

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДЯКІВ-КОРЕЙБА НАТАЛІЯ ІГОРІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.02 – внутрішні хвороби

222 «Медицина»

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

_____ Н.І. Дяків-Корейба

Науковий керівник:

Вдовиченко Валерій Іванович

доктор медичних наук, професор

Львів – 2019

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2019.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш серйозних проблем сучасної медичної науки. Про актуальність проблеми свідчать прогностичні оцінки експертів ВООЗ, згідно з якими до 2025 року кількість хворих із цією патологією (85-90 % з яких припадає на ЦД 2 типу) у світі перевищить 330 млн. Кожні 12-15 років кількість хворих на ЦД подвоюється. Поширеність ЦД в Україні становить 8 % і має тенденцію до невпинного зростання. Високий рівень смертності та інвалідизації при цій патології зумовлений розвитком та прогресуванням численних ускладнень.

Дисертаційна робота присвячена вивченню перебігу жовчекам'яної хвороби (ЖКХ) у хворих на ЦД 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.

При виконанні дисертаційного дослідження у роботі з хворими використовувались загальноприйняті клінічні методи дослідження, а також лабораторно-інструментальні дані: загальний аналіз крові і сечі, аналіз калу на яйця глистів, біохімічний аналіз крові (цукор крові, аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), білірубін, холестерин, креатинін, сечовина), визначення холецистокініну в сироватці крові, ультрасонографія органів черевної порожнини, дослідження кишкової флори. Інші дослідження виконували за потребою.

Для виконання поставлених завдань обстежено 183 пацієнти з жовчекам'яною хворобою та без її наявності, в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та без його наявності, що проходили комплексне клінічно-діагностичне обстеження.

Для виконання поставлених завдань дисертаційної роботи ретроспективно було проаналізовано матеріали автопсій померлих в різних лікарнях м. Львова впродовж 2004-2008 років, що при житті хворіли на ЦД 2 типу. Всього було виконано 5044 автопсії: за 2004 р. – 891, 2005 – 894, 2006 – 1024, 2007 – 1092, 2008 – 1143. Вік померлих чоловіків становив 21-88 років, жінок – 15-92 роки.

Проспективне дослідження включало особисті клінічні спостереження за 126 хворими з поєднанням ЖКХ і ЦД 2 типу та 31 пацієнтом з ЖКХ без ЦД 2 типу, 26 – з ЦД 2 типу, які увійшли до контрольної групи; обстежено 10 практично здорових осіб. Власні спостереження виконувались впродовж 2009-2018 років. 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. Мінімальний вік був 47 років, максимальний – 85 років. Осіб молодого віку було 4 (3,2 %), зрілого – 52 (41,2 %), похилого – 50 (39,7 %), старечого – 20 (15,9 %). Серед пацієнтів групи порівняння було 24 жінки (77,4 %) та 7 чоловіків (22,6 %). Середній вік пацієнтів склав $51,1 \pm 2,4$ років. Мінімальний вік був 30 років, максимальний – 77 років. Осіб молодого віку було 10 (32,3 %), зрілого – 14 (45,2 %), похилого – 5 (16,1 %), старечого – 2 (6,45 %).

Верифікація цукрового діабету ґрунтувалась на клінічній картині та визначенні вуглеводних показників та рівня HbA1c відповідно до Наказу МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р. з лікування ЦД. Діагноз хронічного холециститу встановлювався на підставі комплексного клінічно-лабораторного, біохімічного та ультразвукового дослідження відповідно до існуючих стандартів надання медичної допомоги (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.). Діагноз ЖКХ констатували за наявності конкрементів у просвіті жовчевого міхура при ехографії. Клінічна симптоматика у пацієнтів з ЖКХ та ЦД 2 типу є неспецифічною. Ймовірно, скарги, характерні для ЖКХ, маскуються на фоні основного захворювання – цукрового діабету. 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. Встановлено збільшення рівня базального холецистокініну після стимуляції у хворих на ЦД 2 типу з захворюваннями жовчних шляхів. У хворих із ЦД 2 типу, поєднаним із ЖКХ, у 87,2% виявлено значні зміни мікрофлори травного тракту.

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

Дисертація складається із вступу, в якому коротко описана актуальність даної теми дослідження, зв'язок дисертаційної роботи з загальною програмою наукової роботи кафедри терапії № 1 і медичної діагностики факультету післядипломної освіти, на якій вона виконувалася.

На сьогодні ЦД розглядається в якості фактора, що провокує розвиток ЖКХ. У хворих на ЦД частота виявлення каменів у жовчевому 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.

ЦД має поліорганний, системний характер ушкоджень. При ЦД нерідко виявляють діабетичні холецистопатії – ураження жовчевого міхура та жовчовивідних шляхів. ЖКХ займає одне з центральних місць в патології органів травлення. Таким чином, аналіз літератури свідчить, що поширеність поєднання ЖКХ і ЦД 2 типу в світі вивчена недостатньо, а в Україні цій проблемі присвячені лише поодинокі публікації. Особливість перебігу ЖКХ, особливо на ранній її стадії, через безсимптомність проявів дотепер ретельно не вивчена, через що діагностика її залишається несвоєчасною. Якщо лікування ЦД проводиться за загальновизнаними протоколами, то терапія ЖКХ у поєднанні з ЦД не визначена офіційними документами, за винятком макрокалькульозу, який лікується хірургічно. А

визначення холецистокініну та дослідження мікрофлори кишки при поєднанні даної патології взагалі не проводиться. Недостатнє вивчення даного питання і стало причиною виконання даної дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО ЛНМУ 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), дисертант був виконавцем розділу.

У огляді літератури викладені сучасні погляди та підходи на проблематику теми даної дисертаційної роботи та різноманітність поглядів на вирішення завдань, що поставлені у дослідженні даної наукової роботи.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» охарактеризовані методи дослідження, що проводилися в ході виконання дисертаційної роботи; дана характеристика основної та контрольної груп пацієнтів, викладені критерії, за якими включали пацієнтів у дослідження, а також критерії виключення пацієнтів із дослідження. Перераховано методи статистичної обробки отриманих результатів, відповідність проведених дослідів загальноприйнятим етичним стандартам.

Для дослідження відбиралися пацієнти у стадії стійкої ремісії супутнього захворювання, що особливо не відбилося на клінічній картині основного захворювання і не вимагало призначення додаткових медикаментів.

Критерії включення: пацієнти з ознаками ЖКХ – макро і мікрокалькульоз, сладж синдром та пацієнти з ЦД, а саме з встановленим діагнозом ЦД 2 типу, який підтверджено консультацією ендокринолога.

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 III-IV функціонального класу за NYHA; пацієнти з вірусними, алкогольними чи токсичними гепатитами, цирозом печінки; 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.

Діагноз «дисфункція жовчевого міхура» ґрунтувався на діагностичних критеріях функціональних розладів жовчевого міхура і сфінктера Одді (Рим-IV наявності, 2016). Діагноз «хронічний холецистит» верифікували на основі клінічних даних, характерних змін стінки жовчевого міхура за даними ехографії (товщина стінки більше 3 мм, ущільнення і деформація стінки). Діагноз «жовчекам'яна хвороба» встановлювали за даними ехографії за наявності конкрементів у просвіті жовчевого міхура.

Усі пацієнти в обов'язковому порядку інформувалися про цілі та методи проведених досліджень і підписували інформовану згоду на добровільну участь в даному дослідженні. Дослідження пацієнтів проведені відповідно до положень Гельсінської декларації 1975 р., переглянутої та доповненої у 2002 р., директив Національного комітету з етики наукових досліджень. Від усіх пацієнтів, що брали участь в дослідженні, одержано інформовану згоду та вжито всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Дизайн досліджень складався із трьох етапів, кожен з яких описаний відповідно в окремому розділі дисертації.

У першому розділі вивчалася поширеність жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. Робота побудована на результатах ретроспективного аналізу 5044 автопсій померлих на ЦД в міському патанатомічному бюро м. Львова. Встановлено, що кількість померлих з різних причин, що страждали на ЦД в останні п'ять років, становила 5,8-12,1 %. При цьому поєднання у померлих на ЦД та ЖКХ виявлено у 0,36-1,5 % без чіткої динаміки по роках.

У другому розділі власних досліджень представлено особливості клінічної картини жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. Клінічна симптоматика у пацієнтів з ЖКХ та ЦД 2 типу є неспецифічною. Ймовірно, скарги, характерні для ЖКХ, маскуються на фоні основного захворювання – цукрового діабету. У пацієнтів групи хворих на ЖКХ без ЦД симптоматика ЖКХ є

стандартною. Помітно істотне збільшення скарг на нудоту, блювоту жовцю, застій жовчі, печінкові кольки у хворих на ЖКХ без ЦД, симптом Мюсі виявлено у 58,1 % хворих цієї групи проти 26,1 % хворих основної групи. Симптоми Кера та Мерфі неістотно відрізняються. У хворих на ЖКХ та ЦД 2 типу переважають скарги на закрепи, дратівливість, печію. Підвищення температури тіла не діагностувалося у хворих основної групи.

Також 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. Відсутні також характерні лабораторні ознаки для ЖКХ. Лише за допомогою ультразвукового обстеження вдалося виявити патологічні зміни жовчевого міхура (конкременти) у хворих на ЦД 2 типу. Однак, за допомогою цього методу не можна діагностувати найбільш ранні зміни жовчевого міхура. 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. Встановлено достовірно вищі показники базальної і стимульованої концентрації холецистокініну у хворих з поєднанням ЦД та біліарної патології.

У третьому розділі вивчався стан мікрофлори травного тракту у пацієнтів із ЦД 2 типу, поєднаним із ЖКХ, де у 87,2 % виявлено значні зміни мікрофлори травного тракту. Зміни мікробіоценозу кишкового каналу у хворих з поєднаною патологією відповідають мікробіологічним критеріям дисбактеріозу різного ступеня.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» проведено узагальнення та співставлення результатів досліджень по групах, подано їх порівняння із результатами роботи інших дослідників – вітчизняних та зарубіжних.

У висновках викладені основні результати, що були отримані в ході дисертаційного дослідження.

На підставі висновків сформовані практичні рекомендації щодо оптимізації діагностично-лікувальної стратегії та профілактики ЖКХ у хворих на ЦД 2 типу.

Дисертаційна робота викладена на 144 сторінках друкованого тексту, з яких 118 сторінок займає основний зміст, містить список використаних джерел (79 – кирилицею, 105 – латиницею), додатки, ілюстрована 30 таблицями та 7 рисунками.

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

ANNOTATION

Dyakiv-Koreiba N.I. Cholelithiasis in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, features of the course, gallbladder motility, intestinal biocenosis condition. - Qualifying scientific work as a manuscript.

The thesis for the degree of a candidate of medical sciences (Ph.D.), specialty 14.01.02 «Internal diseases» (222 - Medicine). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2019.

A diabetes mellitus (DM) is one of the most serious problems of modern medical science. About actuality problems testify the prognostic estimations of experts of WHO, according to that 2025 to the amount of patients with this pathology in the world will exceed 330 millions, 85-90 % that is on type 2 DM. Each 12-15 the amount of patients on DM is doubled. Prevalence of DM in Ukraine presents 8 % has a tendency to the incessant increase. The high level of death rate and invalidization at this pathology is predefined by development and progress of numerous complications.

Dissertation work is sanctified to the study of flow of cholelithiasis for patients on type 2 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 by patients with combination of cholelithiasis and type 2 DM, 31 patient from cholelithiasis without type 2 DM, 26 - type 2 DM and 10 practically healthy persons. Own supervisions were executed during 2009-2018. Among the inspected patients of basic group there were 88 women (69,8 %) 38 men (30,2 %) Middle age of patients laid down $61,9 \pm 0,9$. Minimum age was 47, maximal - 85. Persons of young age it was 4 (3,2 %) mature - 52 (41,2 %), sloping - 50 (39,7 %), senile - 20 (15,9 %). Among the patients of control group was 24 women (77,4 %) and 7 men (22,6 %). Middle age of patients laid down $51,1 \pm 2,4$. Minimum age was 30, maximal - 77. Persons of young age it was 10 (32,3 %), mature - 14 (45,2 %), sloping - 5 (16,1 %), senile - 2 (6,45 %).

Verification of diagnosis is a diabetes mellitus was base on clinical presentation and determination of carbohydrate indexes and level of HbA1c in accordance with Order of MHU №1118 from 21.12.2012 for treatment of DM. 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 % 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.

Dissertation consists of entry, in that the shortly described actuality of this theme of research, copulas of dissertation work with the general program of the advanced study of department of therapy № 1 and medical diagnostics of faculty of postgraduate education on that she was executed.

For today DM is examined as a factor that provokes development of cholelithiasis. For patients on DM frequency of exposure of stones in a gall-bladder in 2 times higher, what in a general population. Thus a cholelithiasis more often appears for patients on type 2 DM and associated with such risk factors, as: declining years, high index of body weight, sex of women, genetic inclination, abuse of alcohol, high concentration of triglycerides and cholesterol, lipoproteins of low-density in plasma of blood.

DM has polyorganic, system character of damages. At DM quite often find out diabetic cholecistopatia is a defeat of gall-bladder. Cholelithiasis - occupies one of central places in pathology of organs of digestion. Thus, analysis of literature, testifies that prevalence of combination of cholelithiasis and type 2 DM in the world studied not enough, and single publications are devoted in Ukraine to this problem only. Feature of motion of cholelithiasis, especially on her early stage through *безсимптомність* displays to this day carefully not studied, from what diagnostics of her remains ill-timed. If DM treated after the universally recognized protocols, then therapy of cholelithiasis in combination with DM is not certain official records, except for macrocalculiosis, that treats oneself surgically. And determination of cholecystokinin and research of microflora of bowel at combination of this pathology in general are not conducted. Insufficient study of this question and became reason of implementation of this dissertation work.

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 division 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 confirmed 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 «Disfunction of gall-bladder» was based on diagnostic criteria of functional disorders of gall-bladder and sfincter of Oddi (Rome-IV, 2016). All patients in the obligatory order were informed of aims and methods undertaken studies and signed the informed consent to the voluntarily participating in this research. Studies of patients are undertaken an in accordance with positions of Helsinki declaration of 1975, revised and complemented in 2002, directives of the National committee on ethics of scientific researches. From all patients, that participated in research an informative consent is got and all measures are accepted accordingly for providing of anonymity of all patients.

The design of researches consisted of three stages, each of that described accordingly in the separate division of dissertation.

In the first division prevalence of cholelithiasis was studied for patients with a type 2 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 division 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 fasten, irritability, heartburn. A fervecence 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 educed the pathological changes of 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. The vast majority of patients (78,4 % of 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 division 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 colon for patients with the united pathology answer the microbiological criteria of dysbacteriosis of different degree.

In a division 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 division 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.

Dissertation work is expounded on 144 pages of the printed text, from what 118 occupies basic maintenance. Also additions that consist of list of the used literature and acts of introduction enter in the complement of dissertation work.

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

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Дяків-Корейба НІ. Поширеність жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними автопсії. Міжвідомчий збірник «Гастроентерологія». 2010;44:23-30.
2. Дяків-Корейба НІ, Костюк ОВ. Ультразвукові особливості жовчевого міхура у хворих на цукровий діабет. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;4(56):92-95.
3. Бичков МА, Вдовиченко ВІ, Дяків-Корейба Н.І. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на цукровий діабет із біліарною патологією. Україна. Здоров'я нації. 2016;1-2(37-38): 9-12.

4. Дяків-Корейба НІ. Особливості перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;2(64):21-25.
5. Дяків-Корейба НІ. Мікрофлора травного тракту при поєднанні жовчекам'яної хвороби і цукрового діабету 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;4(60):103-107.
6. Дяків-Корейба НІ, Якімова АВ. Метаболічні зміни при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою. Гепатологія. 2018;2(40):31-36.
7. Дяків-Корейба НІ. Особливості перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від статі. Wiad Lek. 2018;71(3 pt 1):534-536.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Вдовиченко ВІ, Дяків-Корейба НІ. Поширеність жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними автопсії. 2009;80–81. Тези доповідей науково-практичної конференції «Актуальні проблеми медицини» (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2009 р.).
9. Вдовиченко ВІ, Дяків-Корейба НІ. Особливості клінічного перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. 2013;21–22. Тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука» (м. Полтава, 22 листопада 2013 р.).
10. Дяків-Корейба НІ. Клініко-діагностичні особливості перебігу біліарної патології у хворих на цукровий. 2016;28-29. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 9 грудня 2016 р.).
11. Дяків-Корейба НІ. Особливості мікрофлори кишкового каналу у хворих з поєднанням жовчекам'яної хвороби та цукрового діабету 2. 2017;38-40. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (м. Чернівці, 5-6 жовтня 2017 р.).
12. Дяків-Корейба НІ. Метаболічні зміни при порушенні мікробіоценозу

кишкового каналу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою. 2017;24-25. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 17 листопада 2017).

Наукові праці, в яких додатково відображені наукові результати дисертації

13. Дяків-Корейба НІ. Жовчекам'яна хвороба у хворих на цукровий діабет 2 типу: епідеміологія, особливості морфології жовчевого міхура, клініка та лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2016;25:599-607.

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| Перелік умовних позначень, скорочень і термінів | 18 |
| ВСТУП..... | 19 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ..... | 26 |
| 1.1. Сучасні уявлення про поширеність, чинники ризику жовчекам'яної хвороби та її зв'язок з цукровим діабетом 2 типу..... | 26 |
| 1.2. Патофізіологічне і клініко-діагностичне значення холецистокініну при біліарній патології..... | 34 |
| 1.3. Мікрофлора кишкового каналу та метаболічні зміни при цукровому діабеті, пов'язаному з жовчекам'яною хворобою..... | 40 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ..... | 47 |
| 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих..... | 47 |
| 2.2. Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини..... | 53 |
| 2.3. Визначення мікробного пейзажу кишечника..... | 54 |
| 2.4. Визначення рівня холецистокініну..... | 57 |
| 2.5. Методи статистичної обробки даних..... | 59 |
| РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕНІСТЬ ЖОВЧЕКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗА ДАНИМИ АВТОПСІЇ..... | 60 |
| РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЖОВЧЕКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ | 67 |
| 4.1. Особливості клінічної картини жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу..... | 67 |
| 4.2. Функціональний стан жовчевого міхура у хворих на цукровий діабет 2 типу..... | 77 |
| 4.3. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на цукровий діабет 2 типу з біліарною патологією..... | 85 |

| | |
|---|-----|
| РОЗДІЛ 5. МІКРОФЛОРА КИШКОВОГО КАНАЛУ ТА МЕТАБОЛІЧНІ | |
| ЗМІНИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ, ПОЄДНАНОМУ З ЖОВЧЕКАМ'ЯНОЮ | |
| ХВОРОБОЮ..... | 89 |
| 5.1. Мікрофлора травного тракту при поєднанні жовчекам'яної хвороби і цукрового | |
| діабету 2 типу..... | 89 |
| 5.2. Метаболічні зміни при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих | |
| на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою..... | 93 |
| АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 98 |
| ВИСНОВКИ..... | 114 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 116 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 117 |
| ДОДАТКИ..... | 134 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|-------|---------------------------------------|
| АЛТ | – аланінамінотрансфераза |
| АСТ | – аспартатамінотрансфераза |
| ВІП | – вазоактивний інтестинальний пептид |
| 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 |
| ФЕГДС | – фіброезофагогастроуденоскопія |
| ХЦК | – холецистокінін |
| ЦД | – цукровий діабет |
| ЦНС | – центральна нервова система |
| ШКК | – шлунково-кишковий канал |
| НbА1с | – глікований гемоглобін |
| LPS | – ліпополісахариди |

ВСТУП

Актуальність теми. За даними літературних повідомлень, при цукровому діабеті (ЦД) значно частіше, чим у загальній популяції зустрічаються наступні захворювання: неалкогольний стеатоз печінки і стеатогепатит, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома, вірусний гепатит С, гостра печінкова недостатність і жовчекам'яна хвороба (ЖКХ) [73].

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, чим 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, холестерину, ліпопротеїдів низької щільності у плазмі крові [24, 80, 82, 163].

ЦД має поліорганный, системний характер ушкоджень. При ЦД нерідко виявляють діабетичні холецистопатії – ураження жовчового міхура та жовчовивідних шляхів [96, 107, 174]. Встановлено, що виражена гіпотонія жовчового міхура спостерігається у хворих з тривалим перебігом ЦД та тяжкими нефропатіями [23].

Ураження жовчовивідних шляхів у хворих на ЦД 1 і 2 типів інколи супроводжується нерізко вираженим больовим синдромом, але частіше його не буває, що створює певні складнощі в діагностиці [23, 58, 97]. 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 [23].

Зниження скоротливої активності жовчового міхура, яке змінює ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот, здатне не лише посилювати

морфологічні та функціональні порушення травного каналу і печінки у хворих на ЦД, але й приховувати небезпеку підвищеного ризику розвитку ЖКХ. Холестеролові 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 жовчевого міхура, холецистопарез, що призводить до застою жовчі, підвищеного формування на цьому тлі холестеролових кристалів та подальший ріст каменів [58, 80, 182].

Суперечливими є літературні повідомлення про концентрацію холецистокініну (ХЦК) в сироватці крові при біліарній патології. Дані про взаємозв'язок секреції холецистокініну і моторики жовчевого міхура та сфінктера Одді у пацієнтів з біліарною патологією мають неповний характер і певною мірою суперечать одні одному [52, 182].

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 [19, 58, 67].

Зміни функції центральної нервової системи (ЦНС), зумовлені нестачою інсуліну, також впливають на реактивність жовчевого міхура, сфінктерного апарату, загальної жовчної протоки, великого сосочка дванадцятипалої кишки та м'язів жовчевого міхура. Окрім цього, підвищується тонуус адренергічної інервації, збільшується вироблення контрінсулярних гормонів, порушуються синтез інтерстиціальних гормонів, а також функції печінки в цілому (білковоутворювальна, ферментативна, дезінтоксикаційна). За умов порушення обміну речовин, властивого ЦД, значно пригнічуються репаративні процеси та опірність організму до гнійної інфекції, що свідчить за додатковий патогенетичний механізм ураження гепатобіліарної системи у хворих на ЖКХ з супутнім ЦД [67, 96, 129].

Іншим важливим чинником, який може призводити до розвитку порушень моторики жовчовивідних шляхів і збільшення літогенних властивостей жовчі, є порушення кишкової мікрофлори, що виявляється як у пацієнтів із дискінезіями жовчовивідних шляхів, так і у хворих на ЖКХ [54]. Водночас не до кінця встановлені метаболічні зміни у хворих на ЦД і ЖКХ та не досліджено вплив мікрофлори кишкового каналу на перебіг коморбідної патології.

Таким чином, окремі питання, що відносяться до вказаної вище теми роботи, вивчались фрагментарно. Отже, не достатньо вивчено поширеність та перебіг ЖКХ у хворих на ЦД 2 типу, 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 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 концентрацію 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 клініко-патогенетичні особливості перебігу ЖКХ у пацієнтів з ЦД 2 типу із урахуванням даних УЗД органів черевної порожнини, рівня холецистокініну, стану мікрофлори товстої кишки та метаболічних змін.

Встановлено, що кількість померлих, що страждали на ЦД за 2004-2008 роки становила 5,8 % – 12,1 %. При цьому виявлено поєднання у померлих на ЦД та ЖКХ у 0,36 % – 1,5 % 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 ЖКХ.

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.

Доведено, що серед хворих на ЦД 2 типу, поєднаний із ЖКХ, у 87,2 % випадків виявляються значні зміни мікрофлори травного каналу. Зміни 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 білірубіну та АЛТ, відносне переважання ЛПНЩ і підвищення рівня тригліцеридів.

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

Показано, що визначення концентрації холецистокініну в плазмі крові необхідно проводити для діагностики та моніторингу перебігу біліарної патології у хворих на ЦД 2 типу.

Доведено, що пацієнти із ЖКХ у поєднанні з ЦД 2 типу потребують комплексного підходу у лікуванні, оскільки вони мають 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 комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги міста Львова, в практику КЗ ЛОР госпіталю інвалідів війн і репресованих ім. Ю. Липи та Миколаївської центральної районної лікарні.

Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі кафедр терапії № 1 і медичної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського

національного медичного університету імені Данила Галицького, внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням здобувача кафедри терапії № 1 і медичної діагностики ФПДО Н.І. Дяків-Корейби. Автор особисто виконала планування НДР та інформаційно-патентний пошук, опанувала методи обстеження, сформувала групи дослідження, вивчила безпосередні й віддалені результати лікування, 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, здійснювали участь у діагностично-лікувальному процесі та інтерпретації результатів лабораторних досліджень, формулюванні висновків.

Права співавторів порушені не були, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи висвітлено на науково-практичній конференції «Актуальні питання медицини» (м. Тернопіль, 2009 р.), на Всеукраїнських науково-практичних конференціях молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 2009, 2016, 2017 р.), на 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.

РОЗДІЛ 1

ЖОВЧЕКАМ'ЯНА ХВОРОБА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: ПОШИРЕНІСТЬ, ОСОБЛИВОСТІ МОТОРИКИ ЖОВЧЕВОГО МІХУРА, СТАН БІОЦЕНОЗУ КИШКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасні уявлення про поширеність, чинники ризику жовчекам'яної хвороби та її зв'язок з цукровим діабетом 2 типу

Сьогодні велику увагу приділяють функціональним порушенням жовчевого міхура. Згідно літературних повідомлень останніх років, порушення моторики жовчевого міхура може бути як одним із етіологічних, так і провідним патогенетичним фактором, що сприяє розвитку багатьох розповсюджених гастроентерологічних захворювань, таких як, наприклад, ЖКХ, сладж-синдром, панкреатит та інші [3, 22, 45, 75]. ЖКХ – широко поширена у всьому світі [17, 18, 95, 99, 138]. За останні 10 років має стійку тенденцію до кількісного зростання. Її поширеність та первинна захворюваність залежать від регіону. В країнах Західної Європи поширеність ЖКХ становить у середньому 7,9 % для чоловіків та 16,6 % для жінок, у країнах Азії – 3-15 %, у країнах Африки – менше ніж 5 %, у Китаї – 4,21-11,0 % [56]. На ЖКХ страждає кожна п'ята жінка і кожен десятий чоловік у світі, ця патологія відмічена у 25% населення, старшого за 60 років, і у 30 % – після 70 років [76, 121, 150]. В Україні захворюваність на ЖКХ за останні декілька років виросла на 44,6 %, досягаючи 93,4 на 100 тисяч осіб [41, 60, 68, 69, 88]. Тому своєчасна діагностика хвороби і реабілітація цих хворих ще на етапі функціональних розладів має провідне значення. Порушення моторно-евакуаторної функції жовчевого міхура діагностують у 70–90 % дітей із захворюваннями органів травлення [40, 44, 79]. У більш дорослому віці ці діти звертаються до клініцистів уже з органічними порушеннями жовчевого міхура. Тобто, виникаючи в дитячому віці, функціональні захворювання травної системи призводять до розвитку органічної патології серед дорослих [43, 46, 78].

ЖКХ традиційно згадується як «хвороба цивілізації», поширеність якої подвоюється кожні 20 років. Також зберігається висока летальність (1,1-3,3 на 100 тис. населення). В Україні у 2006 р. поширеність ЖКХ складала 651,1 на 100 тис. населення, а захворюваність – 106,4. При цьому за останні 10 років поширеність збільшилася на 97,5 %, захворюваність — на 64,7 %. У США приблизно в 1 млн жителів щорічно формуються жовчні конкременти. Частота холецистектомій сягає 700 тис. на рік (друга за частотою оперативних втручань патологія). Щорічні витрати на медичну допомогу пацієнтам із цією хворобою становлять 6,5 млрд доларів (2 місце після гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у структурі гастроентерологічної патології) [177, 175].

Констатуючи зростання кількості хворих із патологією жовчевого міхура, потрібно наголосити й на факторах ризику виникнення холецистити та дискінезій жовчовивідних шляхів, таких як спадковість, перенесений вірусний гепатит та інфекційний мононуклеоз, сепсис, кишкові інфекції із затяжним перебігом, лямбліоз кишечника. Важливим чинником є те, що лямблії потрапляють у жовчевий міхур тільки в тому випадку, коли там вже йде запальний процес. До факторів ризику відносять також синдроми мальдигестії та мальабсорбції, ожиріння. Так, збільшення маси жиру тіла на 1 кг призводить до приросту екскреції холестерину печінкою на 20 мг за добу й, відповідно, до перенасичення жовчі холестерином. Важливим чинником є малорухомий спосіб життя, поєднаний із нераціональним харчуванням (зловживання жирною їжею, консервованими продуктами промислового виробництва, мала кількість клітковини в харчовому раціоні). Нарешті, факторами ризику вважають гемолітичну анемію, стійкий, нез'ясованого генезу, субфебрилітет (при виключенні інших вогнищ хронічної інфекції носоглотки, легень, нирок, а також туберкульозу та гельмінтозів). Виявлення у хворого типових «міхурових симптомів» у комбінації із 3-4 факторами ризику дозволяє запідозрити холецистопатію й проводити цілеспрямований діагностичний пошук [41, 53, 110].

У наукових роботах, кількість яких постійно поповнюється, виявляють нові аспекти патогенезу жовчних каменів, що пояснює складність профілактики ЖКХ. Існує тісний зв'язок між розвитком ЖКХ та багатьма захворюваннями і станами

(цукровий діабет, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, цироз печінки, метаболічний синдром, атеросклероз, паразитарні інвазії жовчних проток, резекція кишечника, спінальна травма тощо). Також наявність ЖКХ корелює з віком, переважно жіночою статтю, вагітністю, спадковістю, ожирінням, різким схудненням, прийомом медикаментів (соматостатин, пероральні контрацептиви, антибіотики), характером їжі, різними чинниками довкілля та способом життя. У розвинених країнах на поширеність цієї хвороби значною мірою впливає «західний» тип дієти з підвищеним споживанням червоного м'яса, тваринних жирів та простих вуглеводів у вигляді десертів, солодких напоїв і недостатнім споживанням свіжих овочів та фруктів, морепродуктів, м'яса птиці, висівок [56].

В останні десятиріччя відмічено стійку тенденцію до зростання кількості хворих на ЖКХ як в Україні, так і за кордоном [62, 77, 164]. Виникненню жовчних конкрементів сприяють підвищена літогенність жовчі, порушення моторики жовчевого міхура, жовчевивідних шляхів і верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Низка ендокринних і метаболічних розладів супроводжуються такими змінами, тому у пацієнтів із ендокринною патологією існують передумови розвитку холелітіазу [11]. В осіб із гіпотиреозом, метаболічним синдромом (МС), ЦД, первинним гіперпаратиреозом і синдромом Кушинга ЖКХ констатують істотно частіше, ніж у загальній популяції [25, 50, 70]. Серед хворих на холелітіаз переважають жінки, а кількість пацієнтів із ЖКХ збільшується з віком [77]. Проте, роль ендокринних порушень у розвитку холелітіазу в осіб різної статі і віку вивчено недостатньо [81, 164].

ЦД є одним із найбільш поширених ендокринних захворювань. Про актуальність проблеми ЦД свідчать прогностичні оцінки експертів ВООЗ, згідно з якими до 2025 р. кількість хворих із цією патологією у світі перевищить 330 млн., 85-90 % з яких припадатиме на ЦД 2 типу. Кожні 12-15 років кількість хворих на ЦД подвоюється. Поширеність ЦД в Україні становить 8 % і має тенденцію до неупинного зростання. Високий рівень смертності та інвалідизації при цій патології зумовлений розвитком та прогресуванням численних ускладнень: макро- та мікроангіопатій, нейропатій [12, 72, 125].

За даними епідеміологічних досліджень, при ЦД значно частіше, чим у загальній популяції зустрічаються наступні захворювання: неалкогольний стеатоз печінки і стеатогепатит, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома, вірусний гепатит С, гостра печінкова недостатність і ЖКХ [72].

ЦД є однією з найбільш важливих проблем сучасної медичної науки, що визначається поліорганним характером ураження та незворотністю змін багатьох функціональних систем життєзабезпечення людини. Проте, дотепер недостатньо вивченим у хворих на ЦД залишається стан системи травлення. Відомо, що розвитку ЦД передують ряд стадій порушення толерантності до глюкози [72].

ЦД супроводжується ураженням печінки ще на доклінічних стадіях. Із прогресуванням хвороби пошкодження збільшується й виявляється зміною функції гепатоцитів, печінкового кровообігу, структури органу. Печінка є центральним органом, що забезпечує нормальний перебіг метаболічних процесів в організмі. Діабетичні гепатопатії зустрічаються в 64-88 % хворих [72, 73].

В основному декомпенсація і важкість стану хворих на ЦД збільшується при розвитку пізніх ускладнень зі сторони різних органів і систем, серед яких важливе місце займає ураження гепатобіліарної системи [72].

Остатнім часом ЦД розглядається в якості фактора, що провокує розвиток ЖКХ. У хворих на ЦД частота виявлення каменів у жовчовому міхурі в 2 рази вища, чим 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 [25, 80, 82, 163].

ЦД асоціюється з широким спектром захворювань гепатобіліарної системи, які здатні ускладнювати його перебіг і погіршувати прогноз [12, 96, 179].

ЦД має поліорганний, системний характер ушкоджень. При ЦД нерідко виявляють діабетичні холецистопатії – ураження жовчового міхура та жовчовивідних шляхів [96, 107, 175]. Найбільшою мірою виражена гіпотонія жовчового міхура спостерігається у хворих з тривалим перебігом ЦД та тяжкими нефропатіями [23].

Ураження жовчовивідних шляхів у хворих на ЦД 1 і 2 типів інколи супроводжується нерізко вираженим больовим синдромом, а частіше його не буває, що створює певні складнощі для діагностики [23, 58, 96]. Моторика жовчевого міхура у хворих на ЦД значно відрізняється від такої у пацієнтів без ЦД. Під час проспективних сонографічних досліджень у хворих на ЦД виявили 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 у прогресуванні літогенних властивостей жовчі [23].

Прояви автономної діабетичної полінейропатії мають універсальний характер, що знаходить відображення в її проекції на шлунково-кишковий тракт у вигляді гастропарезу. Прогноз перебігу великою мірою визначається не лише моторно-евакуаторною функцією шлунка та дванадцятипалої кишки, але й змінами слизової оболонки цих органів [73].

Зниження скоротливої активності жовчевого міхура, яке змінює ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот, здатне не лише посилювати морфологічні та функціональні порушення травного каналу і печінки у хворих на ЦД, але й приховувати небезпеку підвищеного ризику розвитку ЖКХ. Холестеролові 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 жовчевого міхура, холецистопарез, що призводить до застою жовчі, підвищеного формування на цьому тлі холестеролових кристалів, утворення та подальшого росту каменів [58, 80, 182].

За даними ультразвукової холецистографії, на початку спостереження у хворих виявляється збільшення об'єму жовчевого міхура натще, зниження його скоротливої активності з істотним зменшенням інтенсивності його скорочення. Зменшення скоротливої активності жовчевого міхура пов'язане з наявністю у хворих діабетичної автономної нейропатії [80, 96].

На сьогодні діагностика ЖКХ базується на методі ультразвукового сканування,

що не завжди є надійним з огляду на точність методу. Недостатньо вивчена гістологічна структура стінки жовчевого міхура у хворих на ЦД, що страждають на ЖКХ.

У більшості осіб із вперше виявленим ЦД спостерігається дискінезія жовчних шляхів гіперкінетично-гіпотонічної і гіпертонічно-гіперкінетичної форм. Розвиток гіпертонічно-гіперкінетичної дискінезії жовчних шляхів у хворих на ЦД 2 типу відбувається на тлі порушення функціонування автономної нервової системи. Більш ніж у третини хворих на ЦД 2 типу спостерігаються прояви діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії у вигляді дисфункції жовчних шляхів та зниження тону жовчевого міхура, що вказує на її ранній розвиток при ЦД [58, 179].

Ураження жовчних шляхів у хворих на ЦД 2 типу інколи супроводжується не різко вираженим больовим синдромом, але частіше його зовсім не буває, що створює певні складнощі для діагностики [67]. Власне така особливість перебігу ЖКХ не тільки ускладнює своєчасну діагностику, а також значно погіршує перебіг ЦД. У той же час не вивчена залежність поширеності ЖКХ від важкості ЦД, виду лікування (інсулінозалежного чи інсулінонезалежного).

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 супроводжуються 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 [19, 58, 67].

Зміни функції центральної нервової системи, зумовлені нестачою інсуліну, також впливають на реактивність жовчевого міхура, сфінктерного апарату, загальної жовчної протоки, великого сосочка дванадцятипалої кишки та м'язів жовчевого міхура. Окрім цього, підвищується тону адренергічної інервації, збільшується вироблення контрінсулярних гормонів, порушуються синтез інтерстиціальних гормонів, а також функції печінки в цілому (білковоутворювальна, ферментативна,

дезінтоксикаційна). За умов порушення обміну речовин, властивого ЦД, значно пригнічуються репаративні процеси та опірність організму до гнійної інфекції, що свідчить за додатковий патогенетичний механізм запального ураження гепатобіліарної системи у хворих на ЖКХ з супутнім ЦД [67, 97, 129].

Відносно молодий вік пацієнтів з ЦД – 40-45 років (останнім часом це захворювання все частіше діагностується і в молодому віці) – є причиною ранньої втрати працездатності, а відповідно призводить до економічних наслідків для суспільства. Через це особливого значення набувають питання вчасної якісної ефективної та безпечної фармакотерапії ЦД 2 типу із використанням сучасних схем лікування, сформованих на засадах доказової медицини. З цим нерозривно пов'язані й питання ранньої діагностики цього захворювання, а також постійний моніторинг ефективності терапії.

Розпочинаючи лікування ЦД 2 типу, для кожного окремого випадку необхідно визначити конкретні цілі, які ми прагнемо досягнути. При цьому хворий також має їх розуміти і виконувати все від нього залежне для їх досягнення. Серед цільових завдань можна визначити: досягнення рівня тривалості життя, що характерний для загальної популяції; попередження хронічних ускладнень ЦД 2 типу за допомогою відповідного лікування; забезпечення доброї якості життя. Однак у лікуванні хворих на ЦД практично не приділяється увага попередженню розвитку ЖКХ.

На базі регіональних реєстрових даних розкриті основні закономірності поширеності ускладнень серед 71230 хворих на ЦД 2 типу. Показано, що на обліку в медичних закладах перебувають хворі на ЦД 2 типу з переважно середньою та тяжкою формами захворювання, тобто із ускладнень у 80 % випадків [65].

Структура ускладнень ЦД 2 типу в основному представлена серцево-судинними та цереброваскулярними захворюваннями (ішемічна хвороба серця – 61 %; інфаркт міокарда – 5,5 %; інсульт – 7,8 %); хронічною нирковою недостатністю – 9,4 %; ангіопатією (зниження чутливості ступні – 56,3 %, відсутність пульсації на ступні – 10,7 %, діабетична виразка – 7,4 %, гангрена – 4 %); невропатіями – 67,2 %; офтальмологічною патологією (ретинопатія 55,8 %; сліпота – 7,3 %; катаракта – 28,1 %) [65, 74]. Тому важливою проблемою діабетології на сьогодні є профілактика

пізніх ускладнень.

Соціально-демографічна значимість проблем зростання захворюваності населення різних країн на ЦД у першу чергу обумовлена віддаленими несприятливими судинними ускладненнями, що впливають на працездатність та смертність хворих [65, 107].

Лише зовсім недавно ураження печінки стало розглядатися в якості одного із основних ускладнень ЦД. Принципова важливість даного положення пояснюється тим, що відносний ризик смерті від цирозу печінки є більшим ніж від кардіоваскулярних захворювань [72].

ЖКХ у хворих на ЦД має своєрідні клінічні ознаки. Однією з її особливостей є часте виникнення деструктивних форм запалення з його швидкою генералізацією, ураженням паренхіми печінки, підшлункової залози, що значно погіршує перебіг ЦД. Швидкому утворенню деструктивних форм ЖКХ сприяють не лише органічні зміни судин, але й зміни реологічних властивостей крові. Ураження судин та мікроциркуляції є не регіональним, а генералізованим [96, 97].

ЖКХ – займає одне з центральних місць в патології органів травлення [58, 67]. Захворюваність ЖКХ в останні роки різко продовжує зростати. Щорічно в світі проводиться більше 2,5 млн. операцій з цього приводу: у Росії – близько 100 000 холецистектомій в рік, у США – в 5-6 раз більше. В Україні на ЖКХ страждає більше 10 % населення [19, 58, 67].

Холелітіаз – наявність при ЖКХ конкрементів не тільки в жовчній протоці, але й у вище розташованих відділах, всередині і поза печінкових жовчних протоках. Це зв'язано з тим, що конкременти, особливо малі, здатні до міграції як із внутрішньопечінкових протоків до позапечінкових, так і навпаки [58, 67, 107]. Процес каменеутворення може тривати роками, тому стадії морфологічних змін передують стадія фізико-хімічна, коли жовч перенасичена холестерином. Як правило при цьому, діагностується густа, неоднорідна жовч, можуть бути явища біліарного сладжу з візуалізацією мікролітів. Відповідно, покращення реологічної властивості жовчі є завданням, реалізація якого може запобігти розвитку стадії клінічних проявів захворювання. Цієї мети можна досягнути, окрім призначення дієти, зниженням маси

тіла, обмеженням лікарських препаратів (що практично неможливо при ЦД). Саме ЖКХ стала першою нозологічною формою, при якій була підтверджена ефективність застосування препаратів урсодезоксихолевої кислоти [67].

У розвинутих країнах ЖКХ за частотою конкурує з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки [58]. У більшості хворих холелітіаз перебігає безсимптомно, проте медичне і соціальне значення цього захворювання важко переоцінити, кількість операцій з приводу холелітіазу посідає одне з перших місць в світі [24, 67, 72]. На думку багатьох науковців, є наступні основні фактори виникнення даного захворювання: генетичний – 15-20 %, умови і спосіб життя – 50-55 %, стан навколишнього середовища – 20-25 %. Хрестоматійним фактором ризику є жіноча стать. У цілому світі жінки хворіють на ЖКХ в середньому в 2-4 рази частіше, ніж чоловіки. Проблема в тому, що більше ніж в 50-80 % випадків ЖКХ перебігає безсимптомно (!). Збільшення кількості факторів ризику (соціально-економічне становище, куріння, переїдання і т.д.) у конкретного хворого прискорює появу симптомів і ускладнень ЖКХ. Так, збільшення маси тіла у хворих на ЖКХ в 1,5-2 рази збільшує ризик розвитку ускладнень [24].

Таким чином, аналіз літератури, свідчить, що поширеність поєднання ЖКХ і ЦД 2 типу в світі вивчена недостатньо, а в Україні цій проблемі присвячені лише поодинокі публікації. Особливості перебігу ЖКХ, особливо на ранніх стадіях через безсимптомність проявів дотепер ретельно не вивчена, через що діагностика її залишається несвоєчасною. Якщо лікування ЦД проводиться за загальноприйнятими протоколами, то терапія ЖКХ у поєднанні з ЦД не визначена офіційними документами, за винятком макрокалькульозу, який лікується хірургічно.

1.2 Патофізіологічне і клініко-діагностичне значення холецистокініну при біліарній патології

Відомо, що утворення та виділення жовчі регулюється як фізико-хімічними, так і гормональними механізмами. Відомо, що при підвищенні тиску в жовчних протоках секреція жовчі зменшується, а при досягненні тиску 35 см вод. ст. (норма 15-20 см

вод. ст.) – повністю припиняється секреція білірубину та води. Утім, провідна роль у стимуляції холерезу належить ХЦК та секретину. Виділення ХЦК клітинами APUD-системи дванадцятипалої кишки стимулюють жири, олії та смажені продукти, власна жовч, рослинні ефірні олії. Секретин стимулює секрецію води, електролітів і бікарбонатів епітелієм біліарних і панкреатичних протоків і потенціює ефекти ХЦК [53].

Однак літературні повідомлення про концентрацію ХЦК у сироватці крові при біліарній патології є суперечливими. Дані про взаємозв'язок секреції ХЦК і моторики жовчевого міхура і сфінктера Одді у пацієнтів з біліарною патологією мають неповний характер і певною мірою суперечать одні одному [52, 182]. Так, одні автори встановили, що рівні ХЦК-8 у сироватці крові у пацієнтів з холелітіазом є значно вищими порівняно з контролем, а після холецистектомії рівні ХЦК достовірно знижуються [157]. За іншими даними, у пацієнтів з холелітіазом і нормальною евакуаторною здатністю жовчевого міхура виявлено зниження стимульованої секреції ХЦК. Серед пацієнтів з холелітіазом навіть за нормальної стимульованої секреції ХЦК моторика жовчевого міхура була зниженою [134].

Дослідження, присвячені ХЦК, зберігають актуальність і на даний час у зв'язку з широкою поширеністю і медико-соціальною значущістю панкреатобіліарної патології, і з нещодавно відкритими фактами про роль ХЦК у регуляції моторики жовчовивідних шляхів і шлунково-кишкового тракту, в контролі апетиту і прийому їжі, участю ХЦК як нейромедіатора в контролі болю і поведінки, а також із застосуванням препаратів ХЦК з метою діагностики та наукових дослідженнях [93].

За хімічною будовою ХЦК представляє собою родину гормонів, визначених за кількістю амінокислот, наприклад ХЦК-58, ХЦК-33 і ХЦК-8 [10]. Отримують ХЦК і його біологічно активні фрагменти шляхом хімічного синтезу або виділяють із слизової оболонки тонкого кишечника тварин. Молекулярні форми розміром від 4 до 83 амінокислот були ідентифіковані в тканинах і крові з переважаючою молекулярною формою ХЦК-58, рідше ХЦК-8 і ХЦК-33. У слизовій оболонці кишечника виявлені 3 молекулярні форми ХЦК, що розрізняються за кількістю амінокислотних залишків ХЦК-8, ХЦК-12 і ХЦК-33. З них 60-70 % припадає на ХЦК-

8. Усі форми ХЦК продукуються одним і тим же геном посттрансляційних модифікацій прегормона ХЦК – прехолецістокініну, що складається з 95 амінокислотних залишків [51].

У шлунково-кишковому каналі ХЦК продукується ендокринними І-клітинами слизової оболонки тонкої кишки, головним чином, у дванадцятипалій кишці – 11-30 клітинами-продуцентами ХЦК на мм². Розподіл ХЦК в органах травної системи наступний: найбільше – в дванадцятипалій і порожній кишці – до 26,5 пмоль/г; менше – в клубовій кишці і антральному відділі шлунка – 2,5-3,0 пмоль/г; і значно менше – у підшлунковій залозі, стравоході, фундальному відділі шлунка, товстій кишці – близько 0,6 пмоль/г [51].

Встановлено, що немає значущих статевих відмінностей концентрації ХЦК у плазмі крові, а також концентрації ХЦК у жінок в різні періоди менструального циклу. Однак старіння людини пов'язане з підвищенням базальної і стимульованої жирною їжею концентрацій ХЦК в плазмі крові [51].

Основними стимуляторами продукції ХЦК І-клітинами у верхній третині тонкого кишечника є білки і жири їжі, що надходять у вигляді хімусу до тонкої кишки з шлунка, а також гормон гастрин-релізінг пептид. Одним з ендогенних факторів, що стимулюють секрецію ХЦК, є трипсин-чутливий ХЦК-релізінг пептид, що вивільняється в сік підшлункової залози, відомий також як монітор-пептид. Цей пептид взаємодіє безпосередньо з І-клітинами, сигналізуючи про виділення ХЦК за рахунок збільшення внутрішньоклітинного кальцію [142]. І-клітини вивільняють ХЦК у кровотік, коли хімус з високим вмістом частково перетравлених жирів і білків, довголанцюгових жирних кислот, складових компонентів жовчогінних рослин (алкалоїди – протопин, сангвінарин, ефірна олія), кислоти. ХЦК з крові швидко надходить в ЦНС, шлунок, печінку, жовчевий міхур (ЖМ) і підшлункову залозу. ХЦК спонукає ЖМ до скорочення і виділення жовчі до тонкої кишки, а підшлункову залозу – до виділення ферментів. Ферменти підшлункової залози і жовч через протоки виділяються у дванадцятипалу кишку, що призводить до перетравлювання і всмоктування тих самих молекул, які стимулюють секрецію ХЦК. Таким чином, коли всмоктування буде завершено, секреція ХЦК припиняється [51].

