 2).

Таблиця 2 – Рівень холецистокініну в сироватці крові обстежених пацієнтів

Показники	Контроль (n=10)	Хворі на ЦД 2 типу (n=7)	Хворі на ЦД 2 типу з патологією жовчевивідних шляхів (n=18)
Базальний рівень холецистокініну, нг/мл	14,6±2,3	18,5±3,9	24,5±2,3*
Рівень холецистокініну після стимуляції, нг/мл	116,7±11,2	130,3±6,6	140,2±10,5**

Примітки: * - $p < 0,05$ порівняно з групою контролю та хворими на ЦД; ** - $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Встановлено, що під час холекінетичної проби з сорбітом до моменту максимального скорочення жовчевого міхура (в середньому через 30 хвилин) відбувалося статистично достовірне ($p < 0,05$) збільшення концентрації холецистокініну в плазмі крові у всіх групах обстежених пацієнтів. Не виявлено достовірних змін рівня базального холецистокініну у хворих на ЦД 2 типу порівняно з групою контролю. Однак, показники базального холецистокініну пацієнтів з комбінованою патологією були достовірно вищими, ніж у групі контролю та у групі хворих на ЦД 2 типу. Встановлено також достовірне переважання концентрації стимульованого холецистокініну у пацієнтів з коморбідною патологією порівняно з контролем, що вказує на активізацію гормонального контролю скоротливої функції жовчевого міхура.

За власними клінічними спостереженнями встановлені такі порушення спорожнення жовчевого міхура: гіпокінетичний варіант – 20 хворих, гіпотонічно-гіперкінетичний – 15 пацієнтів, гіперкінетичний – 5 осіб. У 11 хворих на ЦД діагностовано нормальні показники спорожнення жовчевого міхура. Виявлена гіпокінезія жовчевого міхура (39,2%) у хворих на ЦД. Ультразвукова діагностика стану жовчевого міхура у хворих на ЦД показала нормальні показники лише у 21,6% осіб. Переважна більшість (78,4%) пацієнтів мала різні порушення спорожнення жовчевого міхура. Згідно літературних

повідомлень, у хворих на ЦД 2 типу є ознаки гіпотонічно-гіпокінетичної дискінезії ЖМ. Вираженість дискінезії є максимальною за наявності супутнього МС. У хворих на ЦД 2 типу та МС з дискінезією ЖМ за гіпотонічно-гіпокінетичним типом виявлено істотніше зниження скорочувальної здатності ЖМ, ніж у хворих з ізольованим ЦД 2 типу. Характерним був синдром ареактивності ЖМ – відсутності виділення міхурової жовчі у відповідь на введення стандартних холекінетиків. Отже, наявність МС поглиблює порушення скоротливої функції ЖМ у хворих на ЦД 2 типу та є несприятливим прогностичним фактором у прогнозуванні перебігу дисфункції ЖМ. За результатами динамічної ехолакації ЖМ у хворих на ЦД 2 типу були виявлені ознаки гіпотонії ЖМ (достовірне збільшення об'єму ЖМ) та гіпокінезії ЖМ (зменшення коефіцієнту випорожнення ЖМ при замірах через 30, 45 та 60 хвилин).

Встановлений факт підвищеного рівня холецистокініну (ХЦК) у плазмі крові у пацієнтів з холелітіазом може бути додатковим маркером в клінічній діагностиці. Після холецистектомії рівень ХЦК значно знижується. Концентрація ХЦК $<0,5$ нг / мл побічно свідчить за гіпертонус сфінктера Одді (СО), а при поєднанні цього показника з характерними клінічними проявами, змінами біохімічних показників крові під час нападу, відсутності органічної патології за даними ультразвукового дослідження і фіброезофагогастродуоденоскопії – за наявності дисфункції СО функціональної природи. Однак, при оцінці концентрації ХЦК в крові необхідно враховувати можливість іншої патології, що виникає в результаті надмірної або недостатньої секреції ХЦК (Немцов Л.М., 2014).

Для вивчення патофізіологічних особливостей поєднання ЖКХ і ЦД 2 типу нами проаналізовано склад мікрофлори кишківника.