ХЦК зупиняє спорожнення шлунка за допомогою скорочення пілоричного сфінктера, але знижує тонус кардіального сфінктера. Потім він виступає в якості нейромедіатора в ЦНС, викликаючи відчуття ситості. ХЦК сигналізує печінці про посилення жовчеутворення і підшлунковій залозі про виділення травних ферментів [51, 115, 159]. Крім того, ХЦК стимулює моторику кишечника і сприяє зростанню секреції підшлункової залози [159]. Прийом їжі викликає спорожнення ЖМ на 75 % початкового об'єму (і більше) під впливом ХЦК за участю нервових механізмів (центральний і місцевий гастродуоденальний рефлекс), що реалізуються через холінергічні нерви [51]. У здорових людей існує кореляція між концентрацією ХЦК в плазмі крові і об'ємом ЖМ. Виявлено лінійну залежність між стимульованим рівнем ХЦК і швидкістю виділення міхурової жовчі [51]. Неадренергічні нехолінергічні нерви викликають релаксацію сфінктера Одді (СО), виділяючи вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП) і оксид азоту, що діють як постгангліонарні нейротрансмітери [51, 87]. За іншими даними [162], ХЦК викликає релаксацію СО через механізм, пов'язаний з виділенням оксиду азоту, збільшуючи внутрішньоклітинну концентрацію цАМФ і цГМФ. Менш вираженою, ніж у ХЦК, холекінетичною дією володіють гастрин, секретин, глюкагон, мотилін, бомбезин, гістамін, естрогени. У той же час, нейротензин, ВІП, енкефаліни, соматостатин, ангіотензин, дистальний кишковий гормон пептид YY гальмують скорочення ЖМ [134].

Таким чином, наступні фізіологічні ефекти ХЦК у біліарній системі є ЦНС-опосередкованими - скорочення ЖМ за допомогою ХЦК-індукованого вивільнення ацетилхоліну і релаксація СО опосередкована ХЦК-індукованим вивільненням ВІП [51, 87, 134].

Зміни сироваткової концентрації ХЦК-8 (зниження) і ВІП (підйом) у сироватці крові можуть бути важливими причинами дисфункції СО і відіграти роль у формуванні конкрементів ЖМ [182]. Дослідження виявили можливість парадоксальної реакції сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів на фізіологічні дози ХЦК у вигляді спазму СО або стійкого скорочення протоки [51]. ХЦК викликає скорочення ЖМ, у той же час його висока концентрація в плазмі крові гальмує

спорожнення ЖМ [134]. Для виникнення функціональних розладів ЖМ і СО можуть мати значення зміни стимульованої секреції ХЦК і чутливості до ХЦК нервово-м'язового апарату жовчовидільної системи [51].

Згідно літературних повідомлень [51, 134], під час холекінетичної проби з сорбітом до моменту максимального скорочення ЖМ (у середньому через 30 хвилин після прийому всередину 20,0 г сорбіту, розчиненого в 100 мл води) відбувалося статистично значуще ($p < 0,001$) підвищення концентрації ХЦК у плазмі крові як у обстежених пацієнтів із захворюваннями біліарної системи (ЖКХ, хронічний некалькульозний холецистит, дисфункція ЖМ), так і в контрольній групі. Показники як базальної (вранці натщесерце), так і стимульованої концентрації ХЦК у плазмі крові не мали статистично значущих відмінностей з контрольною групою і в підгрупах пацієнтів, сформованих як за діагнозом біліарної патології, так і за характером спорожнення ЖМ. У пацієнтів з гіпокінетичною дискінезією ЖМ виявлено підвищення стимульованої концентрації ХЦК у плазмі крові в поєднанні з підвищенням порогу відповіді ЖМ до приросту концентрації ХЦК, порівняно з контрольною групою і пацієнтами зі збереженою моторно-евакуаторною функцією ЖМ ($p = 0,005$).

Чутливість нейром'язового апарату ЖМ і сфінктерного апарату жовчевивідних шляхів до ХЦК асоціюється з варіантністю клінічної маніфестації біліарної патології (ЖКХ, хронічний некалькульозний холецистит, дисфункція ЖМ). Для пацієнтів з симптомним варіантом клінічної маніфестації біліарної патології, в порівнянні з малосимптомним варіантом, характерні ($p < 0,05$) більш висока частота гіпокінезії ЖМ в поєднанні з підвищенням стимульованої концентрації ХЦК у плазмі крові і підвищенням порогу відповіді ЖМ до підвищення концентрації ХЦК у плазмі крові [20]. Отже, у пацієнтів з симптомним варіантом клінічної маніфестації, як і у пацієнтів з гіпокінетичним дискінезією, виникає резистентність нейром'язового апарату ЖМ до підвищення концентрації ХЦК у плазмі крові [20, 21].

За даними кластерного аналізу визначено статистично значущі асоціації ($p < 0,05$) відповіді ЖМ на збільшення концентрації ХЦК з наступними клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів з біліарною патологією (ЖКХ, хронічний

некалькульозний холецистит, дисфункція ЖМ) – клінічною симптоматикою (больовий синдром); ефективністю спорожнення ЖМ; товщиною стінки ЖМ; функціональною активністю надсегментарних і сегментарних рівнів вегетативної регуляції [20, 21, 51].

За даними літературного повідомлення [64], у хворих на гострий та хронічний калькульозний холецистит може виникати ускладнення – гострий біліарний панкреатит, вірогідно, пов'язаний зі зростанням сироваткових концентрацій ХЦК, α -амілази та γ -глутамілтранспептиди. Зростання концентрації останніх двох ферментів має чітке патогенетичне обґрунтування і відображає відомий клінічний феномен цитолізу та «відхилення» ферментів, а от збільшення концентрації ХЦК у сироватці крові (гіперхолецистокініемія) є недостатньо вивченим явищем. Можна припустити, що для хворих із гострим недеструктивним біліарним панкреатитом високий рівень ХЦК є патогномонічним, тому цей показник може бути цінним як для діагностики та моніторингу, так і для вибору патогенетично обґрунтованої «антихолецистокінінової» стратегії.

На рівень секреції ХЦК і характеристики біліарної функції впливає стан органів панкреатодуоденальної зони і шлунка – швидкість евакуації його вмісту, кислотність шлункового соку, стан верхнього відділу тонкого кишечника і самого ЖМ [51, 134, 147, 122]. Важлива роль у становленні дисфункції ЖМ і жовчевивідних проток належить ендогенній недостатності утворення ХЦК, що спостерігається при пептичній дуоденальній виразці, целиакії, у деяких випадках при дуоденіті. Порушення вироблення рилізінг-факторів при захворюваннях підшлункової залози і проксимальних відділів тонкого кишечника може бути одним з механізмів розвитку моторної дисфункції біліарного тракту. Вплив підвищеного рівня прогестерону на чутливість ЖМ до ХЦК і функцію СО можна пояснити значним переважанням жінок серед пацієнтів з функціональними порушеннями біліарної системи [51].

При оцінці концентрації ХЦК в крові необхідно враховувати наявність іншої патології, що виникає в результаті надмірної або недостатньої секреції ХЦК. Дефіцит ХЦК був описаний в організмі людини як частина полігландулярного аутоімунного синдрому I типу, який проявляється клінічно як синдром мальабсорбції внаслідок

екзокринної недостатності підшлункової залози [105]. Низький рівень ХЦК описаний при целіакії, у пацієнтів з атрофією слизової оболонки кишечника і в випадках bulimia nervosa [134]. В інших дослідженнях [144, 159], при порушеннях харчової поведінки, включаючи нервову анорексію, і у пацієнтів в крові виявлено підвищені рівні ХЦК. Підвищені рівні ХЦК були виявлені у деяких пацієнтів з хронічним панкреатитом, імовірно, внаслідок зниженої секреції ферментів підшлункової залози і переривання регуляції зворотного зв'язку з виділенням ХЦК [51]. Концентрація ХЦК у плазмі крові підвищена при гострих шлунково-кишкових інфекціях [131] і у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника [180].

Таким чином, актуальним є вивчення концентрації ХЦК при поєднанні біліарної патології і ЦД 2 типу.

1.3 Мікрофлора кишкового каналу та метаболічні зміни при цукровому діабеті, пов'язаному з жовчекам'яною хворобою

Ще одним важливим чинником, який може призводити до розвитку порушень моторики жовчовивідних шляхів і збільшення літогенних властивостей жовчі, є зміни кишкової мікрофлори, що виявляються як у пацієнтів із дискінезіями жовчовивідних шляхів, так і у хворих на ЖКХ (I-II стадії) [53].

Згідно даних автора за результатами аналізу посівів калу у 29 хворих із гіпокінезом ЖМ, нормальний пейзаж мікробної флори не був виявлений в жодному випадку. Найбільш часто спостерігались такі порушення біоценозу товстої кишки: збільшення кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) КУО/г гемолізуючої *E. Coli*, що зустрічалось у посівах (37,92 %) хворих; зменшення кількості КУО/г біфідобактерій, яке було виявлено у (24,14 %) пацієнтів; поєднання збільшення кількості гемолізуючої *E. Coli* та зменшення кількості КУО/г лактобактерій (констатовано у (20,7 %) хворих); зменшення кількості КУО/г лактобактерій і надмірний бактеріальний ріст слабоферментативної *E. Coli* (визначено у (17,24 %) пацієнтів) [54]. Особливого значення виявлені порушення набувають у контексті того факту, що протеолітична та клостридіальна мікрофлора товстої кишки синтезує

дезоксихолеву кислоту, яка відповідає за збільшення літогенних властивостей жовчі. Її концентрація знаходиться в динамічній рівновазі між процесами синтезу та руйнації, які забезпечуються мікрофлорою товстої кишки. Вважається, що протеолітична мікрофлора товстої кишки (*E. Coli* зі зміненими властивостями) посилює синтез 7α -дегідроксилази. Збільшення активності цього ензиму призводить до надмірного утворення дезоксихолевої кислоти, яка, всмоктуючись у кров, підвищує літогенні властивості жовчі, а також стимулює синтез холестерину в печінці, сприяючи насиченню ним жовчі [53, 55].

Крім того, протеолітична мікрофлора товстої кишки пригнічує ріст цукролітичної мікрофлори, особливо біфідум- та лактобактерій, що заважає знешкодженню вже синтезованої дезоксихолевої кислоти. Біфідум- і лактобактерії, синтезуючи декон'югази, утворюють важкорозчинний осад жовчних кислот, і, таким чином, опосередковано зменшують всмоктування холестерину. У випадку зменшення кількості біфідум- і лактобактерій відбувається надмірне всмоктування холестерину в кров із подальшим потраплянням його до жовчевого міхура, що також спричиняє певний вплив на літогенні властивості жовчі. При цьому зменшується холатохолестериновий коефіцієнт, який є основним показником літогенності жовчі [53, 55].

Холестеринові камені в більшості випадків утворюються в жовчевому міхурі. Найбільшу небезпеку становлять дрібні конкременти (діаметром 1-5 мм). Вони можуть вклинюватися у міхуровій протоці або мігрувати до загальної жовчної протоки, вклинюючись в ампулі Фатера з розвитком гострої симптоматики. Більшість даних літератури вказують на те, що первинним патофізіологічним дефектом у виникненні холестеринових каменів є порушення метаболізму та секреції холестерину, а також жовчних кислот. Однак, дедалі більше з'являється повідомлень про те, що бактерії травного тракту можуть регулювати метаболізм жовчних кислот, змінюючи їх кількість та склад [56].

У дослідженнях встановлено, що збільшення відносного рівня дезоксихолевої кислоти у плазмі крові та жовчі пов'язане зі збільшенням часу транзиту по товстій кишці та підвищенням рН фекалій [171]. Закрепи є частим симптомом при синдромі

надмірного бактеріального росту [154]. Високі концентрації вторинних жовчних кислот у фекаліях, крові та жовчі пов'язані не лише з патогенезом ЖКХ, а й з колоректальним раком [148] та рецидивуючим панкреатитом [151]. Вплив мікрофлори травного тракту на метаболізм жовчних кислот означає, що життєдіяльність бактерій пов'язана з утворенням холестеринових каменів [56, 160].

Важливим чинником розвитку холестеринових та змішаних каменів є атонія жовчевого міхура. Вона часто має місце у літніх осіб [161], при цукровому діабеті, вагітності, прийомі октреотиду, а також при тривалому прийомі антисекреторних препаратів, які часто призначають при симптомах гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби [56]. Також є дані, що скоротливу функцію жовчевого міхура знижують гідрофобні жовчні кислоти. На відміну від пацієнтів з коричневими каменями, в осіб з холестериновими конкрементами живі бактерії в жовчних протоках та в самих конкрементах виявляють набагато рідше. Це дає підставу вважати, що такий тип конкрементів формується в асептичних умовах, а бактерії приєднуються до цього процесу вторинно [56].

Таким чином, формування жовчних каменів – тривалий патологічний процес, на який зазвичай впливає одразу кілька чинників. Якнайповніше розуміння патогенезу холелітіазу в кожному конкретному випадку може сприяти зменшенню ризику виникнення ЖКХ. На сьогодні клінічне значення синдрому надмірного бактеріального росту, на жаль, недооцінене у виникненні ЖКХ.

Дослідження останніх років також вказують важливе на значення кишкової мікрофлори в розвитку ЦД 2 типу [100]. У них вказано на конкретні механізми впливу кишкової мікрофлори на розвиток ЦД 2 типу, зокрема значення малих доз ліпополісахаридів (LPS) грамнегативних бактерій.

Експериментальними дослідженнями встановлено, що за умов підвищеного рівня LPS у крові порушується толерантність до глюкози та розвивається інсулінорезистентність. Цей механізм зумовлений впливом LPS на клітини Купфера в печінці [116]. При цьому виявлені зміни у складі мікрофлори кишечника [92]. Вплив LPS кишкової мікрофлори у людей проявлявся у розвитку інсулінорезистентності. Останнім часом було показано, що LPS погіршують функцію β -клітин підшлункової

залози, пригнічуючи секрецію інсуліну [155].

При дослідженні мікрофлори кишкового каналу в осіб з ЦД 2 типу виявлено прояви дисбактеріозу та збільшення кількості патогенних видів бактерій [152]. Доведено, що кишкова флора здатна побічно впливати на нагромадження ліпопротеїнів дуже низької щільності в печінці [146]. Трансплантація фекальної мікрофлори від здорових людей особам з метаболічним синдромом спричиняла зниження рівня тригліцеридів і підвищувала чутливість до інсуліну [172].

Крім того, мікрофлора кишкового каналу значною мірою впливає на метаболізм білірубіну та жовчних кислот, а змінена мікрофлора може сприяти мальабсорбції солей жовчних кислот та незв'язаного білірубіну [170]. Дисбіотичні зрушення мікрофлори кишкового каналу сприяють інфікуванню жовчних шляхів лімфогенним і гематогенним шляхами, а також внаслідок висхідного поширення жовчними шляхами. Інфікування жовчних шляхів сприяє утворення каменів внаслідок продукції бактеріями певних ферментів. Зокрема, мікробна бета-глюкуронідаза переводить зв'язаний білірубін у незв'язаний, який утворює нерозчинні структури білірубінату кальцію [178]. Таким чином, дані літератури вказують на регуляційний вплив кишкової мікрофлори на метаболічні процеси (зокрема при ЦД 2 типу), а також на розвиток ЖКХ.

У загальному, вплив мікробіоти кишкового каналу на захворювання, пов'язані з метаболічними порушеннями, згідно з даними літератури [90, 100, 117], можна охарактеризувати за такими напрямками:

- вплив на стан епітелію та посилення кровопостачання кишкових ворсинок, що сприяє засвоюванню компонентів їжі та мікробних метаболітів;
- гідроліз рослинних полісахаридів до моносполук, які засвоюються колоноцитами та організмом у цілому;
- вплив на синтез ентероцитами факторів, що регулюють ліпідний обмін (FIAF), окиснення жирних кислот (AMPK), що веде до підвищення рівня тригліцеридів, холестерину і зменшує засвоєння глюкози та синтез інсуліну;
- синтез коротколанцюгових жирних кислот, які впливають на ентероендокринні клітини, що секретують глюкагоноподібні пептиди та пептид YY

(регулятор моторної функції кишечника);

- вплив на рецептори, що регулюють синтез жовчних кислот;
- вплив на метаболізм холіну з утворенням ліпопротеїдів дуже низької щільності та тригліцеридів і нагромадження їх в тканинах печінки;
- звільнення LPS-ендотоксину, фактора, що ініціює каскад реакцій, які ведуть до хронічного запалення з розвитком метаболічних порушень, характерних для діабету другого типу.

Посилення абсорбції холестерину у стінці ЖМ зі збільшенням вмісту в ній холестерину спричиняє зниження скоротливої функції ЖМ. Таким чином сарколемна мембрана гладеньких м'язів ЖМ реагує на взаємодію з холестерином [37, 39, 103]. Тривале перебування жовчі у ЖМ, особливо за наявності його гіпокінетичної дисфункції, супроводжується модифікації фізико-хімічних властивостей жовчі та формуванням біліарного сладжу [39].

Гепатобіліарні дисфункції можуть бути причиною дисліпідемії. В умовах інсулінорезистентності гепатоцити синтезують більшу кількість ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які модифікуються у ліпопротеїди низької щільності та, окиснюючись під впливом вільних радикалів, стають провідним чинником розвитку атеросклерозу [10].

Останнім часом активно досліджують роль жовчних кислот (ЖК) як важливих системних метаболічних інтеграторів, які беруть участь у регуляції метаболізму жирів та вуглеводів [130]. ЖК відіграють важливу роль у підтримці нормального гомеостазу глюкози [39, 144]. ЖК є сигнальними молекулами, які забезпечують активацію деяких представників суперсімейства ядерних рецепторів і запуск контрольованих цими ядерними рецепторами метаболічних шляхів [39, 94]. Вважають, що активація ядерних рецепторів FXR запобігає накопиченню тригліцеридів і ЛПДНЩ у печінці, вісцеральній клітковині та плазмі. При цьому в печінці накопичується холестерин, який на даний момент не потрібен для синтезу ЖК. Однак, одночасно стимуляція FXR активує екскрецію неестерифікованого холестерину до жовчі за допомогою переносника ABCG5/8 [165]. ЖК здійснюють регуляторний вплив на метаболізм холестерину і тригліцеридів. Вони пригнічують у

печінці продукцію тригліцеридів і ЛПДНЩ за допомогою активації сигнальних шляхів ядерних рецепторів, які контролюють синтез самих ЖК [113]. Доведено роль рецепторів ЖК FXR у формуванні атеросклерозу [114]. Прогресуючий атерогенез у літньому віці пов'язують зі збільшенням секреції холестерину гепатоцитами та одночасним зменшенням секреції первинних ЖК [126].

Таким чином, метаболізм вуглеводів, ліпідів та ЖК взаємопов'язаний, що робить перспективним напрямом лікування та профілактики дисліпідемій шляхом впливу на баланс ЖК у хворих на метаболічний синдром, ожиріння та ЦД.

Наявність хронічного холециститу у хворих на ЦД зумовлює значні перепади рівня глікемії впродовж доби, що свідчить про незадовільний стан вуглеводного контролю. Феномен так званої «глікемічної гойдалки» супроводжує ЦД у поєднанні з хронічним холециститом [23, 70]. Для хронічного холециститу в поєднанні з ЦД властивий негативний вплив запального процесу в ЖМ на вуглеводний баланс. Особливістю метаболізму вуглеводів у хворих на ЦД та хронічний холецистит є його декомпенсація [84]. Порушення гомеостазу вуглеводів у хворих на ЦД зазвичай асоціюється з порушенням балансу ліпідів [70, 106]. ЦД 2 типу зумовлює найпомітніше підвищення потенційно літогенного показника – рівня триацилгліцеролів у сироватці крові [70]. ЦД 2 типу в поєднанні з хронічним холециститом спричиняє стійку гіперхолестеролемію – потенційно літогенні зміни балансу ліпідів [70]. Оскільки білки ліпідтранспортної системи однакові як для сироватки крові, так і для жовчі, низький рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності сироватки крові може опосередковано свідчити і про дефіцит ліпідтранспортних білків у жовчі, що знижує здатність ліпідних чинників жовчі до розчинення у водному середовищі [23, 70].

Коморбідність ЦД 2 типу у хворих на хронічний некалькульозний холецистит обумовлює помірне вірогідне збільшення в сироватці крові вмісту загального білірубіну, прямого білірубіну, непрямого білірубіну; підвищення активності ферментів сироватки крові – маркерів цитолізу гепатоцитів (АЛТ та АСТ); збільшення інтенсивності холестатичного синдрому із вірогідним зростанням рівня активності ферментів – маркерів холестази (гамма-глутамілтранспептидази та

лужної фосфатази; збільшення вмісту глікозильованого гемоглобіну супроводжується вірогідним зростання вмісту в сироватці крові загального холестерину [66].

У хворих на хронічний холецистит та холелітіаз у поєднанні з ЦД спостерігається підвищення вмісту загального холестеролу, триацилгліцеролів у сироватці крові та насичення жовчі холестеролом [70]. З одного боку, це свідчить про комплексний характер порушень ліпідного обміну при цукровому діабеті, з другого – підкреслює значення порушень ліпідного метаболізму в пацієнтів з біліарною патологією [84].

Отже, діабетична гепатопатія та холецистопатія відрізняються незначною клінічною симптоматикою, супроводжуються неспецифічними порушеннями біохімічних показників. За таких обставин постає завдання забезпечити ранню діагностику цих ускладнень за допомогою неінвазивних, доступних та високочутливих діагностичних тестів.

Резюме.

В Україні відсутні дані за частоту, особливості клінічного перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Питання взаємозв'язку секреції холецистокініну і моторики жовчевого міхура у пацієнтів з біліарною патологією і цукровим діабетом не вивчені.

Не дослідженим лишається при коморбідній патології (ЖКХ та ЦД) стан мікрофлори кишкового каналу.

Шляхи профілактики та методи ранньої діагностики жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет не розроблені.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані у науковій праці: [32].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Робота побудована на результатах ретроспективного аналізу 5044 автопсій померлих з різних причин, що за життя хворіли на ЦД, отриманих в міському патанатомічному б'юро м. Львова, , власних клінічних спостережень за 126 хворими з поєднанням ЖКХ і ЦД 2 типу та без ; 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.

Діагноз «дисфункція жовчевого міхура» ґрунтувався на діагностичних критеріях функціональних розладів жовчевого міхура і сфінктера Одді (Рим-III, 2006). Діагноз «хронічний холецистит» верифікували на основі клінічних даних, характерних змін стінки жовчевого міхура за даними ехографії (товщина стінки більше 3 мм, ущільнення і деформація стінки). Діагноз «жовчекам'яна хвороба» за даними ехографії встановлювали за наявності конкрементів у просвіті жовчевого міхура.

Критерії включення: пацієнти з ознаками ЖКХ – макро і мікрокалькульоз, сладж синдром та пацієнти з ЦД, а саме з встановленим діагнозом ЦД 2 типу, який підтверджено консультацією ендокринолога.

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; зловживаючі 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.

Пацієнти поділені на 2 групи: 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. Мінімальний вік був 47 років, максимальний – 85 років. Осіб молодого віку було 4 (3,2 %), зрілого – 52 (41,2 %), похилого – 50 (39,7 %), старечого – 20 (15,9 %) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Поділ пацієнтів основної групи (з ЖКХ і ЦД 2 типу) залежно від віку та статі

| Вік, роки | Стать | | | | Разом | |
|-----------|--------------|------|-----------------|------|-------|------|
| | Жінки (n=88) | | Чоловіки (n=38) | | | |
| | n | % | n | % | n | % |
| 30-44 | – | – | 4 | 10,5 | 4 | 3,2 |
| 45-59 | 32 | 36,4 | 20 | 52,6 | 52 | 41,2 |
| 60-74 | 38 | 43,2 | 12 | 31,6 | 50 | 39,7 |
| 75-85 | 18 | 20,5 | 2 | 5,3 | 20 | 15,9 |
| Всього | 88 | 100 | 38 | 100 | 126 | 100 |

Згідно з даними, представленими у таблиці 2.1, найбільшу частку становили жінки віком 60-74 років та чоловіки – у віці 45-59 років. Найменшу кількість хворих констатовано у віковому діапазоні 30-44 років.