При дослідженні кишкової мікрофлори у пацієнтів з поєднаною патологією у 87,2% обстежених виявлено зміни мікробіоценозу. При цьому виявлялись види бактерій, які відносились до умовно-патогенних або мали ознаки вірулентності. Були пацієнти, у яких одночасно було виділено більше одного виду цих бактерій. Бактерії – показники нормобіоценозу, зокрема типові кишкові палички, лактобактерії, біфідобактерії, у багатьох випадках не виявлялись або виявлялись у незначних кількостях. У пацієнтів з поєднанням ЖКХ і ЦД 2 типу найчастіше виділялись умовно-патогенні ентеробактерії роду *Enterobacter* та *Citrobacter* (сумарно 66,7%). У 38,5% обстежених виявлено патогенний вид – *S. aureus*. Гемолітичні кишкові палички виявлені у 10,2%, інші види виявлено в окремих випадках. Гриби *Candida* виявлялись у 59,0% обстежених.

В обстежених пацієнтів вказані зміни мікрофлори проявлялись у різних комбінаціях. За ступенем змін було виділено 4 групи пацієнтів з порушенням мікробіоценозу кишкового каналу:

- до першої групи (38,5% пацієнтів) віднесено пацієнтів із різко вираженими змінами мікрофлори – повна відсутність *E. coli*, відсутність біфідо- та лактобактерій, наявність гемолітичних кишкових паличок. У пацієнтів цієї групи виявлялись умовно-патогенні ентеробактерії:

Enterobacter cloacae, *Enterobacter aerogenes*, клебсієли. Зміни мікробіоценозу у цій групі відповідали мікробіологічним критеріям дисбактеріозу 2–3 ступеня;

- до другої групи віднесені 25,6% пацієнтів, з помірно вираженим дисбіозом, що проявлявся зниженою кількістю *E. coli*, лактобактерій, біфідо-бактерій. Основна мікрофлора у пацієнтів цієї групи – *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*. Такі зміни характерні для мікробіологічних критеріїв дисбактеріозу 1–2 ступенів;
- до третьої групи (23,1%) виділено пацієнтів, у яких виявлявся патогенний *S. aureus* у великих кількостях при зниженій кількості біфідобактерій та лактобактерій, а умовно-патогенні ентеробактерії становили основну мікрофлору;
- до четвертої групи віднесено 12,8% пацієнтів без чітких проявів змін мікробіоценозу.

В усіх групах процентне відношення і кількість грибів *Candida* істотно не відрізнялись. У контрольній групі (хворі без ЦД) виражених змін мікробіоценозу не виявлено; лише в 20% обстежених виділено *Enterobacter aerogenes* з потенційними патогенними властивостями.

Враховуючи, що на досліджувані показники метаболізму у хворих на ЦД можуть (табл. 3) впливати різні фактори, при формуванні груп порівняння, окрім мікробіологічних показників, враховувались вікові та статеві критерії, а також рівень HbA1c. Встановлено, що між основною групою та групою контролю не було різниці між показниками HbA1c, що, ймовірно, можна пояснити контролем за рівнем цукру в крові відповідними лікувальними препаратами.

Таблиця 3 – Метаболічні зміни у пацієнтів основної та контрольної групи з порушеннями мікробіоценозу кишкового каналу

Показники	Контрольна група (ЦД без ЖКХ)	Основна група (ЦД з ЖКХ)
ІМТ, кг/м ²	24,0±0,6	37,5±0,8*
HbA1c, %	9,57±0,08	9,26±0,06
С-пептид, нг/мл	3,35±0,05	2,67±0,01*
Відношення ЛПВЩ/ ЛПНЩ	0,59±0,02	0,23±0,03*
ТГ, ммоль/л	2,15±0,03	3,14±0,02*
ЗХ, ммоль/л	5,2±0,07	5,8±0,04

Білірубін, мкмоль/л	9,9±0,04	13,2±0,06*
АЛТ, ммоль/(год×л)	0,32±0,02	0,49±0,02*

Примітка. * - $p < 0,01$.

В той же час рівень С-пептиду в основній групі становив $2,67 \pm 0,01$ нг/мл, а в контрольній – $3,35 \pm 0,05$ нг/мл, тобто був у 1,25 разів нижчим ($p < 0,01$). Ймовірно, що такий результат може залежати від впливу кишкової мікрофлори на β -клітини підшлункової залози (Евсютина Ю.В., Івашкин В.Т., 2018).

Метаболічні зміни у пацієнтів відобразилися й в індексі маси тіла. У контрольній групі цей індекс виявлявся на верхніх показниках норми – $24,0 \pm 0,6$ кг/м², а в основній – становив $37,5 \pm 0,8$ кг/м². Зміни ІМТ корелювали з показниками ліпідного обміну. Це чітко проявилось коефіцієнтом відношення ЛПВЩ до ЛПНЩ. В основній групі цей індекс був у 2,5 разів нижчим, ніж у контролі, що вказує на порушення ліпідного обміну та зниження рівня ЛПВЩ. Це підтверджується також підвищеним рівнем тригліцеридів у пацієнтів основної групи порівняно з групою контролю – відповідно $3,14 \pm 0,02$ ммоль/л і $2,15 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$). Підвищення рівня тригліцеридів може бути зумовлено кишковою мікрофлорою (Vrieze A., 2012).

Рівень загального холестерину в обох групах достовірно не відрізнявся. Як вказувалось вище, в усіх пацієнтів обох груп виявлено ЖКХ. Однак, серед пацієнтів з вираженими порушеннями кишкової мікрофлори виявлено вищий рівень білірубіну ($13,2 \pm 0,06$ мкмоль/л в основній групі; $9,9 \pm 0,04$ мкмоль/л в контрольній групі, $p < 0,01$) та АЛТ ($0,49 \pm 0,02$ ммоль/(год×л) в основній групі; $0,32 \pm 0,02$ ммоль/(год×л) в контрольній групі, $p < 0,01$).

Нами помічено залежність між змінами бактеріальної флори кишківника у хворих на ЖКХ та ЦД 2 типу та біохімічними показниками сироватки крові (табл. 4).

Таблиця 4 – Залежність метаболічних показників від ступеня дисбактеріозу у хворих на ЖКХ та ЦД 2 типу

Показ- ники	Контроль- на група	Дисбак- теріоз 1 ступеня	р К-1	Дисбак- теріоз 2 ступеня	р К-2	Дисбак- теріоз 3 ступеня	Р К-3
ІМТ, кг/м ²	$24,0 \pm 0,6$	$27,0 \pm 0,7$	0,003	$28,1 \pm 0,7$	0,009	$31,1 \pm 0,6$	0,0038

НbA1c, %	9,57±0,08	8,9±0,04	0,05	8,9±0,05	0,038	8,4±0,04	0,012
С-пептид, нг/мл	3,35±0,05	2,3±0,05	0,02	2,8±0,05	0,04	2,6±0,06	0,038
Відно- шення ЛПВЩ/ ЛПНЩ	0,59±0,02	0,28±0,08	0,01	0,29±0,06	0,022	0,28±0,03	0,01
ТГ, ммоль/л	2,15±0,03	2,6±0,05	0,03	2,5±0,03	0,021	2,6±0,07	0,033
ЗХ, ммоль/л	5,2±0,07	5,4±0,04	0,057	5,3±0,05	0,056	5,2±0,03	0,059
Білірубін, мкмоль/л	9,9±0,04	14±0,05	0,036	11±0,08	0,051	14,3±0,06	0,031
АЛТ, ммоль/ (год×л)	0,32±0,02	0,4±0,03	0,038	0,3±0,04	0,026	0,6±0,05	0,029

Примітки: * - P_{k-1} – достовірна різниця між контрольною та першою групою; P_{k-2} – достовірна різниця між контрольною та другою групою; P_{k-3} – достовірна різниця між контрольною та третьою групою.