Серед пацієнтів контрольної групи було 24 жінки (77,4 %) та 7 чоловіків (22,6 %). Середній вік пацієнтів склав $51,1 \pm 2,4$ років. Мінімальний вік був 30 років, максимальний – 77 років. Осіб молодого віку було 10 (32,3 %), зрілого – 14 (45,2 %),

похилого – 5 (16,1 %), старечого – 2 (6,45 %) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Поділ пацієнтів контрольної групи (ЖКХ без ЦД) залежно від віку та статі

| Вік, роки | Стать | | | | Разом | |
|-----------|--------------|------|----------------|------|-------|------|
| | Жінки (n=24) | | Чоловіки (n=7) | | | |
| | N | % | n | % | n | % |
| 30-44 | 8 | 33,3 | 2 | 28,6 | 10 | 32,3 |
| 45-59 | 10 | 41,7 | 4 | 57,1 | 14 | 45,2 |
| 60-74 | 4 | 16,7 | 1 | 14,3 | 5 | 16,1 |
| 75-85 | 2 | 8,3 | - | - | 2 | 6,45 |
| Всього | 24 | 100 | 7 | 100 | 31 | 100 |

В контрольній групі (табл. 2.2) і серед жінок і серед чоловіків переважали особи у віці 45-59 р. (41,7 % та 57,1 % відповідно).

В усіх 126 пацієнтів основної групи діагностували прояви захворювань біліарної системи. Тривалість захворювання на ЖКХ коливалася від вперше виявленої при обстеженні до більше 20 років (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Поділ пацієнтів основної групи за тривалістю ЖКХ

| Тривалість | Кількість пацієнтів | % |
|-----------------|---------------------|-------|
| Вперше виявлена | 66 | 52,4 |
| До 10 років | 39 | 30,9 |
| 10-20 років | 18 | 14,3 |
| Більше 20 років | 3 | 2,4 |
| Разом | 126 | 100,0 |

Як видно з таблиці 2.3, найбільше пацієнтів було з вперше виявленою ЖКХ (52,4 %). Третина хворих страждали на ЖКХ до 10 років. Найменше було пацієнтів з тривалістю ЖКХ більше 20 років (2,4 %).

У хворих контрольної групи (табл. 2.4) найбільше хворих на ЖКХ було серед пацієнтів з тривалістю хвороби до 10 р – 83,9 %.

Таблиця 2.4 – Поділ пацієнтів контрольної групи за тривалістю ЖКХ

| Тривалість | Кількість пацієнтів | % |
|-----------------|---------------------|------|
| Вперше виявлена | 1 | 3,2 |
| До 10 років | 26 | 83,9 |
| 10-20 років | 4 | 12,9 |
| Більше 20 років | 0 | 0 |
| Разом | 31 | 100 |

Тривалість захворювання на ЦД 2 типу коливалася від вперше виявленого до більше 20 років (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Поділ пацієнтів основної групи за тривалістю ЦД 2 типу

| Тривалість | Кількість пацієнтів | % |
|-----------------|---------------------|-------|
| Вперше виявлена | 6 | 4,8 |
| До 10 років | 67 | 53,2 |
| 10-20 років | 37 | 29,4 |
| Більше 20 років | 16 | 12,7 |
| Разом | 126 | 100,0 |

Як представлено в таблиці 2.5, 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 %).

Оскільки відібрана група пацієнтів мала надлишкову масу тіла, проаналізовано показники зросту та маси. Отже, середній зріст становив $166 \pm 0,5$ (см), середня маса – $81,6 \pm 1,2$ (кг), індекс маси тіла (ІМТ – $29,7 \pm 0,4$ (кг/м²). Антропометричні показники представлено у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6 – Антропометричні показники пацієнтів основної групи з коморбідною патологією

| Показник | Чоловіки | Жінки | Разом |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Зріст, см | $172,3 \pm 0,6$ | $163,4 \pm 0,4$ | $166,1 \pm 0,5$ |
| Маса тіла, кг | $88,7 \pm 1,1$ | $78,5 \pm 1,2$ | $81,6 \pm 1,2$ |
| Індекс маси тіла, кг/м ² | $29,9 \pm 0,3$ | $29,5 \pm 0,4$ | $29,7 \pm 0,4$ |

Антропометричні дані контрольної групи представлені в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7 – Антропометричні показники пацієнтів з ЖКХ

| Показник | Чоловіки | Жінки | Разом |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Зріст, см | $174,1 \pm 0,8$ | $167,5 \pm 1,0$ | $169,0 \pm 1,1$ |
| Маса тіла, кг | $80,6 \pm 1,5$ | $80,3 \pm 1,5$ | $80,4 \pm 1,5$ |
| Індекс маси тіла, кг/м ² | $26,6 \pm 0,5$ | $28,8 \pm 0,7$ | $28,3 \pm 0,7$ |

Середній зріст становив $169 \pm 1,1$ (см), середня маса – $80,4 \pm 1,5$ (кг), ІМТ – $28,3 \pm 0,7$ (кг/м²)

Практично кожен пацієнт основної групи мав ще і супутню патологію (табл. 2.8). Для спостереження відбиралися хворі в стадії стійкої ремісії супутньої патології,

що суттєво не відбивалося на клінічній картині основного захворювання і вимагало мінімального призначення медикаментів.

Таблиця 2.8 – Поділ пацієнтів основної групи відповідно до супутньої патології

| Патологія | Кількість хворих (n=126) | % |
|--|-----------------------------|------|
| ІХС. Стабільна стенокардія, ФК I-II | 63 | 50,0 |
| Гіпертонічна хвороба, I-II ст. | 19 | 15,1 |
| Патологія верхніх відділів шлунково-кишкового каналу (гастрит, виразкова | 21 | 16,7 |
| Захворювання нирок | 32 | 25,4 |
| Остеохондроз | 6 | 4,8 |

Як видно із таблиці 2.8, найбільше хворих було із ішемічною хворобою серця (50,0 %) і захворюваннями нирок (25,4 %).

Діагноз супутніх захворювань було взято з історії хвороби або амбулаторної карти. Використовували Міжнародну статистичну класифікацію хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я (Десятий перегляд). Враховували наявність відповідної клінічної картини, морфологічних змін на основі інструментальних досліджень, результати лабораторного дослідження.

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 крові, АСТ, АЛТ, білірубін, холестерин, креатинін, сечовина), ультрасонографію органів черевної порожнини, дослідження кишкової флори. Інші дослідження виконували за потребою.

2.2 Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини

УЗД внутрішніх органів проводили лікарі вищої кваліфікаційної категорії. Обстеження пацієнтів 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 жовчового 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, жовчовивідних 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 ЖМ використовували метод динамічної ехохолецистографії, який дозволяє визначити моторні порушення ЖМ за допомогою ультразвукового контролю внаслідок динамічного спостереження за ритмом скорочення ЖМ у стандартні інтервали часу, що дає підстави встановити варіант дискінезії ЖМ. Серія послідовних вимірів об'єму ЖМ проводилась з інтервалом 15 хвилин впродовж 1 години після прийому жовчогінного сніданку, що дозволяє оцінити скорочувальну здатність ЖМ, його розтяжимість, темп евакуації жовчі. Функціональні ультразвукові холекінетичні проби проводилися з холекінетичним сніданком Бойдена (2 сирі яєчні жовтки) або ентеральний холекінетик (20,0 г сорбіту, розчиненого в 100 мл води). Після стимуляції виконувалося вимірювання параметрів ЖМ, необхідних для обчислення його об'єму. Вимірювання параметрів ЖМ після прийому жовчогінного сніданку визначали в

стандартні інтервали часу. Використовувалася методика вимірювання об'єму ЖМ через 15-хвилинні інтервали часу після дачі холекінетичного сніданку (на 15-ій, 30-ій, 45-ій та 60-ій хвилині дослідження).

2.3 Визначення мікробного пейзажу кишечника

Для оцінки ступеня тяжкості дисбактеріозу при мікроекологічних змінах, що супроводжують основне захворювання, застосовували класифікаційний підхід.

Відомо декілька класифікацій, які ґрунтуються на клінічних проявах, виду домінуючих мікроорганізмів, ступені компенсації патологічного процесу. Клініка дисбактеріозу визначається симптомами випадіння симбіонтних властивостей мікрофлори кишечника, порушеннями обміну речовин макроорганізму, викликаних теперешнім станом реактивних і захисних сил, а так само захворюванням, на фоні якого розвивається дисбактеріоз. Клінічна картина дисбактеріозу залежить від фази його мікробіологічного варіанту.

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 Львівської обласної клінічної лікарні та Львівського обласного госпіталю інвалідів війн та репресованих ім. Ю. Липи.

Для ізоляції ентеробактерій застосовували комерційні поживні середовища Плоскірева, Ендо, Левіна, вісмут-сульфіт-агар, стафілококу – жовтково-сольове середовище, а грибової мікрофлори – середовище Сабуро. Мікроорганізми, що дали ріст у вигляді характерних колоній на живильних середовищах для кишкової групи, відсівалися на середовища Олькеницького (для виявлення здатності бактерій розщеплювати глюкозу, лактозу – з утворенням кислоти чи кислоти і газу-, сечовину), Сімонса (для реєстрації цитратасимілювальних властивостей) та до м'ясо-пептонного бульйону для виявлення індолу чи сірководню при розкладі білкового субстрату.

Подальший процес ідентифікації ентеробактерій проводили на основі їх

біохімічної активності з допомогою СПП–I і СПП–II та, за потреби, – біохімічних ідентифікаційних наборів «Микро-ЛА-Тест» ЭНТЕРО-тест 1 і 2 («LACHEMA» Брно, Чехія). Вид мікроорганізму визначали на основі отриманого біохімічного профілю згідно з визначником Берджі.

Наявність золотистого стафілококу реєстрували за виявленням лецитиназної активності у коків, виділених на жовтково-сольовому агарі, з плазмокоагулюючих властивостей, а також за ферментацією манніту в анаеробних умовах.

Для виявлення 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, за відсутності у них гліколітичних та протеолітичних властивостей, що виявляли на середовищі Олькеницького та за допомогою ОКСИ-тесту.

Для виділення біфідобактерій і лактобактерій використовували відповідно піврідкі агаризовані середовища Блаурока (у модифікації Г.І. Гончарової, 1968) і MRS-4 (А.А. Ленцнер і співавт., 1964, 1973), розлиті у пробірки високим стовпчиком, до яких вносили 1мл завісини фекалій у концентраціях 10^{-7} , 10^{-8} , і 10^{-9} . Перед посівом вказані середовища регенерували на водяній бані впродовж 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 клітин при мікроскопії.

Для виділення облигатної анаеробної мікрофлори бактероїдної та клостридіальної ланок випорожнення забирали окремо. Як транспортне середовище використовували пептонно-дріжджевий 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, США (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.

Після отримання колоній бактерій, характерних для бактероїдів, проводили тест на аеротолерантність. До 1 мл досліджуваного матеріалу додавали 0,1 мл 1% розчину метиленової синьки. Завісину інкубували у термостаті протягом 5 хвилин. Бактеріологічною петлею матеріал тонким шаром наносили на знежирене предметне скло та висушували за кімнатної температури або в термостаті. Краплю 1 % розчину конгорот наносили на край предметного скла – нежиттєздатні адсорбують метиленову синьку і виглядають синіми на червоному фоні. Підраховували кількість прозорих і забарвлених клітин. Дослід повторювали через 30 хвилин. Зростання кількості забарвлених клітин на 20 % і більше свідчило за наявність неклостридіальної анаеробної флори. За відсутності суттєвих змін у співвідношенні прозорих і забарвлених клітин при повторному дослідженні наявність неклостридіальної анаеробної флори виключалася, що дозволяло не проводити подальші дослідження у даному напрямку.

За позитивного результату здійснювали пересів на кров'яний агар для бактероїдів. Ідентифікацію проводили на основі морфологічних, культуральних та ферментативних властивостей виділених бактерій. Визначення виду анаеробів за біохімічними властивостями проводили лише для тих бактерій, які культурально і морфологічно відповідали властивостям бактероїдів. Для виділення клостридій клінічний матеріал розсівали на відповідний агар після прогрівання на водяній бані впродовж 20 хвилин. Грампозитивні палички з відповідною морфологією відносили до роду *Clostridium* без подальшого встановлення виду.

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 Ig КУО/г. Частоту висівання – у кількості виділених штамів на 100 випадків.

2.4 Визначення рівня холецистокініну

Концентрацію холецистокінін-октапептиду досліджували методом радіоімунологічного аналізу. Для визначення базальної концентрації холецистокініну в сироватці крові забір аналізу проводили вранці 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.

Підготовка реактивів+сировотка (не берем в роботу гемолізовану і хельозну).

1) До маленького флакону з написом Standart вносимо 1 мл Standart Diluent (розчин витримуємо 10 хв)

2) Розводимо реакенти А і В:

2.1) Detection reagent А 120мкл переносимо в флакон з Assay Defluent А (розчинник для А)

2.2) Detection reagent В 120мкл переносимо в флакон з Assay Defluent В (розчинник для В)

3) Промивний розчин (x30)

20 мл Wash Solution (концентрат промивного розчину)+580 мл дистильованої води

3) ТМВ – готовий до вжитку

4) Stop – готовий

ХІД ДОСЛІДЖЕННЯ

1)

1.1 Вносимо калібровочні проби (0; 12,35; 37,04; 111,11; 333,33; 1000 pg/мл) по 50 мкл

1.2 Вносимо дослідні сиворотки по 50 мкл

1.3 Вносимо по 50 мкл Assay Defluent A

1.4 Добре змішуємо на шейкері

1.5 Заклеюємо

1.6 Інкубуємо при +37°C на термостаті протягом 1 год

1.7 Промиваємо по 350 мкл 3 рази розведеним розчином Wash Solution з витримкою 1-2 хв лунок з миючим розчином (вносимо миючий розчин; витримали 1-2 хв; вимили миючий розчин; вистукали в фільтрувальний папір)

2)

2.1 Вносимо у всі лунки (калібровочні і дослідні) по 100 мкл Assay Defluent B

2.2 Змішуємо на шейкері

2.3 Заклеюємо

2.4 Інкубуємо при +37 C на термостаті протягом 30 хв

2.5 Промиваємо по 350 мкл 5 рази розведеним розчином Wash Solution з витримкою 1-2 хв лунок з миючим розчином (вносимо миючий розчин; витримали 1-2 хв; вимили миючий розчин; вистукали в фільтрувальний папір)

3)

3.1 Вносимо в всі лунки (калібровочні і дослідні) по 90 мкл TMB Substrate Solution

3.2 добре змішуємо на шейкері

3.3 Заклеюємо

3.4 Інкубуємо при +37 C на термостаті протягом 15-25 хв в темному місці

4)

4.1 Додаємо по 50 мкл Stop Solution

5) Знімаємо результати

2.6 Методи статистичної обробки даних

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 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.

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ ЖОВЧЕКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗА ДАНИМИ АВТОПСІЇ

ЦД – це одне з найбільш поширених ендокринних захворювань, що є значною проблемою для національних служб охорони здоров'я, у зв'язку з розвитком різноманітних ускладнень діабету, які є причиною ранньої інвалідності та високої летальності [72]. Загальний рівень частоти розвитку ускладнень у хворих на ЦД 2 типу в середньому перевищує 80 % [19].

У хворих на ЦД 2 типу закономірним є розвиток та прогресування уражень гепатобіліарної системи, що зумовлені порушеннями всіх видів обміну речовин з чіткими проявами участі нервової та гуморальної дизрегуляції (перважно біліарної системи). Клінічні прояви уражень гепатобіліарної системи при ЦД 2 типу в більшості випадків є незначними і неспецифічними, тому в аспекті їх ранньої діагностики слід орієнтувати лікарів на скринінгові методи дослідження. Відомі методи діагностики ЖКХ характеризуються тими чи іншими помилками. Метод автопсії є найбільш об'єктивним і міг би внести корекцію в дані про дійсну поширеність цього захворювання у хворих на ЦД. Аналіз літератури свідчить про незначну кількість публікацій на згадану тему. Тому ми вважали за потрібне провести вивчення поширеності ЖКХ серед хворих на ЦД за допомогою автопсій.

Ретроспективно проаналізовано матеріали автопсій померлих з різних лікарень м. Львова впродовж 2004 - 2008 років, що страждали на ЦД. Всього було проаналізовано 5044 автопсій: за 2004 р. – 891, 2005 – 894, 2006 – 1024, 2007 – 1092, 2008 – 1143 (табл. 3.1).

Вік померлих чоловіків становив 21 – 88 роки, жінок – 15 – 92 роки.

Таблиця 3.1 – Поширеність жовчекам'яної хвороби серед померлих з різних причин, які при житті страждали на цукровий діабет 2 типу

| Роки | 2004 | | 2005 | | 2006 | | 2007 | | 2008 | |
|--------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Усього померлих за рік | 891 | | 894 | | 1024 | | 1092 | | 1143 | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| К-сть померлих з ЦД | 130 | 14,6 | 121 | 13,5 | 124 | 12,1 | 152 | 13,9 | 181 | 15,8 |
| К-сть померлих з ЦД 2 типу | 123 | 13,8 | 114 | 12,7 | 122 | 11,9 | 150 | 13,7 | 177 | 15,5 |
| К-сть померлих з ЦД 2 типу і ЖКХ | 8 | 0,9 | 4 | 0,45 | 15 | 1,5 | 4 | 0,36 | 12 | 1,05 |
| К-сть померлих з ЦД вперше виявленим | 11 | 1,23 | 10 | 1,12 | 6 | 0,58 | 12 | 1,09 | 8 | 0,7 |
| К-сть з ЦД та холецистектомією | 6 | 0,67 | 2 | 0,22 | 4 | 0,39 | 5 | 0,46 | 4 | 0,35 |

Як видно з таблиці 3.1, ЦД виявлено у такої кількості хворих: 2004 – 130, 2005 – 121, 2006 – 124, 2007 – 152, 2008 – 181 (разом 708). На ЦД 2 типу хворіли: 2004 – 123, у 2005 – 114, у 2006 – 122, у 2007 – 150, у 2008 – 177 пацієнтів (разом 686). При цьому ЦД вперше виявлений: 2004 – 11, у 2005 – 10, у 2006 – 6, у 2007 – 12, у 2008 – 8 пацієнтів (разом 47). Поєднання ЦД 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.

З цих даних видно, що частка померлих пацієнтів, що страждали на ЦД, залишається приблизно на одному рівні 12,1 % – 15,8 % від числа померлих. Що стосується померлих на ЦД 2 типу, то частка таких пацієнтів впродовж 5 років коливалась від 11,9 % до 15,4 % без чіткої закономірності. З таблиці видно, що кількість померлих, що страждали на ЦД та ЖКХ за вказані роки змінювалася в межах від 0,36 % до 1,5 %. При цьому коливання у поширеності поєднаної патології немало чіткої закономірності.

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

Важливим є детальний аналіз автопсій залежно від гендерно-вікового розподілу за роками (табл. 3.2-3.6).

Таблиця 3.2 – Гендерно-віковий розподіл померлих за 2004 рік (n=891)

| К-ть померлих | Стать | | | | Разом | | Вік, років |
|--------------------------------------|-------|-------|----------|------|-------|------|----------------------------|
| | Жінки | | Чоловіки | | п | % | |
| | п | % | п | % | | | |
| К-сть померлих з ЦД | 85 | 65,4 | 45 | 34,6 | 130 | 14,6 | ж. – 15-86 чол. – 24-86 |
| К-сть померлих з ЦД 2 типу | 81 | 65,9 | 42 | 34,1 | 123 | 13,8 | ж. – 15-86 чол. – 24-86 |
| К-сть померлих з ЦД 2 типу і ЖКХ | 8 | 100,0 | – | – | 8 | 0,9 | ж. – 60-85 |
| К-сть померлих з ЦД вперше виявленим | 5 | 45,5 | 6 | 54,5 | 11 | 1,23 | ж. – 56-83 чол. – 44-81 |
| К-сть з ЦД після холецистектомії | 6 | 100,0 | – | – | 6 | 0,67 | ж. – 47-76 |

Як видно з таблиці 3.2, у 2004 році виявлено достовірне переважання померлих жінок з ЦД над чоловіками (65,4 % проти 34,6 %, $p < 0,05$). Така ж перевага виявлена і стосовно ЦД 2 типу. Комбінована патологія встановлена лише у жінок. Вік склав: для жінок – 15-86 років, для чоловіків – 24-86 років.

Таблиця 3.3 – Гендерно-віковий розподіл померлих за 2005 рік (n=894)

| К-ть померлих | Стать | | | | Разом | | Вік, років |
|--------------------------------------|-------|-------|----------|------|-------|------|----------------------------|
| | Жінки | | Чоловіки | | п | % | |
| | п | % | п | % | | | |
| К-сть померлих з ЦД | 76 | 62,8 | 45 | 37,2 | 121 | 14,6 | ж. – 28-92 чол. – 21-80 |
| К-сть померлих з ЦД 2 типу | 71 | 62,3 | 43 | 37,7 | 114 | 13,8 | ж. – 28-92 чол. – 21-80 |
| К-сть померлих з ЦД 2 типу і ЖКХ | 4 | 100,0 | – | – | 4 | 0,9 | ж. – 50-82 |
| К-сть померлих з ЦД вперше виявленим | 7 | 70,0 | 3 | 30,0 | 10 | 1,12 | ж. – 61-78 чол. – 53-57 |
| К-сть з ЦД після холецистектомії | 2 | 100,0 | – | – | 2 | 0,22 | ж. – 52-74 |

Як видно з таблиці 3.3, у 2005 році також виявлено достовірне переважання померлих жінок з ЦД над чоловіками (62,8 % проти 37,2 %, $p < 0,05$). Така ж перевага виявлена і стосовно ЦД 2 типу. Комбінована патологія також була діагностована лише серед жінок. Вік склав: для жінок – 28-92 років, для чоловіків – 21-80 років.

Таблиця 3.4 – Гендерно-віковий розподіл померлих за 2006 рік (n=1024)

| К-ть померлих | Стать | | | | Разом | | Вік, років |
|--------------------------------------|-------|------|----------|------|-------|------|----------------------------|
| | Жінки | | Чоловіки | | | | |
| | п | % | п | % | п | % | |
| К-сть померлих з ЦД | 72 | 58,1 | 52 | 41,9 | 124 | 12,1 | ж. – 35-87 чол. – 23-83 |
| К-сть померлих з ЦД 2 типу | 72 | 59,0 | 50 | 41,0 | 122 | 11,9 | ж. – 35-87 чол. – 23-83 |
| К-сть померлих з ЦД 2 типу і ЖКХ | 12 | 80,0 | 3 | 20,0 | 15 | 1,5 | ж. – 50-83 чол. – 59-74 |
| К-сть померлих з ЦД вперше виявленим | 4 | 66,7 | 2 | 33,3 | 6 | 0,58 | ж. – 35-80 чол. – 60-78 |
| К-сть з ЦД після холецистектомії | 3 | 75,0 | 1 | 25,0 | 4 | 0,39 | ж. – 68-74 чол. – 52 |

Як видно з таблиці 3.4, у 2006 році виявлено достовірне переважання померлих жінок з ЦД над чоловіками (58,1 % проти 41,9 %, $p < 0,05$). Така ж перевага виявлена і стосовно ЦД 2 типу. Комбінована патологія також достовірно переважала серед жінок. Вік склав: для жінок – 35-87 років, для чоловіків – 23-83 років.

Таблиця 3.5 – Гендерно-віковий розподіл померлих за 2007 рік (n=1092)

| К-ть померлих | Стать | | | | Разом | | Вік, років |
|---------------------|-------|------|----------|------|-------|------|----------------------------|
| | Жінки | | Чоловіки | | | | |
| | п | % | п | % | п | % | |
| К-сть померлих з ЦД | 90 | 59,2 | 62 | 40,8 | 152 | 13,9 | ж. – 34-89 чол. – 39-88 |

Продовження таблиці 3.5

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|----|-------|----|------|-----|------|----------------------------|
| К-сть померлих з ЦД 2 типу | 88 | 58,7 | 62 | 41,3 | 150 | 13,7 | ж. – 34-89 чол. – 39-88 |
| К-сть померлих з ЦД 2 типу і ЖКХ | 4 | 100,0 | – | – | 4 | 0,36 | ж. – 42-75 |
| К-сть померлих з ЦД вперше виявленим | 5 | 41,7 | 7 | 58,3 | 12 | 1,09 | ж. – 45-76 чол. – 50-83 |
| К-сть з ЦД після холецистектомії | 4 | 80,0 | 1 | 20,0 | 5 | 0,46 | ж. – 69-80 чол. – 48 |

Як видно з таблиці 3.5, у в 2007 році залишається достовірне переважання померлих жінок з ЦД над чоловіками (59,2 % проти 40,8 %, $p < 0,05$). Така ж перевага виявлена і стосовно типів ЦД. Комбінована патологія достовірно переважала серед жінок. Вік склав: для жінок – 34-89 років, для чоловіків – 39-88 років.