Згідно даних таблиці 4, з наростанням ступеня дисбактеріозу достовірно вищим є ІМТ. У хворих з дисбактеріозом рівень НbA1c нижчий, ніж в контрольній групі. Рівень С-пептиду у хворих на дисбактеріоз нижчий, ніж в контролі і не залежить від ступеня дисбактеріозу. Співвідношення ЛПВЩ до ЛПНЩ у пацієнтів з дисбактеріозом достатньо менше, ніж у контрольній групі і не залежить від ступеня дисбактеріозу. Рівень тригліцеридів в основній групі достовірно вищий, ніж у контрольній, незалежно від ступеня дисбактеріозу. Рівень загального білірубіну у сироватці крові у хворих на дисбактеріоз достовірно вищий, ніж у контрольній групі, без чіткої залежності від ступеня дисбактеріозу. Рівень АЛТ вищий, ніж у контрольній групі лише при 3 ступені дисбактеріозу.

Підводячи підсумок аналізу отриманих результатів, слід зазначити, що пацієнти з поєднанням ЖКХ та ЦД 2 типу вимагають індивідуалізації як у

ранній діагностиці, так і в профілактиці з урахуванням модифікованих та немодифікованих факторів ризику розвитку біліарної патології.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичного завдання – з'ясування особливостей перебігу ЖКХ у хворих на ЦД 2 типу з урахуванням даних УЗД органів черевної порожнини, компонентів ліпідного спектру крові, активності печінкових амінотрансфераз, вмісту холецистокініну і результатів мікробіологічного дослідження вмісту кишкового каналу.

1. За даними автопсій патанатомічного бюро м. Львова, кількість померлих осіб у 2004-2008 роках, що при житті страждали на ЦД, становила 5,8-12,1%. ЖКХ виявлено у 0,36-1,5%, без чіткої динаміки по опрацьованих роках, з достовірним переважанням жінок (ч. - 34,6%, ж. - 65,4%, $p < 0,05$).
2. За особистими спостереженнями, поєднання ЦД і ЖКХ було у 69,8% жінок і 30,2% чоловіків (середній вік хворих $61,9 \pm 0,9$ р.). Тривалість захворювання на ЖКХ і ЦД 2 типу коливалася від 1 до 25 років. Найбільшу частку (52,4%) склали пацієнти з вперше виявленою ЖКХ, найменшу – з тривалістю більше 20 років (2,4%). Найбільшу частку (53,2%) склали пацієнти з тривалістю ЦД 2 типу до 10 років, найменшу – з вперше виявленим ЦД (2,4%). У клінічній картині ЖКХ при ЦД домінували такі скарги: дискомфорт у правому підребер'ї у 75,4% пацієнтів, гіркий присмак у роті – 73,0%, метеоризм – 80,9%, загальна слабкість – у 95,2% пацієнтів, що достовірно не відрізнялося від частоти відповідних скарг контрольної групи. В залежності від клінічної стадії ЖКХ та її тривалості у хворих на ЦД 2 типу скарги помітно відрізнялися: при I ст. (фізико-хімічна) та II ст. (мікрокалькульозна, $< 0,5$ мм) та тривалості ЖКХ до 10 років від початку захворювання клінічні прояви були мінімальні або відсутні (35,7% пацієнтів), а при III ст. (калькульозний холецистит) була більш виражена клінічна симптоматика (64,3% хворих).
3. У хворих на ЦД різні порушення моторно-евакуаторної функції жовчевого міхура спостерігалися у 78,4%: гіпокінетичний тип - у 39,2%, гіпотонічно-гіперкінетичний тип – у 29,4%, гіперкінетичний – у 9,8 %, нормальні показники спорожнення жовчевого міхура діагностовано у 21,6% хворих . Встановлено достовірно вищі показники базальної ($24,5 \pm 2,3$ нг/мл, $p < 0,05$) і стимульованої ($140,2 \pm 10,5$ нг/мл, $p < 0,05$) концентрації холецистокініну у хворих з поєднанням ЦД та біліарної патології. Зростання рівня базального і стимульованого холецистокініну асоціювалось з порушенням моторно-евакуаторної функції жовчевого міхура і залежало від тривалості ЦД. Ці зміни можна розглядати як компенсаторний фактор на порушення інервації жовчевого міхура діабетичного генезу.
4. Бактеріологічні зміни кишкової флори у хворих на ЖКХ за наявності ЦД були виявлені у 87,2%: дисбактеріоз 1-го ступеня – у 38,5% хворих, 2-го

ступеня – у 25,6% хворих, 3-го ступеня – у 23,1% хворих; дисбіотичних змін не було у 12,8% хворих. У пацієнтів з вираженим порушенням мікрофлори кишкового каналу було виявлено у порівнянні з контрольною групою достовірне ($p < 0,05$) підвищення ІМТ, загального білірубіну, тригліцеридів, АЛТ. Достовірно меншим ($p < 0,05$) був рівень HbA1c, співвідношення ЛПВЩ до ЛПНЩ та С-пептиду.

5. З метою оптимізації лікування і профілактики ЖКХ у хворих на ЦД окрім променевої діагностики (КТ, МРТ) слід визначати моторно-евакуаційну функцію жовчевого міхура, стан біоценозу кишки, рівень холецистокініну в сироватці крові.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На підставі встановленого факту компенсаторного підвищення рівня холецистокініну, зумовленого діабетичною нейропатією, яка призводить до порушення моторно-евакуаторної функції жовчевого міхура, доцільно рекомендувати лікування діабетичної нейропатії (препарати альфа-ліпоєвої кислоти, вітаміни групи В та цукрознижуючі препарати) і симптоматичне лікування (жовчогінні препарати, препарати урсодезоксихолевої кислоти, спазмолітики) в залежності від типу скоротливої функції жовчевого міхура.
2. Обов'язковим компонентом комплексного лікування ЖКХ при ЦД є корекція кишкового дисбіозу (пробіотики та раціональне харчування). На ранній стадії ЖКХ (сладж в жовчевому міхурі, мікрокалькульоз) з лікувальною метою рекомендується урсодезоксихолева кислота.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дяків-Корейба Н.І. Поширеність жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними автопсії / Н.І. Дяків-Корейба // Міжвідомчий збірник «Гастроентерологія», Дніпропетровськ. – 2010. – Випуск 44. – С. 23-30. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір матеріалу, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

2. Дяків-Корейба Н.І. Ультразвукові особливості жовчевого міхура у хворих на цукровий діабет / Н.І. Дяків-Корейба, О.В. Костюк // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Том 16, випуск 4 (56). – С. 92-95. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

3. Бичков М.А. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на цукровий діабет із біліарною патологією / М.А. Бичков, В.І. Вдовиченко, Н.І. Дяків-Корейба // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – №1-2 (37-38). – С. 9-12.

(Здобувач особисто зібрала та проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст статт).

4. Дяків-Корейба Н.І. Особливості перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу / Н.І. Дяків-Корейба // Клінічна та експериментальна патологія. – 2018. – Т.17, №2 (64). – С.21-25. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

5. Дяків-Корейба Н.І. Мікрофлора травного тракту при поєднанні жовчнокам'яної хвороби і цукрового діабету 2 типу / Н.І. Дяків-Корейба // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – Том 17, випуск 4 (60). – С. 103-107. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

6. Дяків-Корейба Н.І. Метаболічні зміни при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою / Н.І. Дяків-Корейба, А.В. Якімова // Гепатологія. – 2018. – № 2(40). – С. 31-36. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

7. Дяків-Корейба Н.І. Особливості перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від статі / Н.І. Дяків-Корейба // Wiadomosci Lekarskie. – 2018. – Том 71. – Nr 3 cz 1. – С. 534-536. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

8. Дяків-Корейба Н.І. Жовчекам'яна хвороба у хворих на цукровий діабет 2 типу: епідеміологія, особливості морфології жовчевого міхура, клініка та лікування / Н.І. Дяків-Корейба // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2016. – Випуск 25. – С. 599-607. *(Здобувач здійснила огляд літератури і підготувала статтю до друку).*

9. Вдовиченко В.І. Поширеність жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними автопсії / В.І. Вдовиченко, Н.І. Дяків-Корейба // Тези доповідей науково-практичної конференції «Актуальні проблеми медицини». – Тернопіль, 2009. – С. 80–81. *(Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

10. Вдовиченко В.І. Особливості клінічного перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу / В.І. Вдовиченко, Н.І. Дяків-Корейба // Тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука». – Полтава, 2013. – С. 21–22. *(Здобувач здійснила набір та обстеження*

хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).