Таблиця 3.6 – Гендерно-віковий розподіл померлих за 2008 рік (n=1143)

| К-ть померлих | Стать | | | | Разом | | Вік, років |
|--------------------------------------|-------|------|----------|------|-------|------|----------------------------|
| | Жінки | | Чоловіки | | | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| К-сть померлих з ЦД | 111 | 61,3 | 70 | 38,7 | 181 | 15,8 | ж. – 31-88 чол. – 28-88 |
| К-сть померлих з ЦД 2 типу | 109 | 61,6 | 68 | 38,4 | 177 | 15,5 | ж. – 31-88 чол. – 28-88 |
| К-сть померлих з ЦД 2 типу і ЖКХ | 9 | 75,0 | 3 | 25,0 | 12 | 1,05 | ж. – 57-83 чол. – 58-77 |
| К-сть померлих з ЦД вперше виявленим | 4 | 50,0 | 4 | 50,0 | 8 | 0,7 | ж. – 46-72 чол. – 45-72 |

Продовження таблиці 3.6

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|------|---|------|---|------|-------------------------|
| К-сть з ЦД після холецистектомії | 3 | 75,0 | 1 | 25,0 | 4 | 0,35 | ж. – 55-77 чол. – 64 |
|-------------------------------------|---|------|---|------|---|------|-------------------------|

Як видно з таблиці 3.6, у 2008 році аналогічно серед померлих на ЦД достовірно переважали жінки (61,3 % проти 38,7 %, $p < 0,05$). Така ж перевага встановлена і серед типів ЦД. Достовірно переважали жінки і серед померлих з поєднанням ЦД як з ЖКХ, так і з холецистектомією. Вік коливався: для жінок – 31-88 років, для чоловіків – 28-88 років.

Отже, серед померлих на ЦД встановлено достовірне переважання жінок над чоловіками. При цьому також виявлено і достовірне переважання поєднання ЦД і ЖКХ серед померлих жінок. Встановлено, що комбінована патологія (ЖКХ і ЦД) частіше виявлялись після 50 років.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані у наступних наукових працях [26] та опробовані на наукових форумах [14].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЖОВЧЕКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

4.1 Особливості клінічної картини жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу

Ураження жовчних шляхів у хворих на ЦД 2 типу може супроводжуватись невираженим больовим синдромом, але часто його не буває зовсім, що створює певні складнощі в діагностиці. У хворих на хронічний холецистит та холелітіаз у поєднанні з ЦД описано підвищення вмісту загального холестеролу, тріацилгліцеролів у сироватці крові та перенасичення жовчі холестеролом. З одного боку, це свідчить про комплексний характер порушень ліпідного обміну при цукровому діабеті, з другого – підкреслює значення порушень ліпідного метаболізму саме у пацієнтів з біліарною патологією [84]. Діагностика початкової (докам'яної) стадії ЖКХ надзвичайно важлива (особливо для пацієнтів з ЦД 2 типу), тому що за адекватного консервативного лікування пацієнта можлива повна елімінація сладжу з порожнини ЖМ, що дозволяє зупинити прогресування ЖКХ та уникнути оперативного втручання.

Отже, згідно літературних даних, діабетична холецистопатія відрізняється мізерною клінічною симптоматикою, супроводжується неспецифічними порушеннями біохімічних показників. За таких обставин актуальним є детальне вивчення особливостей перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на ЦД 2 типу для кращої її діагностики.

Комплексно обстежено 126 пацієнтів з патологією ЖМ (табл.4.1). Верифікація діагнозу ЦД ґрунтувалась на клінічній картині та визначенні вуглеводних показників та рівня HbA1c відповідно до Наказу МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації

медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу». Діагноз хронічний холецистит встановлювався на підставі комплексного клініко-лабораторного, біохімічного та ультразвукового дослідження відповідно до існуючих стандартів надання медичної допомоги (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія». Діагноз ЖКХ констатували за наявності конкрементів у просвіті жовчевого міхура при ехографії.

Таблиця 4.1 – Гендерно-віковий склад пацієнтів з комбінованою патологією

| Показник | n | % |
|---------------------|------------|------|
| Жінки | 88 | 69,8 |
| Чоловіки | 38 | 30,2 |
| Середній вік, років | 61,9 ± 0,9 | |

Як видно з таблиці 4.1, серед обстежених хворих достовірно переважали жінки – 88 (69,8 %) над чоловіками – 38 (30,2 %). Середній вік пацієнтів склав 61,9 ± 0,9 років. Тривалість захворювання на ЖКХ коливалася від 1 до 25 років (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Поділ пацієнтів за тривалістю ЖКХ

| Тривалість хвороби | Чоловіки | | Жінки | | Разом | |
|--------------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Вперше виявлена | 23 | 60,5 | 43 | 48,9 | 66 | 52,4 |
| До 10 років | 10 | 26,3 | 29 | 32,9 | 39 | 30,9 |
| 10-20 років | 5 | 13,2 | 13 | 14,8 | 18 | 14,3 |
| Більше 20 років | - | - | 3 | 3,4 | 3 | 2,4 |
| Разом | 38 | 100,0 | 88 | 100,0 | 126 | 100,0 |

Як видно з таблиці 4.3, за тривалістю ЖКХ пацієнти розподілились наступним чином: вперше виявлена – 66 осіб (43 жінки (48,9 %) та 23 чоловіків (60,5 %)), до 10 років – 39 хворих (29 жінок (32,9 %) та 10 чоловіків (26,3 %)), 10-20 років – 18 хворих (13 жінок (14,8 %) та 5 чоловіків (13,2 %)) та більше 20 років – 3 жінок (3,4 %).

Отже, найбільшу частку (52,4 %) склали пацієнти з вперше виявленою ЖКХ, найменшу – з тривалістю більше 20 років (2,4 %).

Тривалість захворювання на ЦД 2 типу коливалася від 1 до 25 років (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Поділ пацієнтів за тривалістю ЦД 2 типу

| Тривалість хвороби | Чоловіки | | Жінки | | Разом | |
|--------------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Вперше виявлена | 4 | 10,5 | 2 | 2,3 | 6 | 4,8 |
| До 10 років | 19 | 50,0 | 48 | 54,5 | 67 | 53,2 |
| 10-20 років | 11 | 28,9 | 26 | 29,5 | 37 | 29,4 |
| Більше 20 років | 4 | 10,5 | 12 | 13,6 | 16 | 12,7 |
| Разом | 38 | 100,0 | 88 | 100,0 | 126 | 100,0 |

Як представлено у таблиці 4.3, встановлено наступні результати стосовно тривалості ЦД 2 типу: вперше виявлений – 6 осіб (2 жінок (2,3 %) та 4 чоловіків (10,5 %)), до 10 років – 67 хворих (48 жінок (54,5 %) та 19 чоловіків (50,0 %)), 10-20 років – 37 хворих (26 жінок (29,5 %) та 11 чоловіків (28,9 %)) та більше 20 років – 16 осіб (12 жінок (13,6 %) та 4 чоловіків (10,5 %)).

Таким чином, найбільшу частку (53,2 %) склали пацієнти з тривалістю ЦД 2 типу до 10 років, найменшу – з вперше виявленим ЦД (2,4 %).

Оскільки відібрана група пацієнтів мала ознаки надлишкової маси тіла, ми оцінювали показники зросту та ваги. Отже, середній зріст становив $1,66 \pm 0,6$ (м),

середня маса – $81,56 \pm 1,4$ (кг), ІМТ – $29,6 \pm 0,34$ (кг/м²).

Основні скарги хворих на ЦД 2 типу та ЖКХ представлено у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Клінічні прояви з боку органів травлення у пацієнтів основної групи (n=126)

| Клінічні прояви | Чоловіки | | Жінки | | Разом | |
|------------------------------------|----------|------|-------|------|-------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Загальна слабкість | 37 | 97,4 | 83 | 94,3 | 120 | 95,2 |
| Здуття живота | 33 | 86,8 | 69 | 78,4 | 102 | 80,9 |
| Дратівливість | 28 | 73,7 | 64 | 72,7 | 92 | 73,0 |
| Дискомфорт у правому підребер'ї | 26 | 68,4 | 69 | 78,4 | 95 | 75,4 |
| Гіркий присмак у роті | 27 | 71,1 | 65 | 73,9 | 92 | 73,0 |
| Печія | 28 | 73,7 | 56 | 63,6 | 84 | 66,7 |
| Закрепи | 27 | 71,1 | 65 | 73,9 | 92 | 73,0 |
| Нудота | 15 | 39,5 | 42 | 47,7 | 57 | 45,2 |
| Блювота жовчю | 4 | 10,5 | 9 | 10,2 | 13 | 10,3 |
| Відрижка повітрям | 26 | 68,4 | 56 | 63,6 | 82 | 65,0 |
| Печінкові кольки | 2 | 5,2 | 11 | 12,5 | 13 | 10,3 |
| Симпотом Мюсі | 12 | 31,5 | 21 | 23,8 | 33 | 26,1 |
| Симпотом Кера | 20 | 52,6 | 42 | 47,7 | 62 | 49,2 |
| Симпотом Мерфі | 12 | 31,5 | 27 | 30,6 | 39 | 30,9 |
| Підвищена температура тіла | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Як видно з таблиці 4.4, основними скаргами, які виявляли у хворих з

комбінованою патологією, були: загальна слабкість (83 жінки (94,3 %) та 37 чоловіків (97,4 %)), здуття живота (69 жінок (78,4 %) та 33 чоловіків (86,8 %)), дратівливість (64 жінки (72,7 %) та 28 чоловіків (73,7 %)), дискомфорт у правому підребер'ї (69 жінок (78,4 %) та 26 чоловіків (68,4 %)), гіркий присмак у роті (65 жінок (73,9 %) та 27 чоловіків (71,1 %)), печія (56 жінок (63,6 %) та 28 чоловіків (73,7 %)), закрепи (65 жінок (73,9 %) та 27 чоловіків (71,1 %)), нудота (42 жінок (47,7 %) та 15 чоловіків (39,5 %)), блювота жовцю (9 жінок (10,2%) та 4 чоловіків (10,5 %)), застоїв жовчі (29 жінок (32,9 %) та 17 чоловіків (44,7 %)), відрижка повітрям (56 жінок (63,6 %) та 26 чоловіків (68,4 %)), печінкові кольки (11 жінок (12,5 %) і 2 чоловіка (5,2 %)), симптом Мюсі (21 жінок (23,8 %) і 12 чоловіків (31,5 %)), симптом Кера (42 жінки (47,7 %) та 20 чоловіків (52,6 %)), симптом Мерфі (27 жінок (30,6 %) і 12 чоловіків (31,5 %)).

Під час пальпації у 88 пацієнтів (51,8 %) виявлено збільшення печінки на 1,5-2 см. Ознак жовтяниці не знаходили у жодного з обстежених пацієнтів. Під час об'єктивного огляду встановлено позитивні симптоми Мюсі, Кера, Мерфі у 37 (21,8 %), 66 (38,8 %), 41 (24,1 %) пацієнтів відповідно.

Клінічні прояви хвороби у пацієнтів контрольної групи з ЖКХ без ЦД представлені в таблиці 4.5

Таблиця 4.5 – Клінічні прояви з боку органів травлення у пацієнтів контрольної групи (n=31)

| Клінічні прояви | Чоловіки | | Жінки | | Разом | |
|---------------------------------|----------|------|-------|------|-------|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Загальна слабкість | 7 | 100 | 21 | 87,5 | 28 | 90,32 |
| Здуття живота | 7 | 100 | 24 | 100 | 31 | 100 |
| Дратівливість | 1 | 14,3 | 5 | 20,8 | 6 | 19,3 |
| Дискомфорт у правому підребер'ї | 7 | 100 | 24 | 100 | 31 | 100 |
| Гіркий присмак у роті | 7 | 100 | 22 | 91,6 | 29 | 93,5 |
| Печія | 5 | 71,4 | 9 | 37,5 | 14 | 45,1 |

Продовження таблиці 4.5

| | | | | | | |
|----------------------------|---|------|----|------|----|------|
| Закрепи | 1 | 14,3 | 3 | 12,5 | 4 | 12,9 |
| Нудота | 7 | 100 | 24 | 100 | 31 | 100 |
| Блювота жовчю | 6 | 85,7 | 21 | 87,5 | 27 | 87,1 |
| Відрижка повітрям | 5 | 71,4 | 15 | 62,5 | 20 | 64,5 |
| Печінкові кольки | 4 | 57,1 | 14 | 58,3 | 18 | 58,1 |
| Симптом Мюсі | 3 | 42,9 | 15 | 62,5 | 18 | 58,1 |
| Симптом Кера | 3 | 42,9 | 14 | 58,3 | 17 | 54,8 |
| Симптом Мерфі | 2 | 28,6 | 6 | 25,0 | 8 | 25,8 |
| Підвищена температура тіла | 4 | 57,1 | 4 | 16,6 | 8 | 25,8 |

Як видно з таблиці 4.5, основними скаргами, які виявляли у хворих з комбінованою патологією, були: загальна слабкість (21 жінка (87,5 %) та 7 чоловіків (100 %)), здуття живота (24 жінки (100 %) та 7 чоловіків (100 %)), дратівливість (5 жінок (20,8 %) та 1 чоловік (14,3 %)), дискомфорт у правому підребер'ї (24 жінки (100 %) та 7 чоловіків (100 %)), гіркий присмак у роті (22 жінки (91,6 %) та 7 чоловіків (100 %)), печія (9 жінок (37,5 %) та 5 чоловіків (71,4 %)), закрепки (3 жінки (12,5 %) та 1 чоловік (14,3 %)), нудота (24 жінки (100 %) та 7 чоловіків (100 %)), блювота жовчю (21 жінка (87,5 %) та 6 чоловіків (85,7 %)), застій жовчі (17 жінок (70,8 %) та 3 чоловіка (70,9 %)), відрижка повітрям (15 жінок (62,5 %) та 5 чоловіків (71,4 %)), печінкові кольки (14 жінок (58,3 %) і 4 чоловіка (57,1 %)), симптом Мюсі (15 жінок (62,5 %) і 3 чоловіки (42,9 %)), симптом Кера (14 жінок (58,3 %) та 3 чоловіки (42,9 %)), симптом Мерфі (6 жінок (25,0 %) і 2 чоловіка (28,6 %)), підвищення температури тіла (4 жінки (16,6 %) і 4 чоловіка (57,1 %)).

Оцінка рівня статистичної значимості симптомів пацієнтів основної та контрольної групи наведена в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 – Рівень статистичної значимості (χ^2 Пірсона) симптомів пацієнтів основної та контрольної груп пацієнтів

| Клінічні прояви | Разом (основна група) n=126 | | Разом (контрольна група) n=31 | | χ^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** |
| Застій жовчі | 46 | 36,5 | 20 | 64,5 | 8,010** |
| 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 4.6, ми можемо стверджувати, що статистично незначимими є різниця по кількості хворих з загальною слабкістю, відрижкою повітрям, Симптомом Кера та сиптомом Мерфі. Решта клінічних проявів є

статистично значимі, тобто підтверджують нульову гіпотезу (залежність клінічних проявів від наявності ЦД).

Ймовірно, скарги, характерні для ЖКХ, маскуються на фоні основного захворювання – цукрового діабету. У пацієнтів контрольної групи хворих на ЖКХ без ЦД симптоматика ЖКХ є стандартною. Помітно істотне збільшення скарг на нудоту, блювоту жовчю, застій жовчі, печінкові кольки у хворих на ЖКХ без ЦД, симптом Мюсі серед них виявлено у 58,1 % хворих контрольної групи проти 26,1 % хворих основної групи. Симптоми Кера та Мерфі неістотно відрізняються. У хворих на ЖКХ та ЦД 2 типу переважали скарги на закрепи, дратівливість, печію. Підвищення температури тіла не діагностувалося у хворих основної групи.

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

Ультрасонографію внутрішніх органів проводили натще. Особливу увагу звертали на розміри часток печінки, розміри жовчевого міхура, наявність конкрементів, сладжу. Результати ехосонографії печінки та жовчевого міхура представлені у таблиці 4.7.

Таблиця 4.7 – Дані ехосонографії печінки та жовчевого міхура пацієнтів основної групи

| Ультразвукові критерії | n | % |
|---|----|------|
| Збільшення розмірів печінки | 88 | 51,8 |
| Конкременти жовчевого міхура | 82 | 48,2 |
| Біліарний сладж | 56 | 32,9 |
| Ущільнення стінок жовчевого міхура | 35 | 20,6 |
| Збільшення жовчевого міхура | 27 | 15,9 |
| Розширений холедох | 2 | 1,2 |
| Розширення внутрішньопечінкової жовчної протоки | 2 | 1,2 |

Як видно з таблиці 4.7, за даними ультрасонографії гепатомегалію констатовано у 88 (51,8 %) пацієнтів. Збільшення розмірів жовчевого міхура виявлено лише у 27 (15,9 %) хворих. Однак, практично у кожного другого пацієнта з ЦД 2 типу діагностовано наявність конкрементів у жовчевому міхурі, а у кожного третього хворого – біліарний сладж.

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 жовчевому міхурі, а у 21 хворого (67,7 %) – біліарний сладж.

Таблиця 4.8 – Дані ехосонографії печінки та жовчевого міхура у пацієнтів контрольної групи

| Ультразвукові критерії | n | % |
|---|----|------|
| Збільшення розмірів печінки | 9 | 29 |
| Конкременти жовчевого міхура | 31 | 100 |
| Біліарний сладж | 21 | 67,7 |
| Ущільнення стінок жовчевого міхура | 23 | 74,2 |
| Збільшення жовчевого міхура | 13 | 41,9 |
| Розширений холедох | 3 | 9,68 |
| Розширення внутрішньопечінкової жовчної протоки | 2 | 6,45 |

Для проведення біохімічних досліджень усім пацієнтам контрольної групи вранці натще, не раніше ніж через 12 год після останнього прийому їжі набирали 5 мл венозної крові. Визначали показники HbA1c, ліпідного спектру крові, а також печінкові трансамінази, рівні білірубину, С-пептиду. Результати представлені у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9 – Результати біохімічних досліджень крові пацієнтів основної групи з коморбідною патологією

| Показники | (M ± m) |
|---------------------------------------|-------------|
| Глікозильований гемоглобін, % | 9,25 ± 0,2 |
| С-пептид, пмоль/л | 3,23 ± 0,2 |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 5,97 ± 0,5 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 2,4 ± 0,12 |
| Ліпопротеїди низької густини, ммоль/л | 2,96 ± 0,12 |
| Ліпопротеїди високої густини, ммоль/л | 1,09 ± 0,05 |
| АЛТ, ммоль/(год×л) | 0,36 ± 0,03 |
| АСТ, ммоль/(год×л) | 0,32 ± 0,02 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 14,06 ± 0,8 |

Як видно з таблиці 4.9, середній рівень HbA1c 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, ЛПНГ – $2,96 \pm 0,12$ ммоль/л, ЛПВГ – $1,09 \pm 0,05$ ммоль/л. Встановлено незначне підвищення концентрації загального холестерину. Рівні печінкових трансаміназ та загального білірубіну були в межах норми.

Результати біохімічних досліджень крові пацієнтів контрольної групи (хворих на ЖКХ) наведені у таблиці 4.10.

Таблиця 4.10 – Результати біохімічних досліджень крові контрольної групи пацієнтів з ЖКХ

| Показники | (M ± m) |
|-------------------------------|-------------|
| Загальний холестерин, ммоль/л | 5,89 ± 0,19 |
| Загальні ліпіди, г/л | 70,4 ± 0,78 |
| Тимолова проба, од | 4,85 ± 0,44 |
| АЛТ, ммоль/(год×л) | 0,71 ± 0,15 |

Продовження таблиці 4.10

| | |
|-------------------------------|-------------|
| АСТ, ммоль/(год×л) | 0,76 ± 0,10 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 18,2 ± 3,88 |

У хворих на ЖКХ виявлено збільшення відносно норми показників АЛТ ($0,71 \pm 0,15$ ммоль/(год×л)) та АСТ ($0,76 \pm 0,10$ ммоль/(год×л)).

Таким чином, 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. Відсутні також характерні лабораторні ознаки для ЖКХ. Лише за допомогою ультразвукового обстеження вдалося виявити патологічні зміни ЖМ (конкременти) у хворих на ЦД 2 типу. Однак, за допомогою цього методу не можна діагностувати найбільш ранні зміни жовчевого міхура.

Перспективним залишається розробка ефективних доступних методик ранньої діагностики змін жовчевого міхура у хворих на ЦД 2 типу.

4.2 Функціональний стан жовчевого міхура у хворих на цукровий діабет 2 типу

Доведена роль ЦД як фактора ризику розвитку ЖКХ. Згідно літературних джерел, у хворих на ЦД частота виявлення каменів у жовчевому міхурі є в 2 рази вищою, ніж у загальній популяції [24, 37]. Саме тривале перебування жовчі у ЖМ, особливо за наявності його гіпокінетичної дисфункції, супроводжується модифікацією фізико-хімічних властивостей жовчі та формуванням біліарного складу [39]. Зниження скоротливої активності ЖМ, яке змінює ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот, здатне не лише посилювати морфологічні та функціональні порушення травного каналу і печінки у хворих на ЦД, але й приховувати небезпеку підвищеного ризику розвитку ЖКХ. Однією з головних причин цього вважають діабетичну автономну нейропатію, при якій спостерігається

зменшення скоротливої активності жовчевого міхура, аж до холецистопарезу, що призводить до застою жовчі, підвищеного формування на цьому тлі холестеролових кристалів, утворення та подальшого росту каменів [49].

Запропоновані останнім часом препарати, які підсилюють скоротливу активність жовчевого міхура, відносяться лише до симптоматичних засобів. Таким чином, відсутність ефективних патогенетичних важелів впливу на моторну функцію жовчевого міхура спонукає до продовження їх пошуку.

Проаналізовано функціональний стан жовчевого міхура у хворих на ЦД 2 типу за допомогою ультразвукового обстеження. Для цього комплексно обстежено 51 хворий на ЦД 2 типу віком від 45 до 75 років. Для контролю використовували результати обстежень 10 добровольців, у яких відсутня патологія жовчних шляхів та підшлункової залози.

Трансабдомінальну ехографію (УЗД) проводили на ультразвуковому сканері натще ранком, не раніше ніж через 8-12 годин після останнього прийому їжі. Порушення спорожнення жовчевого міхура визначали під час динамічної ехографії біліарної системи протягом 1 години після проби з ентеральним холекінетиком (20,0 г сорбіту, розчиненого в 100 мл води).

Серед хворих на ЦД 2 типу виявлено 35 пацієнтів з класичним симптомним варіантом клінічної маніфестації – симптомокомплексом рецидивуючого болю і/або дискомфорту в правому верхньому квадранті живота різного рівня інтенсивності та тривалості в поєднанні з диспепсичною симптоматикою. Саме наявність ЦД 2 типу впливала на симптоматику дискінезії жовчевого міхура – типовим був безбольовий перебіг захворювання. Згідно літературних повідомлень, це може бути обумовленим супутньою вегетативною нейропатією із ураженням сенсорних закінчень вегетативних нервів, що збіднює характер суб'єктивних відчуттів [37].

Ехоскопічно у хворих на ЦД 2 типу виявляли незначне збільшення печінки, структура якої була грубозернистою і гіпоехогенною по нижньому краю – як ознаки жирового гепатозу. Підшлункова залоза була незміненою. Оглядова ехосонографія жовчевого міхура дозволила виявити ознаки холестерозу жовчевого міхура, а саме – потовщення його стінки. Результати динамічної холецистосонографії дозволили

оцінити стан моторно-евакуаторної функції жовчевого міхура і жовчевивідних шляхів (рис. 4.1).