11. Дяків-Корейба Н.І. Клініко-діагностичні особливості перебігу біліарної патології у хворих на цукровий діабет / Н.І. Дяків-Корейба // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я». – Полтава, 2016. – С. 28-29. *(Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

12. Дяків-Корейба Н.І. Особливості мікрофлори кишкового каналу у хворих з поєднанням жовчекам'яної хвороби та цукрового діабету 2 типу / Н.І. Дяків-Корейба // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини». – Чернівці, 2017. – С. 38-40. *(Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

13. Дяків-Корейба Н.І. Метаболічні зміни при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою / Н.І. Дяків-Корейба // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я». – Полтава, 2017. – С. 24-25. *(Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

АНОТАЦІЯ

Дяків-Корейба Н.І. Жовчекам'яна хвороба у хворих на цукровий діабет 2 типу: поширеність, особливості перебігу, моторика жовчевого міхура, стан біоценозу кишки. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2019.

Дисертаційна робота присвячена вивченню перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на ЦД 2 типу на основі з'ясування поширеності такого поєднання, клінічно-лабораторних особливостей, встановлення взаємозв'язку секреції холецистокініну і моторики жовчевого міхура та вивчення мікрофлори кишкового каналу і метаболічних змін у хворих з коморбідною патологією.

Проведено ретроспективний аналіз 5044 автопсій померлих на ЦД. Встановлено, що кількість померлих з різних причин, що страждали на ЦД в останні п'ять років, становила 5,8% - 12,1%. При цьому поєднання ЦД та ЖКХ виявлено у 0,36% – 1,5%, без чіткої динаміки по роках.

Виявлено достовірне переважання осіб жіночої статі серед хворих з поєднаною патологією. Встановлено, що ЖКХ у пацієнтів з ЦД 2 типу перебігає з мінімальною, неспецифічною клінічною картиною. Зміни мікробіоценозу кишкового каналу у хворих з поєднаною патологією відповідають мікробіологічним критеріям дисбактеріозу різного ступеня. При дисбактеріозі спостерігається порушення метаболічних показників: збільшення ІМТ, загального білірубіну, тригліцеридів, АЛТ; зменшення HbA1c, співвідношення ЛПВЩ до ЛПНЩ та С-пептиду.

Ключові слова: жовчекам'яна хвороба, моторно-евакуаційна функція жовчевого міхура, цукровий діабет, холецистокінін, мікрофлора кишки, коморбідна захворюваність.

АННОТАЦИЯ

Дякив-Корейба Н.И. Желчнокаменная болезнь у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, особенности протекания, моторика желчного пузыря, состояние биоценоза кишки. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. - Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2019.

Диссертационная работа посвящена изучению течения желчнокаменной болезни (ЖКБ) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа на основе изучения распространенности такого сочетания, клинико-лабораторных особенностей, установления взаимосвязи секреции холецистокинина и моторики желчного пузыря и изучения микрофлоры кишечного тракта и метаболических изменений у больных с коморбидной патологией.

Проведено ретроспективный анализ 5044 аутопсий умерших, страдающих СД. Установлено, что количество умерших по разным причинам, страдающих СД в последние пять лет, составила 5,8% - 12,1%. При этом сочетание СД и ЖКБ выявлено в 0,36% - 1,5% случаев без четкой динамики по годам.

Виявлено достовірне преобладання лиць жіночого пола серед хворих з поєднаною патологією. Установлено, що ЖКБ у пацієнтів з СД 2 типу протікає з мінімальною, неспецифічною клінічною картиною. Зміни мікробіоценозу кишечного тракту у хворих з поєднаною патологією відповідають мікробіологічним критеріям дисбактеріозу різної ступеня. При дисбактеріозі спостерігається порушення метаболічних показників: збільшення ІМТ, загального білірубіну, тригліцеридів, АЛТ; зменшення HbA1C, співвідношення ЛПВП до ЛПНП та С-пептида.

Ключевые слова: желчекаменная болезнь, моторно-эвакуационная функция желчного пузыря, сахарный диабет, холецистокинин, микрофлора кишки, коморбидная заболеваемость.

ANNOTATION

Dyakiv-Koreiba N.I. Cholelithiasis in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, features of the course, gallbladder motility, intestinal biocenosis condition. – The manuscript.

The thesis for the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.02 – Internal Diseases. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2019.

Dissertation work is sanctified to the study of flow of cholelithiasis for patients on type 2 diabetes mellitus (DM) on the basis of study of prevalence of such combination, clinical-laboratories features, establishment of intercommunication of secretion of cholecystokinin and movement of gall-bladder and study of microflora of colon and metabolic changes for patients with combination pathology.

At implementation of dissertation research in-process with patients the generally accepted clinical methods of research, and also laboratory-instrumental data, were used: global analysis of blood and urine, excrement on the eggs of intestinal worms, biochemical blood (sugar of blood, AST, ALT, bilirubin, cholesterol, kreatinine, urea), determination of cholecystokinin test in the serum of blood, ultrasonic diagnostic of organs of abdominal region, research of intestinal flora. Other researches executed after a necessity.

For implementation of the put tasks 183 patients with and without cholelithiasis, in combination with type 2 diabetes mellitus and without it, that passed complex of a diagnostic inspection. The set of patients was conducted in 2009-2018.

For implementation of the put tasks of dissertation work materials of autopsy the dead were retrospectively analysed in the different hospitals of Lviv during 2004 - 2008, that at life were ill on type 2 DM. All was executed 5044 autopsis: after 2004 - 891, 2005 - 894, 2006 - 1024, 2007 - 1092, 2008 - 1143. Age of the dead men presented 21 - 88, women - 15 – 92. The personal clinical looking after 126 patients with combination of cholelithiasis and type 2 DM, 31 patient with cholelithiasis without type 2 DM, 26 - type 2 DM and 10 practically healthy persons that entered a control group. Own supervisions were executed during 2009-2018.

Verification of diagnosis is a DM was base on clinical presentation and determination of glucose level and of HbA1c. Diagnos a choleletiasis was set on complex laboratory, biochemical and ultrasonic research accordingly to existent standerts of grant of medicare. The diagnosis of cholelithiasis was established at presence of concrements in inlightening of gall-bladder at an echography. Clinical symptomatology for patients from cholelithiasis and type 2 DM as is heterospecific. Probably, complaints characteristic for cholelithiasis mask on a background a basic disease - diabetes mellitus. Ultrasonic diagnostics of the state of gall-bladder for patients on DM showed normal indexes only in 21,6% of persons. Swingeing majority (of 78,4% of patients had different violations of liberation of gall-bladder. The increase of level of basale cholecystokinin is set after stimulation for patients on type 2 DM with the diseases of bilious ways. For patients from type 2 DM, united from

cholelithiasis in 87,2% of is educed considerable changes of microflora of digestive tract.

Scientific novelty of work. The clinical features of motion of cholelithiasis are complex studied for patients from type 2 DM with taking into account of these ultrasonic diagnostic of organs of abdominal region, level of cholecystokinin, state of microflora of colon and metabolic changes.

In a review literatures are expounded modern looks and approaches to the range of problems of theme of this dissertation work and variety of looks to the decision of tasks, that imputing in research of this advanced study.

In a section materials and methods the enumerated methods of research, that was conducted during implementation of dissertation work.

Also in this division this description to the basic and control group of patients, expounded criteria, after that plugged patients in research, and also criteria of exception of patients from research. And also the methods of statistical treatment of the got results are enumerated accordance of the conducted experiments to the generally accepted ethic standards.

For research patients were taken away in the stage of proof remission of concomitant disease that did not especially affect clinical presentation of basic disease and did not require the additional setting of additional medications.

Criteria of including : patients with the signs of cholelithiasis - macro and microcalculios, syndrome and patients from DM, namely with the set diagnosis of type 2 DM, that by consultation of endocrinology.