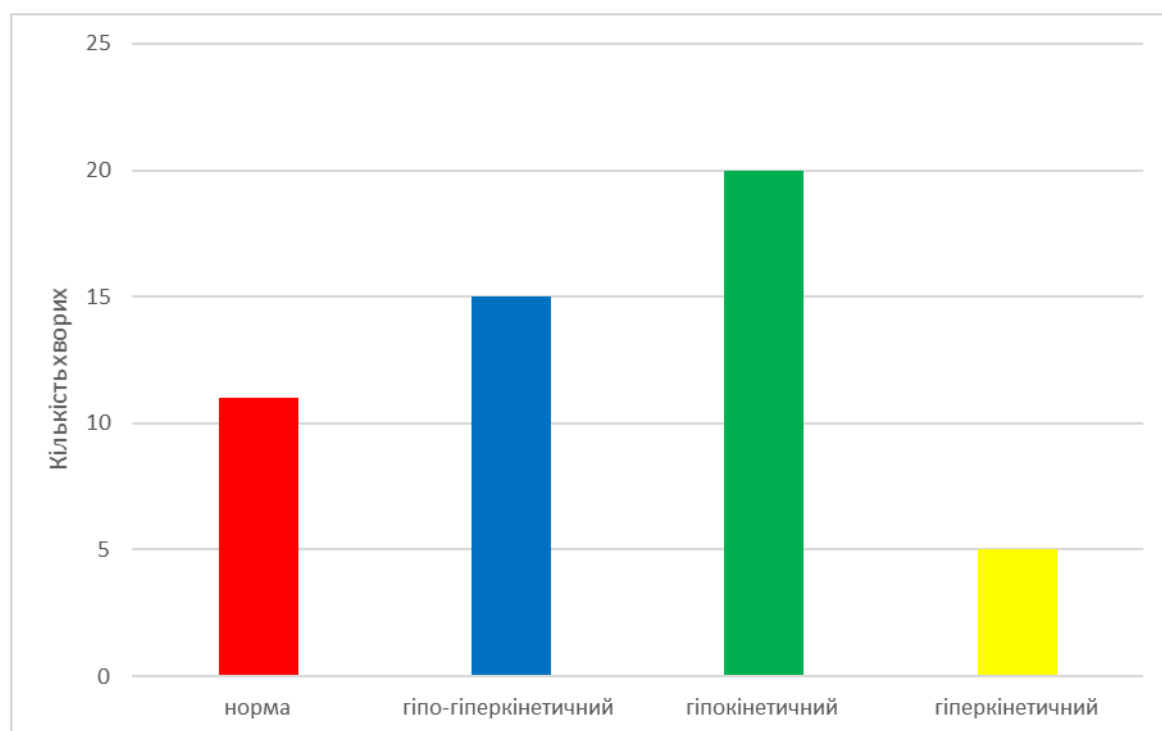


Рисунок 4.1 – Стан моторно-евакуаторної функції жовчевого міхура і жовчевивідних шляхів у хворих на цукровий діабет 2 типу

Як видно з рисунку 4.1, встановлені наступні 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 може бути чинником ризику розвитку холелітіазу. Ураження жовчевого міхура представляє собою єдиний процес, де послідовно виникають взаємопов'язані фази: дискінезія, хронічний холецистит, ЖКХ. Доведено позитивну кореляцію між вираженістю гіпокінезії жовчевого міхура та збільшенням індексу літогенності. Розвиток холестерозу жовчевого міхура значно збільшує ризик формування ЖКХ. Збереження достатньої скоротливої активності жовчевого міхура навіть у пацієнтів з високим індексом літогенності жовчі здійснює протективну дію – камені не утворюються [37].

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.

Клінічний випадок 1.

Пацієнтка С.Г., 66 років. Хворіє на жовчекам'яну хворобу більше 10 років, на цукровий діабет – 13 років. Приймає метформін (міофор 850 мг 1 раз в день) 1 рік, гліклазид (діабетон MR – 1 таб натще), 3 роки. Дієти не дотримується. Шкідливих звичок немає. Поступила зі скаргами: дискомфорт в правому підребер'ї, біль у правому верхньому квадраті живота, іррадіація болі в праву лопатку, крижі, гіркий присмак у роті (зранку), печія, відрижка повітрям, вздуття живота, закрепи, загальна слабкість, дратівливість, посилення болю після погрішностей у дієті та фізичного навантаження, спрага, сухість у роті, часте сечовипускання, коливання артеріального тиску, гіперемія обличчя, відчуття нестачі повітря, швидка втомлюваність, погіршення пам'яті, зниження уваги, зниження працездатності, головокружіння.

Спадковий анамнез не обтяжений. Венеричні та психічні захворювання у себе та родичів заперечує.

Об'єктивне обстеження. Загальний стан хворої середньої тяжкості, хвора активна, орієнтується в часі та просторі, контактна. Антропометричні дані: зріст – 167 см; маса – 93 кг, ІМТ – 33,3 кг/м²; обвід талії – 121 см, обвід стегна – 93 см. Абдомінальний тип ожиріння.

Результати обстежень. ЗАК: Нв – 135 г/л; Le – 5,8*10⁹/л; палички – 2 %; сегменти – 5,7 %; еозинофіли – 1 %; лімфоцити – 37 %; моноцити – 3 %; ШОЕ – 32 мм/год.

ЗАС: колір прозорий; реакція кисла; білок – не виявлено; лейкоцити 1-2 в п. з. Цукор в крові: 7:00 – 8,0; 13:00 – 5,9; 18:00 – 5,5; 21:00 – 6,2 ммоль/л. Цукор в сечі відсутній.

БАК: білірубін – 14,4 мкмоль/л; АЛТ – 0,67 мкмоль/г; сечова кислота – 4,6 мкмоль/л; тимолова проба – 5,38 од; загальні ліпіди – 75 г/л; В-ліпопротеїди – 59 од; загальний холестерин – 3,43 ммоль/л; ЛПВЩ – 1,2 ммоль/л ; ЛПДНЩ – 0,92 ммоль/л; ЛПНЩ – 1,31 ммоль/л; тригліцериди – 2,39 ммоль/л; КА – 1,86; С-пептид – 2,6 пмоль/л; HbA1c – 7,68 %; ТТГ – 4,4 мкМЕ/мл.

УЗД внутрішніх органів (рис. 4.2-4.4). Печінка – дещо побільшена обома

частками, контури чіткі, рівні. Ехогенність паренхіми підвищена, структура грубозерниста. Ворітня вена не розширена, діаметр 10 мм. Вогнещевих утворів не виявлено. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені. Жовчевий міхур: розмір - 80,3 x 24,3мм, форма грушевидна. Стінки уцільнені, не потовщені, товщиною до 2,5 мм. Просвіт негомогенний, за рахунок множинних, які виповнюють 50 % просвіту, гіперехогених, з чіткою акустичною тінню, флотуючих структур розміром до 8 мм. Об'ємні утвори не виявлені. Підшлункова залоза – контур чіткий, рівний, незначно потовщена на всьому протязі. Структура однорідна, ехогенність підвищена. Без об'ємних утворів. Вірсунгова протока не розширена. Селезінка – не побільшена, гомогенна, без об'ємних утворів. Нирки – розміщені типово, середніх розмірів. Контури чіткі, з нерівностями. Відношення паранхіми до пієловаскулярного комплексу в межах норми. Кортико-медулярна диференціація виражена задовільно. Вивідна система не розширена. Висновок: УЗ – ознаки жирової дистрофії печінки, хронічного калькульозного холециститу.

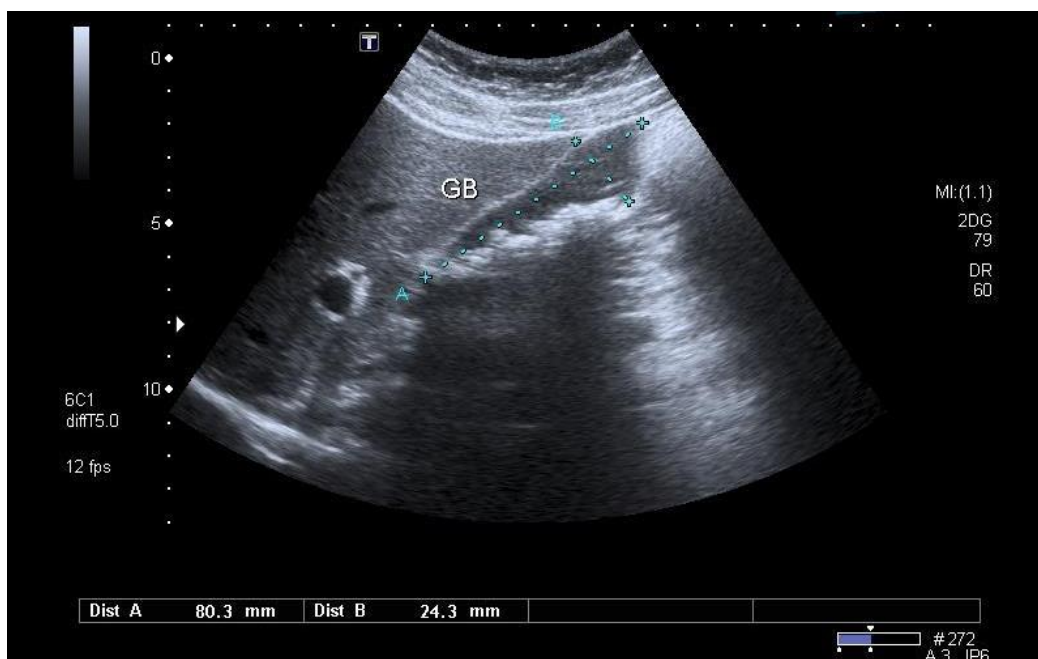


Рисунок 4.2 – Ультрасонографічні ознаки жовчевого міхура хворої С. Г.

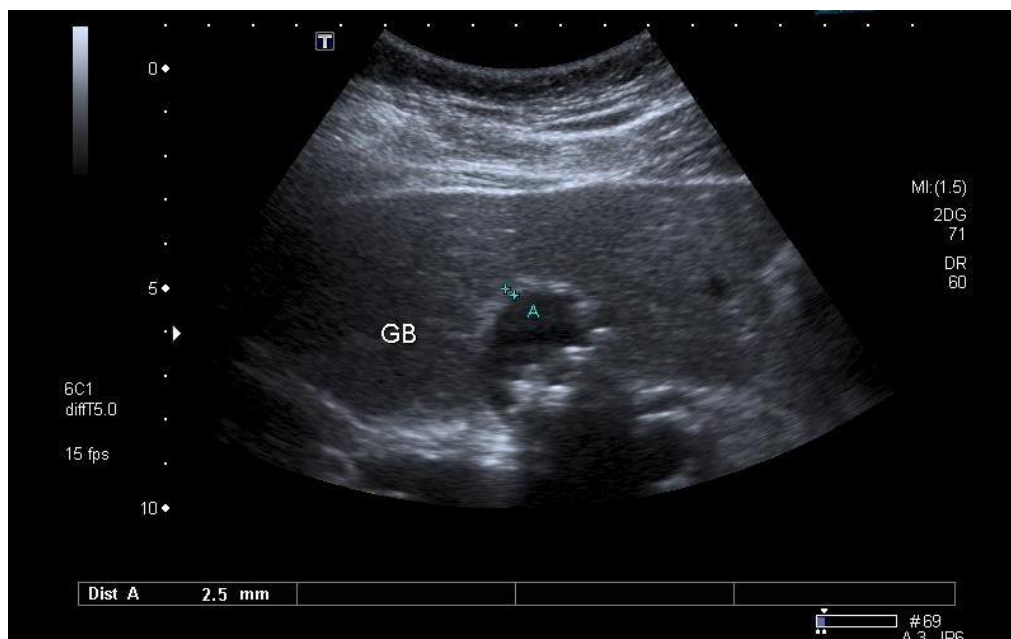


Рисунок 4.3 – Ультрасонографічні ознаки жовчного міхура хворої С. Г.

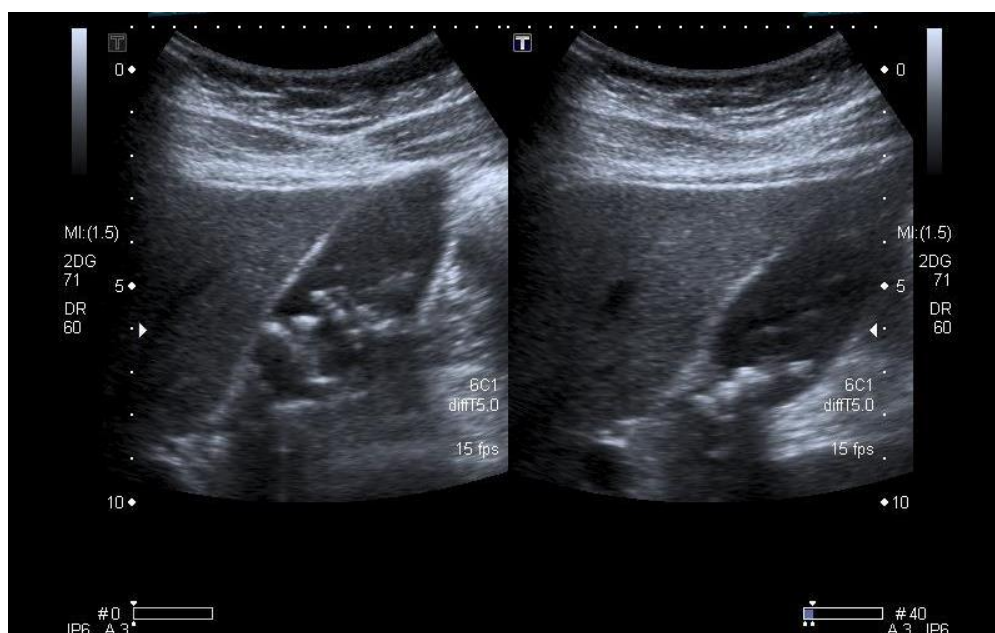


Рисунок 4.4 – Ультрасонографічні ознаки жовчного міхура хворої С. Г.

УЗД картина щитоподібної залози – автоімунний тиреоїдит.

Заключення ЕхоКГ: рубцеві зміни по задній стінці лівого шлуночка. Ознаки гіпертензивного серця. Кальциноз мітральних стулок.

Отже, враховуючи скарги, дані об'єктивного обстеження, результати лабораторних та інструментальних обстежень, хворій було поставлено наступний діагноз: Цукровий діабет 2 типу, середньої важкості, стадія декомпенсації.

Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок 2-го ступеня. Діабетична полінейропатія 2-3 ступеня. Діабетична ретинопатія. Діабетична нефропатія. ІХС. Постінфарктний та атеросклеротичний кардіосклероз. СН II-Б ст. Гіпертонічна хвороба III ст, ст. 3, ризик дуже високий. Жовчекам'яна хвороба. Хронічний калькульозний холецистит. Автоімунний тиреоїдит.

Клінічний випадок 2.

Пацієнт О.Ю., 68 років. Хворіє на ЦД 2 типу з 2006 р. Приймає глімеперид (амарил 4 мг) натще, метформін (сіофор 500) 2 рази в день. Дієти не дотримується. Шкідливих звичок немає. Поступив зі скаргами: дискомфорт в правому підребер'ї, гіркий присмак у роті зранку, печія, відрижка повітрям, вздуття живота, нудота, закрепи, загальна слабкість, дратівливість, посилення болю після погрішностей у дієті та фізичного навантаження, спрага, сухість у роті, часте сечовипускання, коливання тиску, швидка втомлюваність, погіршення пам'яті, зниження уваги, зниження працездатності, головокружіння, дратівливість.

Спадковий анамнез не обтяжений. Венеричні та психічні захворювання у себе та родичів заперечує.

Об'єктивне обстеження. Загальний стан хворого середньої тяжкості, хворий активний, орієнтується в часі та просторі, контактний. Антропометричні дані: зріст – 172 см; маса – 80 кг; ІМТ – 27 кг/м².

Результати обстежень. ЗАК: Нв – 108 г/л; Le – $8,1 \cdot 10^9$ /л; еритроцити – 5,77 %; тромбоцити – $346 \cdot 10^9$ /л; лімфоцити – 24,6 %; моноцити – 7,8 %; ШОЕ – 28 мм/год. ЗАС: питома вага – 1008; реакція кисла; лейкоцити 1-3 в п. з. Цукор в крові: 7:00 – 18,4; 13:00 – 18; 18:00 – 12,2; 21:00 – 17,8; 03:00 – 14,2 ммоль/л. Цукор в сечі 1,5 %. БАК: АСТ – 0,221 мкмоль/г; АЛТ – 0,129 мкмоль/г; креатенін – 125,4 мкмоль/л; сечова кислота – 77 мкмоль/л; тимолова проба – 1,5 од; загальні ліпіди – 4,32 г/л; В-ліпопротеїди – 56 од; тригліцериди – 0,97 мм/л; НbА1с – 14,3 %; С-пептиди – 0,36 пмоль/л.

УЗД внутрішніх органів (рис. 4.5 – 4.7). Печінка – збільшена обома частками, контури нерівні. Ехогенність паренхіми підвищена, структура грубозерниста. В правій частці множинні гіпоехогенні утвори. Жовчевий міхур: розмір 93,0 x 34,7мм.

Форма грушевидна; Стінки не ущільнені, не потовщені, товщиною до 1 мм. Просвіт негомогенний, містить застійну жовч в ділянці дна (що повільно зміщується при зміні положення тіла). Підшлункова залоза – контур чіткий, рівний, незначно потовщена на всьому протязі. Структура однорідна, дрібнозерниста, ехогенність підвищена. Без об'ємних утворів. Селезінка – не побільшена, гомогенна. Без об'ємних утворів. Нирки – розміщені типово, середніх розмірів. Контури чіткі, з нерівностями. Відношення паранхіми до пієловаскулярного комплексу в межах норми. Кортико-медулярна диференціація виражена задовільно. Вивідна система не розширена.

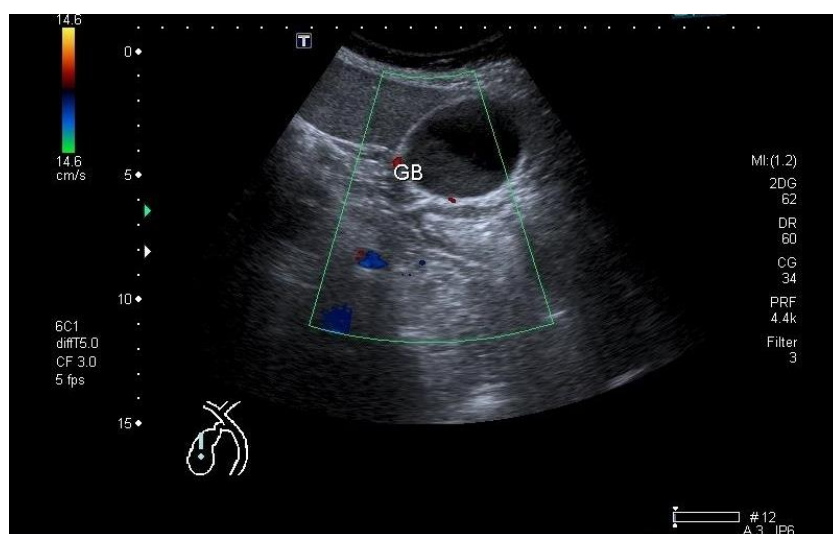


Рисунок 4.5. – Ультрасонографічні ознаки хворого О. Ю.

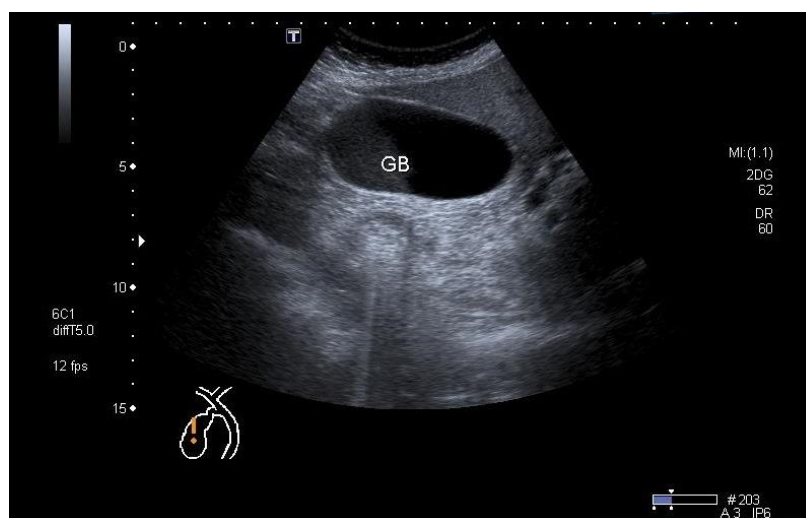


Рисунок 4.6. – Ультрасонографічні ознаки хворого О. Ю.

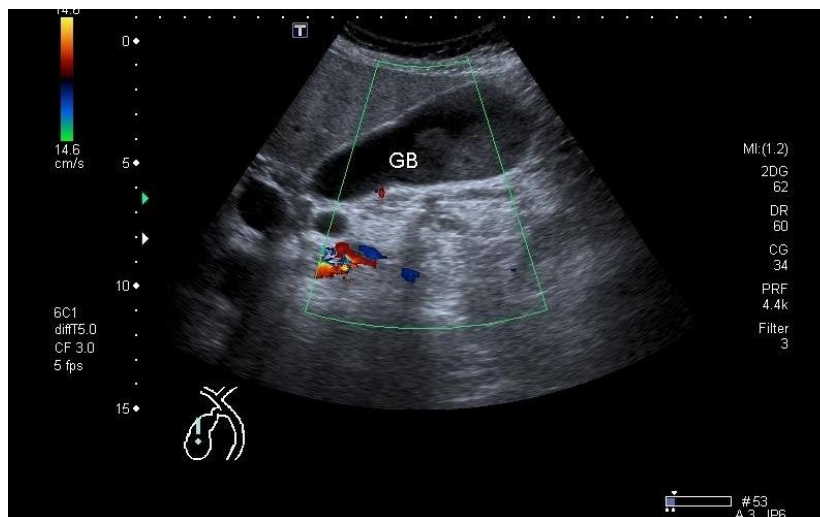


Рисунок 4.7. – Ультрасонографічні ознаки хворого О. Ю.

Патологогістологічне дослідження: У препараті виявляється стінка жовчного міхура. В слизовій оболонці виявляється щільна лімфогістіоплазмоцитарна інфільтрація, присутні ознаки аденоміозу. У м'язовій оболонці виявляється вогнищева помірна лімфогістіоплазмоцитарна інфільтрація з домішкою поодиноких еозинофілів. Такі зміни відповідають хронічному неактивному холецистититу.

УЗД-картина щитоподібної залози – вузловий зоб.

Таким чином, враховуючи скарги, дані об'єктивного обстеження, результати лабораторних та інструментальних обстежень, хворій було поставлено наступний діагноз: Цукровий діабет 2 типу, вторинноінсулінозалежний, середньої важкості, стадія декомпенсації. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок 2-го ступеня. Діабетична полінейропатія 3 ступеня. Діабетична ретинопатія. Діабетична нефропатія. Дисциркуляторна енцефалопатія 2-3 ст. ІХС. Дифузний кардіосклероз. СН II-А ст. Гіпертонічна хвороба II ст, ст. 2, ризик дуже високий. Вузловий зоб.

4.3 Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на цукровий діабет 2 типу з біліарною патологією

У здорових людей прийом їжі викликає спорожнення жовчного міхура на 75% вихідного об'єму і більше під впливом холецистокініну з участю нервових механізмів

(центральний і місцевий гастродуоденальні рефлексії), які реалізуються через холінергічні нерви. Доведена кореляція між концентрацією холецистокініну в плазмі крові й об'ємом жовчевого міхура. Встановлена лінійна залежність між стимуляцією рівня холецистокініну і швидкістю виділення міхурової жовчі [52]. Зміни сироваткової концентрації холецистокініну в сироватці крові можуть бути важливими причинами дисфункції сфінктера Одді і відігравати важливу роль у формуванні конкрементів жовчевого міхура [182].

Літературні повідомлення про концентрацію холецистокініну в сироватці крові при біліарній патології і про взаємозв'язок секреції холецистокініну і моторики жовчевого міхура і сфінктера Одді у пацієнтів з біліарною патологією мають неповний характер і певною мірою суперечать одні одному. Так, за одними даними, рівень холецистокініну в сироватці крові у пацієнтів з холелітіазом є значно вищим за контроль, а після холецистектомії рівні цього гормону знижуються. Згідно даних інших дослідників, у пацієнтів з холецистолітіазом і нормальною евакуаторною здатністю жовчевого міхура виявлено зниження стимульованої секреції холецистокініну. У хворих з холецистолітіазом навіть при нормальній стимульованій секреції холецистокініну моторика жовчевого міхура була зниженою [52]. Тому важливо проаналізувати рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу з біліарною патологією.

Комплексно обстежено 25 хворих на ЦД 2 типу, з них 18 осіб – із захворюваннями жовчовивідних шляхів (12 чоловіків і 6 жінок, віком від 45 до 75 років). Для контролю використовували результати обстежень 10 добровольців, у яких відсутня патологія жовчних шляхів та підшлункової залози. Діагноз «дисфункція жовчевого міхура» ґрунтувався на діагностичних критеріях функціональних розладів жовчевого міхура і сфінктера Одді (Рим-III, 2006) [13].

Діагноз «хронічний холецистит» верифікували на основі клінічних даних, характерних змін стінки жовчевого міхура за даними ехографії (товщина стінки більше 3 мм, ущільнення і деформація стінки). Діагноз «жовчекам'яна хвороба» за даними ехографії встановлювали за наявності конкрементів або сладжу у просвіті жовчевого міхура.

Трансабдомінальну ехографію (УЗД) проводили на ультразвуковому сканері натще ранком, не раніше ніж через 8-12 годин після останнього прийому їжі. Порушення спорожнення жовчевого міхура визначали під час динамічної ехографії біліарної системи протягом 1 години після проби з ентеральним холекінетиком (20,0 г сорбіту, розчиненого в 100 мл води).

Концентрацію холецистокінін-октапептиду досліджували методом радіоімунологічного аналізу. Для визначення базальної концентрації холецистокініну в сироватці крові забір аналізу 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.

Серед 18 пацієнтів з ЦД 2 типу та біліарною патологією виявлено класичний симптомний варіант клінічної маніфестації – симптомокомплекс рецидивуючого болю і/або дискомфорту в правому верхньому квадранті живота різного рівня інтенсивності та тривалості в поєднанні з диспепсичною симптоматикою.

Під час холекінетичної проби з сорбітом до моменту максимального скорочення жовчевого міхура (у 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 (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – 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 жовчовивідних 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.

На рівень секреції холецистокініну і характеристики біліарної дисфункції безпосередньо може впливати патологія органів панкреатодуоденальної зони і стан шлунка (швидкість евакуації його вмісту, кислотність шлункового соку), стан верхніх відділів тонкої кишки і самого жовчевого міхура [51]. Саме одним із найбільш тяжких порушень моторики шлунка при ЦД є діабетичний гастропарез. Приблизно 5-12 % пацієнтів із ЦД мають клінічні симптоми, характерні для гастропарезу [12].

Таким чином, встановлені збільшені рівні базального і холецистокініну після стимуляції у хворих на ЦД 2 типу з захворюваннями жовчних шляхів є недостатньо вивченим явищем. Однак, можна припустити, що для таких пацієнтів високий рівень холецистокініну є патогномонічним, тому може бути важливим для діагностики та моніторингу перебігу біліарної патології у хворих на ЦД.

Актуальним є продовження вивчення впливу холецистокініну на гормонопродукцію підшлункової залози та моторику жовчевого міхура при патології і пошук медикаментозних середників для блокування даного гормону з метою покращення лікування хворих на цукровий діабет 2 типу з біліарною патологією.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані у наступних наукових працях [7, 27, 28, 31] та опробовані на наукових форумах [15, 33].

РОЗДІЛ 5

МІКРОФЛОРА КИШКОВОГО КАНАЛУ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ, ПОЄДНАНОМУ З ЖОВЧЕВО-КАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

5.1 Мікрофлора травного тракту при поєднанні жовчекам'яної хвороби і цукрового діабету 2 типу

Згідно сучасних поглядів, мікрофлора травного тракту є потужним регулятором фізіологічних процесів усього організму [143]. Аналіз досліджень останніх років, які стосуються ролі кишкової мікрофлори в розвитку ЦД 2 типу, опубліковані в ряді оглядових робіт [90, 141, 152]. Ці дослідження вказують на конкретні механізми впливу кишкової мікрофлори на розвиток ЦД 2 типу.

Формування жовчних каменів – тривалий патологічний процес, на який зазвичай впливає одразу кілька факторів. Більшість літературних повідомлень вказують на те, що первинним патофізіологічним дефектом у виникненні холестеринових каменів є порушення метаболізму та секреції холестерину, а також жовчних кислот. Однак дедалі більше з'являється інформації про те, що бактерії травного тракту можуть регулювати метаболізм жовчних кислот, змінюючи їх кількість та склад [56].

Власне транслокація кишкових бактерій до інших органів відбувається за допомогою макрофагів. Також можлива пряма бактеріальна транслокація крізь слизову оболонку – інтер- і трансцелюлярно. Найсприятливішим до інфікування є орган з морфологічними та функціональними порушеннями (наприклад, жовчевий міхур з дискінезією та хронічним запаленням). Однак збільшення кількості бактерій у просвіті кишки не завжди означає посилення бактеріальної транслокації. Більше значення мають стан імунної системи та моторика кишечника [56].

У дослідженнях [92] показано, що мікрофлора кишкового каналу сприяє підвищенню синтезу глюкагоноподібних пептидів, що у свою чергу веде до

підвищення рівня глюкози в крові. Дослідження мікрофлори кишкового каналу в осіб з ЦД 2 типу показало розвиток дисбактеріозу, збільшення кількості умовно-патогенних видів бактерій [152]. Таким чином, можливий важливий вплив кишкової мікрофлори на цукровий діабет. Тому на сьогодні є актуальним аналіз мікрофлори кишечника для вивчення патофізіологічних особливостей поєднання ЖКХ і ЦД.

Проаналізовано результати спостережень за 39 хворими, у яких діагностовано ЦД 2 типу, поєднаний з ЖКХ (табл.5.1).

Таблиця 5.1 – Гендерно-віковий розподіл пацієнтів основної групи

| Вік, роки | Стать | | | | Разом | |
|-----------|--------------|-------|-----------------|-------|-------|-------|
| | Жінки (n=25) | | Чоловіки (n=14) | | | |
| | n | % | n | % | n | % |
| 30-44 | – | – | 2 | 14,3 | 2 | 5,1 |
| 45-59 | 10 | 40,0 | 7 | 50,0 | 17 | 43,6 |
| 60-74 | 11 | 44,0 | 5 | 35,7 | 16 | 41,0 |
| 75-81 | 4 | 16,0 | – | – | 4 | 10,3 |
| Всього | 25 | 100,0 | 14 | 100,0 | 39 | 100,0 |

Як видно з таблиці 5.1, жінок було 25 (64,1 %) осіб, чоловіків – 14 (35,9 %). Віковий склад пацієнтів був наступним: 30-44 років – 2 осіб (5,1 %), 45-59 років – 17 осіб (43,6 %); 60-74 років – 16 осіб (41,0 %); 75-81 років – 4 осіб (10,3 %). Контрольну групу склали 10 осіб, які за гендерним та віковим розподілом відповідали групі спостереження, але з нормальним рівнем цукру в крові і не страждали на ЦД.

При дослідженні кишкової мікрофлори у пацієнтів основної групи у 87,2 % обстежених виявлено зміни мікробіоценозу. При цьому виявлялись види бактерій, які відносились до умовно-патогенних або мали ознаки вірулентності. Від одного пацієнта 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.

Видовий склад умовно-патогенних мікроорганізмів наведено у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Видовий склад умовно-патогенної мікрофлори травного тракту в хворих основної групи (з поєднанням ЦД 2 типу та ЖКХ)

| № | Види | Кількість, n | % щодо всіх обстежених |
|---|--|--------------|------------------------|
| 1 | <i>Enterobacter cloacae</i> | 8 | 20,5 |
| 2 | <i>Enterobacter aerogenes</i> | 15 | 38,5 |
| 3 | <i>Citrobacter freundii</i> | 3 | 7,7 |
| 4 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2 | 5,1 |
| 5 | <i>S. aureus</i> | 15 | 38,5 |
| 6 | Гемолітичні ентеробактерії | 4 | 10,2 |
| 7 | Кишкові палички зі зміненими ферментативними властивостями | 1 | 2,6 |
| 8 | <i>Pseudomonas aureginosa</i> | 1 | 2,6 |
| 9 | <i>Candida</i> | 23 | 59,0 |

Як видно з таблиці 5.2, у пацієнтів з поєднаною патологією 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 зустрічались в окремих випадках. Гриби *Candida* знайдено у 59,0 % обстежених.

Вказані зміни мікрофлори проявлялись у різних комбінаціях. За ступенем змін виділено 4 групи мікробіоценозу кишкового каналу (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Характеристика мікробіоценозу кишкового каналу в хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ЖКХ

| № групи | Характеристика мікробіоценозу | n | % |
|---------|--|----|------|
| 1 | Відсутність <i>E. coli</i> і/або біфідобактерій, лактобактерій, наявність ентеробактерій з гемолітичним властивостями | 15 | 38,5 |
| 2 | <i>E. coli</i> (знижена к-сть), біфідо-лактобактерії, умовно-патогенні ентеробактерії, <i>Enterobacter cloacae</i> , гемолітичні ешеріхії, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 10 | 25,6 |
| 3 | <i>S. aureus</i> при зниженій кількості біфідо-лактобактерій, умовно-патогенні ентеробактерії | 9 | 23,1 |
| 4 | Ознак дисбіозу не виявлено | 5 | 12,8 |

Як видно з таблиці 5.3, до першої групи мікробіоценозу 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. У відсотковому відношенні ця група становила 38,5 %. Зміни мікробіоценозу у цій групі відповідали мікробіологічним критеріям дисбактеріозу 2-го – 3-го ступеня.

До другої групи віднесено пацієнтів (25,6 %) з помірно вираженим дисбіозом, що проявлявся зниженою кількістю *E. coli*, лактобактерій, біфідобактерій. Основна мікрофлора у пацієнтів цієї групи – *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*. Такі зміни характерні для мікробіологічних критеріїв дисбактеріозу 1-го – 2-го ступенів

До третьої групи (23,1 %) віднесено 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 пацієнтів без чітких проявів змін мікробіоценозу. Ця група склала 12,8 % випадків.

В усіх групах процентне відношення і кількість грибів *Candida* істотно не відрізнялись

У контрольній групі виражених змін мікробіоценозу не виявлено, лише в 20 % обстежених виділено *Enterobacter aerogenes* з потенційними патогенними властивостями.

Проведені дослідження вказують, що у хворих з поєднаною патологією виявлено значні зміни мікробіоценозу кишкового каналу, що можуть впливати на метаболічні процеси організму.

Отже, у 87,2 % хворих із ЦД 2 типу, поєднаним із ЖКХ виявлено значні зміни мікрофлори травного тракту. Зміни мікробіоценозу кишкового каналу у хворих з поєднаною патологією відповідають мікробіологічним критеріям дисбактеріозу різних ступенів.

Актуальним є вивчення метаболічних змін при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на ЦД 2 типу, поєднаний з ЖКХ, з метою покращення діагностики та лікування таких пацієнтів.

5.2 Метаболічні зміни при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою

Нині велике значення приділяється порушенням ліпідного обміну, які мають безпосереднє відношення до функціонування гепатобіліарної системи. На сьогодні неухильне збільшення частоти ожиріння відзначається практично в усіх країнах. Ожиріння фактично набуло характеру неінфекційної епідемії. Відзначають високу частоту патології біліарного тракту (від 41,9 до 62,4 %) у хворих з ожирінням [61].

ЖКХ – одна з найчастіших причин операцій на черевній порожнині, яка асоціюється з високим рівнем смертності. Клінічно холелітіаз може виявлятися розвитком холециститу, холангіту, гострого панкреатиту, механічної жовтяниці,

біліарного цирозу печінки, спричиняти рак жовчних проток та жовчевого міхура. Найчастіше ЖКХ перебігає безсимптомно, ускладнюючись на пізніх етапах. Існує тісний зв'язок між розвитком ЖКХ та ЦД [56].

Мікрофлора кишкового каналу значною мірою впливає на метаболізм білірубіну та жовчних кислот, а змінена мікрофлора може сприяти мальабсорбції солей жовчних кислот та незв'язаного білірубіну [170]. Дисбіотичні зрушення мікрофлори кишкового каналу сприяють інфікуванню жовчних шляхів лімфогенним і гематогенним шляхами, а також внаслідок зворотнього поширення жовчними шляхами. Інфікуванню жовчних шляхів сприяє утворення каменів внаслідок продукції бактеріями певних ферментів. Мікробна бета-глюкуронідаза переводить зв'язаний білірубін у незв'язаний, який утворює нерозчинні структури білірубінату кальцію [178].

Таким чином, дані літератури вказують на вплив кишкової мікрофлори на метаболічні процеси (зокрема при ЦД 2 типу), а також на розвиток жовчекам'яної хвороби.

Тому актуальним є порівняння показників ліпідного обміну та метаболізму глюкози залежно від ступеня порушень мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на ЦД 2 типу, поєднаний з ЖКХ.

Проаналізовано результати спостережень за 39 хворими на ЦД 2 типу, поєднаний з ЖКХ. Біохімічні дослідження (ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), С-пептиду, трансаміназ) визначались стандартним методиками згідно відповідних клінічних протоколів.

Попередні мікробіологічні дослідження показали, що в абсолютної більшості обстежених пацієнтів (87,2 %) виявлено зміни мікрофлори кишкового каналу, котрі можна трактувати як мікробіологічні критерії дисбактеріозу різного ступеня вираженості. Тому до основної дослідної групи віднесено пацієнтів з вираженим змінами мікрофлори – дисбактеріозом третього ступеня – відсутність типових *E. coli*, біфідобактерій, лактобактерій, наявність умовно-патогенних ентеробактерій та *S. aureus* у значних кількостях. До групи мікробіологічного контролю віднесено

пацієнтів, у яких кількість типових *E. coli*, біфідо – і лактобактерій були незначно зниженими, атипіві умовно патогенні ентеробактерії та золотистий стафілокок виявлявся у невеликій кількості.

Враховуючи, що на досліджувані показники метаболізму в хворих на ЦД можуть впливати різні фактори, при формуванні груп порівняння, окрім мікробіологічних показників, враховувались вікові та статеві критерії, а також рівень HbA1c. Таким чином, до груп аналізу віднесено 26 осіб і 39, що були під спостереженням (66,7 %).

Результати дослідження представлені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – 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: * - $p < 0,01$

Як видно з таблиці 5.4, між основною групою та групою порівняння не виявлено різниці показників HbA1c, що ймовірно можна пояснити контролем за рівнем цукру в крові відповідними лікувальними препаратами. Проте, 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 ($p < 0,01$). Такий результат може залежати від впливу кишкової мікрофлори на β -клітини підшлункової залози [155].

Метаболічні зміни у пацієнтів відобразилися й в індексі маси тіла (ІМТ). У контрольній групі цей індекс виявлявся на верхніх показниках норми – $24,0 \pm 0,6$ кг/м², а в основній групі 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 ($p < 0,001$). За даними літератури підвищення рівня тригліцеридів може бути зумовлено кишковою мікрофлорою [172].

Рівень загального холестерину в обох групах достовірно не відрізнявся. Як вказувалось вище, в усіх пацієнтів обох груп виявлено ЖКХ. Однак, у пацієнтів з вираженими порушеннями кишкової мікрофлори виявлено вищий рівень білірубіну та АЛТ порівняно з контрольною групою. Нами помічено залежність між змінами бактеріальної флори кишківника у хворих на ЖКХ та ЦД 2 типу та біохімічними показниками сироватки крові.

З таблиці 5.5 виходить, що з наростанням ступеня дисбактеріозу достовірно вищим є ІМТ. У хворих з дисбактеріозом рівень HbA1c 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 ступеню. 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 ступеню дисбактеріозу. Рівень АЛТ вищий ніж у контрольній групі лише при 3 ступені дисбактеріозу.

Таблиця 5.5 – Залежність метаболічних показників від ступеня дисбактеріозу

у хворих на ЖКХ та ЦД 2 типу

| Біохімічний показник | Контрольна група | Дисбактеріоз 1 ступеня | р К-1 | Дисбактеріоз 2 ступеня | р К-2 | Дисбактеріоз 3 ступеня | Р К-3 |
|------------------------|------------------|------------------------|-------|------------------------|-------|------------------------|--------|
| ІМТ, кг/м ² | 24,0 ± 0,6 | 27,0 ± 0,7 | 0,003 | 28,1 ± 0,7 | 0,009 | 31,1 ± 0,6 | 0,0038 |
| НьА1с, % | 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 |
| Відношення ЛПВЩ/ЛПНЩ | 0,59 ± 0,02 | 0,2±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: * - Р_{к-1} – достовірна різниця між контрольною та першою групою;
 Р_{к-2} – достовірна різниця між контрольною та другою групою;
 Р_{к-3} – достовірна різниця між контрольною та третьою групою

Таким чином, у хворих на ЦД 2 типу, поєднаним із ЖКХ, виявлено значні зміни мікрофлори кишкового каналу, які відповідають мікробіологічним критеріям дисбактеріозу різного ступеня. Серед пацієнтів з глибокими порушеннями мікрофлори кишкового каналу встановлено підвищений рівень білірубину та АЛТ, відносно переважання ЛПНЩ, підвищення рівня тригліцеридів та зменшення концентрації С-пептиду.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані в наступних наукових працях [29, 30] та опробовані на наукових форумах [34, 35].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як показав аналітичний огляд літератури, представлений вище, питання поширеності, особливостей перебігу та ранньої діагностики ЖКХ у хворих на ЦД 2 типу для клінічної практики лишається актуальним, про що свідчать публікації як у вітчизняній [37, 42, 53, 56, 67], так і зарубіжній літературі останніх років [82, 87, 128, 182].

Поліморбідність захворювань у сучасному світі набуває дедалі більшого значення. Згідно з даними експертів ВООЗ, у віці до 45 років більшість людей має 2-3 захворювання, до 60 – вже 4-6, а до 70 і старше – 7-10 і більше. Супутня патологія впливає на клінічну картину, перебіг та наслідки основного захворювання, сприяє поліпрагмазії і розвитку ускладнень від медикаментозної терапії [2].

Зміни у поведінці людей та способі життя протягом останнього сторіччя призвели до різкого збільшення захворюваності на ЦД 2 типу та ЖКХ у всьому світі. Багато чинників ризику є спільними для цих захворювань: надмірна вага, старший вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія. У деяких дослідженнях було виявлено більш високу поширеність жовчних каменів у пацієнтів з ЦД 2 типу, в інших – відсутність зв'язку між ЖКХ та ЦД 2 типу. В епідеміологічному дослідженні в рамках ВООЗ «Моніка» в неорганізованому населенні Новосибірська в Західному Сибіру (1994-1995 роки) було показано, що в чоловіків віком 35-54 років не виявлено взаємозв'язку між ЖКХ та ЦД 2 типу, натомість у жінок у віці 25-64 років поширеність ЖКХ становила 10,5 %, а серед жінок з ЦД 2 типу частота ЖКХ була 37,5 % [120]. У великому популяційному дослідженні на Тайвані було встановлено, що при ЦД 2 типу, у родичів першого ступеня та при використанні оральних контрацептивів були факторами ризику для ЖКХ серед жінок [98].

ЦД 2 типу та ожиріння у формі метаболічного синдрому (МС) на цей час набули рис неінфекційної епідемії; їх поширеність серед дорослого населення перевищує 25%. Кожні 12-15 років кількість хворих на ЦД подвоюється. Згідно опублікованих прогнозів, ЦД до 2025 року будуть мати більше 300 млн людей [12]. За минулі десятиліття МС також демонструє стійке зростання, особливо в популяції підлітків та

молоді. Так, у період з 1994 по 2000 рр. частота МС серед підлітків зростає з 4,2 до 6,4%. На даний час сформовано чітке уявлення про зв'язок розвитку МС з функціональним станом органів травного каналу: органи травлення мають безпосереднє відношення до розвитку МС і одночасно самі є органами-мішенями. Поширеність патології біліарного тракту у хворих на МС становить 41,9 %, патології печінки – 64 %. МС асоціюється із ЖКХ і холестерозом ЖМ, відсоток патології біліарного тракту при цьому становить 62,4 % [37].

ЖКХ – одна з найчастіших причин операцій на черевній порожнині, яка асоціюється з високим рівнем смертності. Її поширеність та первинна захворюваність залежать від регіону. Так, у країнах Західної Європи поширеність ЖКХ становить у середньому 7,9 % для чоловіків та 16,6 % для жінок, у країнах Азії – 3-15 %, у країнах Африки – менше ніж 5 %, у Китаї – 4,21-11,0 % [56]. Найбільша поширеність захворювання серед мешканців Північної Америки (50-70 %) та Швеції (40 %), низька – в Ісландії, Таїланді, Сингапурі (5%). Відзначено закономірність вищої частоти захворюваності в індустріально розвинених країнах, а також зростання поширеності ЖКХ із віком. Так, на неї страждає 3-4 % осіб віком від 21 до 30 років, 5 % осіб віком від 41 до 50 років, до 20 % осіб віком понад 60 років, до 30 % осіб віком понад 70 років. Поширеність ЖКХ на 100 тис. дорослого населення України має стійку тенденцію до підвищення [2].

ЦД на сьогодні є однією з найбільш актуальних проблем охорони здоров'я, яка останнім часом набуває характеру глобальної епідемії [125]. Загальна чисельність хворих на ЦД у світі – 200 млн осіб і його поширеність постійно зростає. За оцінками експертів протягом наступних 20-30 років кількість хворих на ЦД може подвоїтись [63]. Останніми роками ця патологія все більше звертає увагу вчених. Це зумовлено тим, що за останні десятиріччя відзначене істотне збільшення захворюваності на ЦД як у світі, так і в Україні. У 2000 році кількість хворих на ЦД на земній кулі становила 171 млн. (2,8 % від загальної кількості хворих). На даний момент нараховується більше, як 200 млн. хворих на ЦД. В Україні число пацієнтів на ЦД в 2008 році становило близько 1,5 млн., при цьому спостерігається постійна тенденція до збільшення таких хворих. Також про актуальність проблеми ЦД свідчать

прогностичні оцінки експертів ВООЗ, згідно з якими до 2025 р. кількість хворих із цією патологією у світі перевищить 330 млн., 90 – 95 % з яких припадатиме на ЦД 2 типу.

Провідна роль у механізмах розвитку ускладнень ЦД належить хронічній гіперглікемії, а при ЦД 2 типу ще й порушенню ліпідного обміну, оскільки при ЦД 2 типу порушення обміну вуглеводів поєднується з вираженими змінами ліпідного обміну. У зв'язку з цим, при розгляді компенсації метаболічних процесів потрібно враховувати не лише вміст глюкози в плазмі крові, але й показники ліпідного обміну, які тісно корелюють із ризиком розвитку гепатобіліарних ускладнень ЦД [70].

У сучасній літературі відсутні дослідження, присвячені вивченню поширеності, особливостям клінічного перебігу, значенню кишкової мікрофлори серед пацієнтів з поєднанням ЖКХ і ЦД 2 типу.

Перерахована низка невирішених питань і зумовила необхідність провести дослідження, матеріали якого обговорюються нижче.

На основі ретроспективного аналізу 5044 автопсій померлих на ЦД у 2004-2008 роках встановлено, що за вказані роки ЦД виявлено відповідно у такої кількості хворих: 2004 – 130, 2005 – 121, 2006 – 124, 2007 – 152, 2008 – 181 (разом 708). На ЦД 2 типу хворіли у 2004 – 123, у 2005 – 114, у 2006 – 122, у 2007 – 150, у 2008 – 177 пацієнтів (разом 686). При цьому ЦД вперше виявлений у 2004 – 11, у 2005 – 10, у 2006 – 6, у 2007 – 12, у 2008 – 8 пацієнтів (разом 47). Поєднання ЦД 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.