Criteria of exception : patients, that less than, than 6 months ago carried the heart attack of myocardium or sharp violation of cerebral circulation of blood, did not participate in research; patients with violations of cardiac rhythm and conductivity, person with the heart failure of III-IV degree after NYHA; patients are with viral, alcoholic or toxic hepatitis, cirrhosis of liver; practising upon an alcohol; persons are with kidney or heavy hepatic insufficiency; patients with a presence for them sharp or intensifying of the chronic used for setting fire diseases and active system illnesses of connecting tissue; persons are with infectious and oncologic diseases.

A diagnosis is «disfunction of gall-bladder» was base on diagnostic criteria of functional disorders of gall-bladder and sfincter of Oddi (Rome-IV, 2016). The design of researches consisted of three stages, each of that described accordingly in the separate division of dissertation.

In the first section prevalence of cholelithiasis was studied for patients with a 2 type diabetes mellitus. Work is built on the results of retrospective analysis of 5044 autopsy of the dead on DM in municipal Lviv pathology department. It is set that amount of the dead for diverse reasons, that suffered on DM in the last five years presented 5,8% - 12,1% Here combination in the dead on DM and cholelithiasis is educed in 0,36% - 1,5% of clear dynamics on years. In the second section of own researches the features of clinical presentation of cholelithiasis are presented for patients with a type 2 DM. Thus, clinical symptomatology for patients from cholelithiasis and type 2 DM is heterospecific. Probably, complaints characteristic for

cholelithiasis mask on a background a basic disease - diabetes mellitus. For the patients of control group of patients on cholelithiasis without DM a symptomatology of cholelithiasis is standard. Notedly substantial increase of complaints about nausea, vomiting by a bile, stagnation of bile, hepatic colics in patients on cholelithiasis without DM, syndrome of Musi it is educed in 58,1% patients of control group against 26,1% patients of basic group. The syndromes of Ker and Merfi differ unimportant. For patients on cholelithiasis and type 2 DM complaints prevail about, irritability, heartburn. A ferveescence was not diagnosed for the patients of basic group.

Reliable predominance of persons of sex of women is also educed among patients with the united pathology. It is set that cholelithiasis for patients from type 2 DM runs across with minimum, heterospecific clinical presentation. Characteristic laboratory signs are absent also for cholelithiasis. Only by means of ultrasonic inspection it was succeeded to educe the pathological changes of sludg, concrements for patients on type 2 DM. However, by means of this method it is impossible to diagnose the most early changes of gall-bladder. Ultrasonic diagnostics of the state of gall-bladder for patients on DM showed normal indexes only in 21,6% patients. Swingeing majority (of 78,4% patients had different violations of liberation of gall-bladder. The higher indexes of basale and stimulated concentrations cholecystokinin are set for certain for patients with combination of DM and billiar pathology.

In the third section the state of microflora of digestive tract was studied for patients from type 2 DM, united from cholelithiasis where in 87,2% patients considerable changes of microflora of digestive tract. The changes of microbiocenosis of intestinal channel for patients with the united pathology answer the microbiological criteria of dysbacteriosis of different degree.

In a section an analysis and generalization of results of researches are conducted generalization and comparison of results of researches on groups and their comparing is given to the job of other researchers performances - home and foreign.

In a section conclusions are expounded basic conclusions that were got during dissertation research.

On the basis of conclusions practical recommendations are accordingly formed, for introduction of them at drafting of the program of treatment and prophylaxis of cholelithiasis for patients on type 2 DM. At a dysbacteriosis there is violation of some of metabolic indexes : increase of BMI, bilirubin, triglycerides, ALT; reduction of HbA1c, ration of LDL to HDL and C-peptid.

Key words: cholelithiasis, motor-evacuation function of the gallbladder, diabetes mellitus, cholecystokinin, colon microflora, comorbidity.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
ЖК	– жовчні кислоти
ЖКХ	– жовчекам'яна хвороба
ЖМ	– жовчевий міхур
ІМТ	– індекс маси тіла
КУО	– колонієутворюючі одиниці
ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
МС	– метаболічний синдром
СО	– сфінктер Одді
УЗД	– ультразвукова діагностика
ХЦК	– холецистокінін
ЦД	– цукровий діабет
HbA1c	– глікований гемоглобін