З цих даних видно, що летальність пацієнтів, що страждали на ЦД, залишається на одному рівні 12,1 % – 15,8 % від числа померлих. Що стосується померлих на ЦД 2 типу, то летальність таких пацієнтів впродовж 5 років коливалась від 11,9 % до 15,4 % без чіткої закономірності. З таблиці видно, що кількість померлих, що страждали на ЦД та ЖКХ за вказані роки змінювалася в межах від 0,36 % до 1,5 %. При цьому коливання у поширеності поєднаної патології немало чіткої закономірності.

Таким чином, кількість померлих, що страждали на ЦД в останні п'ять років

становила 12,1 % – 5,8 %. При цьому поєднання у померлих на ЦД та ЖКХ виявлено у 0,36 % – 1,5 % без чіткої динаміки по роках. Встановлено переважання жінок серед померлих з комбінованою патологією.

Отже, не дарма ЦД називають неінфекційною епідемією XXI століття. на сьогодні це одне з найбільш поширених ендокринних захворювань, що є значною проблемою для національних служб охорони здоров'я у зв'язку з розвитком різноманітних ускладнень діабету, які є причиною ранньої інвалідності та високої летальності [12].

ЦД є однією з найбільш серйозних проблем сучасної медичної науки, що визначається поліорганим характером ураження та незворотністю змін багатьох функціональних систем життєзабезпечення людини. Однак, дотепер недостатньо вивченим у хворих на ЦД залишається стан системи травлення.

Прояви автономної полінейропатії мають універсальний характер, що знаходить відображення в її проєкціях на шлунково–кишковий канал [48]. Проте ураження шлунково–кишкового каналу на тлі ЦД вчені стали надавати більше уваги тільки останнім часом. Інтерес до цієї проблеми зумовлений значною мірою тим, що саме недавно відбулися революційні зміни, які вплинули на уявлення вчених, що вивчають патологію травної системи. Ці зміни стали можливі завдяки технічному прогресу – впровадженню в клінічну медицину таких методів дослідження, як сцинтиграфія, радіоізотопного та ультразвукового досліджень і магніто–резонансної томографії, появи нових лікарських засобів, що мають потужну прокінетичну дію [19, 47].

За даними літератури, при ЦД нерідко виявляють діабетичні ураження жовчевого міхура та жовчовивідних шляхів. Найбільшою мірою виражена гіпотонія жовчевого міхура спостерігається у хворих з тривалим перебігом ЦД та тяжкими нейропатіями. Ураження жовчовивідних шляхів у хворих на ЦД 1 типу та ЦД 2 типу інколи супроводжуються нерідко вираженим больовим синдромом, а частіше його не буває, що створює певні складнощі в діагностиці. Хронічний холецистит у хворих на ЦД буває значно частіше, ніж у популяції в цілому. Моторика жовчевого міхура у хворих на ЦД значно відрізняється від такої у пацієнтів без ЦД. Можливою причиною

поширеності хронічного холециститу 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 [24].

Дані аналізу автопсій доповнюють безпосередні клінічні спостереження за 126 хворими на ЖКХ в поєднанні з ЦД 2 типу (88 жінок та 38 чоловіків, середній вік $61,9 \pm 0,9$ років) та 31 хворим на ЖКХ (7 чоловіків та 24 жінки, середній вік $51,1 \pm 2,4$ років). Наші дані ще раз ілюструють, що поєднання ЖКХ і ЦД 2 типу частіше зустрічається в осіб жіночої статі.

Звертає на себе увагу факт, що в основній групі з коморбідністю 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 %).

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 %).

Проаналізовано показники зросту та ваги. Отже, середній зріст хворих основної групи становив $166 \pm 0,5$ (см), контрольної групи – $169 \pm 1,1$ (см), середня вага хворих основної групи – $81,6 \pm 1,2$ (кг), контрольної групи - $80,4 \pm 1,5$ (кг), ІМТ основної групи – $29,7 \pm 0,4$ (кг/м²), контрольної групи – $28,3 \pm 0,7$ (кг/м²),

Отримані результати відповідають світовим літературним повідомленням. Численні дослідження підтверджують, що надлишкова маса тіла є одним з основних факторів ризику розвитку ЖКХ, однак серед китайського населення у віці старше 60 років ожиріння не було пов'язано з частотою даного захворювання. Окремі дослідники вказують, що в осіб з патологічним ожирінням IV ступеня в жовч секретується в 3 рази більше холестерину, ніж у тих, хто не страждає на ЖКХ, і в 2 рази більше, ніж у хворих ЖКХ, але без патологічного ожиріння [24].

Іншим важливим фактором ризику ЖКХ у всьому світі є вік. Так, якщо в групі

осіб молодше 50 років вона зустрічається у 7-11 %, то у віці 60-69 років - вже у 11-23 %, а старше 90 років - у 33-50 %. З огляду на те, що з роками відбувається не тільки лінійне зростання секреції ХС в жовч, а й зменшення пулу жовчних кислот внаслідок зниження активності холестеринової 7- α -гідроксилази, представляється закономірною прямий зв'язок ЖКХ і віку. Згідно з результатами дослідження MISCOL (Італія), поширеність ЖКХ зростає на 0,47 % за 1 рік у чоловіків і на 0,67 % - у жінок. Хрестоматійним фактором ризику ЖКХ є також жіноча стать. У всіх країнах світу жінки хворіють ЖКХ частіше за чоловіків - в середньому в 2-4 рази, а у американських індіанців відзначена навіть 7-кратна різниця. У сім'ях зі схильністю до ЖКХ цю патологію у жінок виявляють достовірно частіше. При цьому необхідно зазначити, що у віці старше 70 років зазначена гендерна різниця практично зникає, що обумовлено особливо інтенсивним зростанням числа випадків ЖКХ у чоловіків [24].

Таким чином, вивчення печінкової ланки метаболічного синдрому є актуальним завданням клінічної медицини. У літературі бракує даних щодо перебігу біліарної патології у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння.

Встановлено, що основними скаргами, які виявляли у хворих з основної групи, були: загальна слабкість (83 жінки (94,3 %) та 37 чоловіків (97,4 %)), добові коливання артеріального тиску (82 жінки (93,2 %) та 34 чоловіків (89,5 %)), здуття живота (69 жінок (78,4 %) та 33 чоловіків (86,8 %)), дратівливість (64 жінки (72,7 %) та 28 чоловіків (73,7 %)), дискомфорт у правому підребер'ї (69 жінок (78,4 %) та 26 чоловіків (68,4 %)), гіркий присмак у роті (65 жінок (73,9 %) та 27 чоловіків (71,1 %)), печія (56 жінок (63,6 %) та 28 чоловіків (73,7 %)), закрепи (65 жінок (73,9 %) та 27 чоловіків (71,1 %)), нудота (42 жінок (47,7 %) та 15 чоловіків (39,5 %)), блювота жовчю (9 жінок (10,2 %) та 4 чоловіків (10,5 %)).

Хворі контрольної групи скаржилися на загальну слабкість (21 жінка (87,5 %) та 7 чоловіків (100 %)), здуття живота (24 жінки (100 %) та 7 чоловіків (100 %)), дратівливість (5 жінок (20,8 %) та 1 чоловік (14,3 %)), дискомфорт у правому підребер'ї (24 жінки (100 %) та 7 чоловіків (100 %)), гіркий присмак у роті (22 жінки (91,6 %) та 7 чоловіків (100 %)), печія (9 жінок (37,5 %) та 5 чоловіків (71,4 %)),

закрепи (3 жінки (12,5 %) та 1 чоловік (14,3 %)), нудоту (24 жінки (100 %) та 7 чоловіків (100 %)), блювоту жовцю (21 жінка (87,5 %) та 6 чоловіків (85,7 %)), застій жовчі (17 жінок (70,8 %) та 3 чоловіка (70,9 %)), відрижку повітрям (15 жінок (62,5 %) та 5 чоловіків (71,4 %)), печінкові кольки (14 жінок (58,3 %) і 4 чоловіка (57,1 %)), підвищення температури тіла (4 жінки (16,6 %) і 4 чоловіка (57,1 %)).

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.

Діагностика початкової (докам'яної) стадії ЖКХ надзвичайно важлива, тому що за адекватного консервативного лікування пацієнта можлива повна елімінація сладжу з порожнини ЖМ, що дозволяє зупинити прогресування ЖКХ та уникнути оперативного лікування [37].

За даними ультрасонографії хворих основної групи, гепатомегалію констатовано у 88 (51,8 %) пацієнтів. Збільшення розмірів жовчевого міхура виявлено лише у 27 (15,9 %) хворих. Однак, практично у кожного другого пацієнта з ЦД 2 типу діагностовано наявність конкрементів у жовчевому міхурі, а у кожного третього хворого – біліарний сладж.

У всіх пацієнтів з ЖКХ діагностовано наявність конкрементів у жовчевому міхурі, а у 21 хворого (67,7 %) – біліарний сладж.

Середній рівень глікованого гемоглобіну у 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 білірубіну були в межах норми. У хворих на ЖКХ виявлено достовірне збільшення відносно норми показників АЛТ ($0,71 \pm 0,15$ ммоль/(год×л)) та АСТ ($0,76 \pm 0,10$ ммоль/(год×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 виявилися конкременти у жовчевому міхурі, а у кожного третього хворого – біліарний сладж. 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 гіпотонічно-гіпокінетичного типу виявлено більш значне зниження скорочувальної здатності ЖМ та неефективність його функції, 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 ехолокації 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) [37].

Проаналізовано функціональний стан жовчевого міхура у хворих на ЦД 2 типу за допомогою ультразвукового обстеження.

Встановлені наступні 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 може бути чинником ризику розвитку холелітіазу. Ураження жовчевого міхура представляє собою єдиний процес, де послідовно виникають взаємопов'язані фази: дискінезія, хронічний холецистит, ЖКХ. Доведено позитивну кореляцію між вираженістю гіпокінезії жовчевого міхура та збільшенням індексу літогенності. Розвиток холестерозу жовчевого міхура значно збільшує ризик формування ЖКХ. Збереження достатньої скоротливої активності жовчевого міхура навіть у пацієнтів з високим індексом літогенності жовчі здійснює протективну дію – камені не утворюються [37].

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.

Провідна роль у регуляції роботи сфінктерного апарату належить ХЦК, під

впливом якого відбувається одночасне скорочення ЖМ і розслаблення СО, внаслідок чого жовч надходить у дванадцятипалу кишку. У зв'язку з цим, видалення ЖМ призводить не тільки до порушення депонування і концентрації жовчі в міжтравлювальний період, але і до дискоординації моторики СО [57].

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.

Таким чином, встановлені збільшені рівні базального і стимульованого холецистокініну у хворих на ЦД 2 типу з захворюваннями жовчних шляхів є недостатньо вивченим явищем. Однак, можна припустити, що для таких пацієнтів високий рівень холецистокініну є патогномонічним, тому може бути важливим для діагностики та моніторингу перебігу біліарної патології у хворих на ЦД. Актуальним є продовження вивчення впливу холецистокініну на гормонопродукцію підшлункової залози та знаходження медикаментозних середників для блокування даного гормону з метою покращення лікування хворих на ЦД 2 типу з біліарною патологією.

Згідно окремих досліджень, підвищення рівня концентрації ХЦК після холецистектомії свідчить про адаптацію замикального апарату біліарного тракту до умов відсутності жовчевого міхура, а її динаміка визначає особливості клінічного перебігу захворювання. У свою чергу зміна рівня ХЦК у сироватці крові є диференціально-діагностичним критерієм функціональних порушень біліарного тракту (дисфункція м'яза-замикача ампули) та формування органічних уражень органів панкреатобіліарної системи у хворих після холецистектомії [57].

За даними літератури [52], провідне значення у виникненні моторної

дисфункції ЖМ і СО належить ендогенній недостатності ХЦК і не виключається роль зниження чутливості нервово-м'язового апарату ЖМ і СО до ХЦК. Є дані, що при холецистолітазі у пацієнтів зі зниженою евакуаторною здатністю ЖМ має місце зниження чутливості ЖМ до стимульованої концентрації ХЦК у плазмі крові, а у пацієнтів з нормальною евакуаторною здатністю ЖМ виявлена підвищена чутливість гладкої мускулатури ЖМ до ХЦК.

Підвищений рівень ХЦК-8 у плазмі крові у пацієнтів з холелітазом може бути додатковим маркером в клінічній діагностиці. Після холецистектомії рівень ХЦК значно знижується. Концентрація ХЦК $<0,5$ нг / мл побічно свідчить за гіпертонус 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 фіброезофагогастроуденоскопії – за наявності дисфункції СО функціональної природи [51]. Однак, при оцінці концентрації ХЦК в крові необхідно враховувати можливість іншої патології, що виникає в результаті надмірної або недостатньої секреції ХЦК.

Мікрофлора кишкового каналу, згідно до сучасних поглядів, є потужним регулятором фізіологічних процесів усього організму [117, 123, 143]. Сучасними молекулярно-генетичними методами в кишковому каналі виявлено геноми понад 1000 видів мікроорганізмів, проте мікробіологічними методами вдається ідентифікувати не більше третини [153]. Основні групи мікроорганізмів кишкового каналу – це грамнегативні бактерії (грацилікути), серед яких переважають анаеробні палички бактероїди родів *Porfiromonas*, *Fusobacterium*, *Prevotella*. До грацилікутів належать різні види біфідобактерій [169]. До факультативних анаеробних та аеробних грамнегативних бактерій кишкового каналу належать ешерихії, грамнегативні коки. Друга велика група – грампозитивні бактерії, (фірмікути), до яких відносяться лактобактерії, аеробні та анаеробні коки, зокрема ентерококи, спорові аеробні та анаеробні палички. У кишковому каналі виявляють також різні види грибів та найпростіших. Системними дослідженнями в проєкті «мікробіом людини» [168] встановлено, що мікрофлора кишкового каналу є достатньо специфічною – видовий склад мікрофлори ротової порожнини та кишкового каналу окремого індивідуума

відрізняється більше, ніж кишкові мікробіоми різних людей [104]. З іншого боку, видовий склад кишкової мікрофлори мінливий, проте стабільними є угруповання мікроорганізмів з подібними морфо-функціональними властивостями. Запропоновано об'єднати мікрофлору кишкового каналу в певні стабільні функціональні групи (ентеротипи), які мало залежать від віку, статі, етнічної приналежності, індексу маси тіла і, очевидно, є генетично детермінованими. До таких груп належать *Bacteroides*, *Prevotella* і *Ruminococcus* [89].

Формування кишкового мікробіому починається в період новонародженості, відрізняється у дітей, що народилися природнім шляхом або при кесаровому розтині, залежить від способу харчування немовлят. Стійкі біоценози у дітей формуються у 3-5-річному віці [156]. У дорослих склад кишкового мікробіому значною мірою залежить від типу харчування та видів харчових продуктів [173,181]. Значний вплив на кишкову мікрофлору мають фактори довкілля [104]. Часто визначальним фактором, що впливає на склад кишкової мікрофлори, є вживання антибіотиків [166]. Спричинені антибіотиками зміни видового складу мікрофлори кишкового каналу не відновлюються протягом тривалого часу [108] і поєднуються з порушеннями ліпідного обміну. Встановлено збільшення маси тіла в людей у групі, що вживали антибіотики порівняно з тими, в яких антибіотики не застосовувалися [167].

Проаналізовано склад мікрофлори кишечника для вивчення патофізіологічних особливостей поєднання ЖКХ і ЦД.

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. Від одного пацієнта 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 виділено 4 групи мікробіоценозу кишкового каналу:

- до першої групи 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. У відсотковому відношенні ця група становила 38,5 %. Зміни мікробіоценозу у цій групі відповідали мікробіологічним критеріям дисбактеріозу 2-го – 3-го ступеня;
- до другої групи віднесено пацієнтів (25,6 %) з помірно вираженим дисбіозом, що проявлявся зниженою кількістю *E. coli*, лактобактерій, біфідобактерій. Основна мікрофлора у пацієнтів цієї групи – *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*. Такі зміни характерні для мікробіологічних критеріїв дисбактеріозу 1-го – 2-го 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 пацієнтів без чітких проявів змін мікробіоценозу. Ця група склала 12,8 % випадків.

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

Таким чином, проведені дослідження вказують, що у хворих з поєднаною патологією виявлено значні зміни мікробіоценозу кишкового каналу, що можуть впливати на метаболічні процеси організму.

У літературі також описані системні регуляційні впливи кишкового мікробіому на організм. Так, експериментальні дослідження із застосуванням генетичних,

молекулярно-біологічних та мікробіологічних методів виявили важливу роль мікробіот кишкового каналу в підтриманні енергетичного гомеостазу. Такі дослідження були проведені на моделі мишей з генетичним дефектом, який проявлявся у надмірному збільшенні маси тіла. Виявилось, що у таких мишей значно знижується рівень бактероїдів і підвищується кількість грампозитивних бактерій [132]. Результати досліджень щодо змін мікрофлори у людей з ожирінням неоднозначні. В одних роботах [86, 133] виявлено аналогічні зміни – зменшення кількості грамнегативних бактерій та збільшення грампозитивної мікрофлори. У людей з ожирінням виявлено зниження кількості бактероїдів при незмінній кількості грампозитивних бактерій, причому у жінок з підвищеною масою тіла переважали грампозитивні золотисті стафілококи і бактероїди [168]. Інші дослідники [101] повідомили про збільшення видів, що відносяться до Firmicutes (золотистий стафілокок). Проте, в роботах [112, 136] не було виявлено ніяких відмінностей між Firmicutes і Bacteroidetes на рівні родів.

На сьогодні експериментально обґрунтовується вплив мікрофлори на енергетичний обмін і, відповідно, на процеси, які ведуть до розвитку метаболічного синдрому та інших порушень. Мікроорганізми здатні розщеплювати рослинні полісахариди, які ферментами організму не метаболізуються, з утворенням моносахаридів, що засвоюються макроорганізмом [118]. Анаеробні бактерії сприяють підвищеній продукції коротколанцюгових жирних кислот, які всмоктуються клітинами кишкового каналу і перетворюються у печінці в тригліцериди. Коротколанцюгові жирні кислоти здатні активувати особливі рецептори ентероендокринних епітеліальних клітин слизової оболонки кишки – GPR-41 та GPR-43. Активація цих рецепторів веде до підвищення секреції пептиду YY, котрий пригнічує моторику кишечника. Така сповільнена перистальтика сприяє посиленню всмоктування метаболітів, зокрема й тих, що продукуються бактеріями [113, 184].

В експерименті на мишах було показано, що у тварин схильних до ожиріння калорійність калу нижча, ніж у «худих» особин, тобто такі тваринки більш повно засвоюють поживні речовини з кишечника. При цьому трансплантація мікробіотів від

мишей генетично схильних до ожиріння спричиняла значне збільшення маси «худих» мишей [168].

Мікробіом кишечника впливає на функцію епітелію кишкового каналу, сприяє розвитку капілярів ворсинок, внаслідок чого посилюється їхня всмоктувальна зданість [141]. Важливим фактором регуляції ліпідного обміну є FIAF–інгібітор ліпази, який сприяє нагромадженню тригліцеридів у адипоцитах. Мікробіота кишечника гальмує експресію цього фактора, а також пригнічує вивільнення АМФА-протеїнази, що сприяє пригніченню мітохондріального окиснення жирних кислот, поглинанню глюкози і продукції інсуліну [158]. Показано вплив кишкової мікрофлори на секрецію фактора FXR – рецептора жовчних кислот [149].

Аналіз досліджень останніх років, які стосуються ролі кишкової мікрофлори в розвитку діабету 2 типу, опубліковані в ряді оглядових робіт [90, 100, 141, 152]. Ці дослідження вказують на конкретні механізми впливу кишкової мікрофлори на розвиток діабету 2 типу. До таких механізмів належить хронічне запалення спричинене малими дозами LPS грамнегативних бактерій кишкового каналу (ендотоксинами). Руйнування таких бактеріальних клітин веде до звільнення LPS, поглинання їх ентероцитами і проникнення з кишечника в плазму, що веде до розвитку хронічного запалення. У людей з підвищеною масою тіла виявлено високий рівень LPS у крові; такий стан називають метаболічною ендотоксемією [92].

Проведені окремі дослідження мікрофлори кишкового каналу в осіб з ЦД 2 типу, які проявлялись дисбактеріозом, збільшенням кількості патогенних видів бактерій. Вставновлено, що знижувалась кількість бактерій-продуцентів бутирату – субстрату що є переважним джерелом енергії для клітин стінки кишкового каналу [152]. З урахуванням експериментальних даних та досліджень у людей, випробовувались різні способи корекції мікрофлори кишкового каналу та вплив такої корекції на метаболічні порушення у людей. Зокрема, трансплантація фекальної мікробіоти від здорових донорів виявилась ефективною при порушеннях мікрофлори, спричинених антибіотикотерапією, а також для лікування кишкової інфекції, спричиненою *Clostridium difficile* [102, 127].

Мікрофлора кишкового каналу також званою мірою впливає на метаболізм

білірубін та жовчних кислот; змінена мікрофлора може сприяти мальабсорбції солей жовчних кислот та незв'язаного білірубін [170]. Дисбіотичні зрушення мікрофлори кишкового каналу сприяють інфікуванню жовчевих шляхів лімфогенним і гематогенним шляхами, а також внаслідок зворотнього поширення жовчевими шляхами. Інфікування жовчевих шляхів сприяє утворенню каменів внаслідок продукції бактеріями певних ферментів. Мікробна бета-глюкуронідаза переводить зв'язаний білірубін у незв'язаний, який утворює нерозчинні структури білірубінату кальцію [178]

Таким чином, аналіз даних літератури вказує на наявність спільних, зумовлених кишковою мікрофлорою, елементів патогенезу метаболічних зрушень, розвитку ЦД 2 типу та ЖКХ.

Враховуючи регуляційний вплив кишкової мікрофлори на метаболічні процеси (зокрема при ЦД 2 типу), а також на розвиток ЖКХ, важливим було порівняти показники ліпідного обміну та метаболізму глюкози залежно від ступеня порушень мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на ЦД 2 типу, поєданого з ЖКХ.

Попередні мікробіологічні дослідження показали, що в абсолютній більшості обстежених пацієнтів (87,2 %) виявлено зміни мікрофлори кишкового каналу, котрі можна трактувати як мікробіологічні критерії дисбактеріозу різного ступеня вираженості. Тому до основної групи віднесено пацієнтів з вираженими змінами мікрофлори, які можна трактувати як мікробіологічний еквівалент дисбактеріозу третього ступеня – відсутність типових *E. coli*, біфідобактерій, лактобактерій, наявність умовно-патогенних ентеробактерій та *S. aureus* у значних кількостях. До групи внутрішнього контролю віднесено пацієнтів, у яких кількість типових *E. coli*, біфідо – і лактобактерій були незначно зниженими, атипіві умовно патогенні ентеробактерії та золотистий стафілокок виявлялися у невеликій кількості.

Враховуючи, що на досліджувані показники метаболізму в хворих на ЦД можуть впливати різні фактори, при формуванні груп порівняння, окрім мікробіологічних показників, враховувались вікові та статеві критерії, а також рівень HbA1c. Таким чином, до груп аналізу віднесено 26 осіб із 39, що були під спостереженням (66,7 %).

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.

Однак, 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 [155].

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 [172].

Встановлено незначне підвищення концентрації загального холестерину. Як вказувалось вище, в усіх пацієнтів обох груп виявлено ЖКХ. Однак, серед пацієнтів з вираженими порушеннями кишкової мікрофлори виявлено вищий рівень білірубину та АЛТ порівняно з контрольною групою.

Підводячи підсумок аналізу отриманих результатів, можна ще раз наголосити на тому, 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-практичної проблеми щодо 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 р.р., 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 %). В 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 функція 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 достовірно ($p < 0,05$) підвищення ІМТ, загального білірубіну, тригліцеридів, АЛТ. Достовірно меншим ($p < 0,05$) був рівень HbA1c, співвідношення ЛПВЩ до ЛПНЩ та С-пептиду.

5. При складанні програми 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 через діабетичну нейропатію, яка зумовлює порушення моторно-евакуаторної функції жовчевого міхура, доцільно рекомендувати лікування діабетичної нейропатії (препарати альфа-ліпоєвої кислоти, вітаміни групи В та ефективні цукрознижуючі препарати) і симптоматичну допомогу (жовчогінні препарати, препарати урсодезоксихолева 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алгоритм комплексного ведения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Обзор рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологии 2017. Практична ангіологія. 2017; 3/4:7-16.
2. Анохіна ГА, Харченко ВВ. Вплив препаратів жовчних кислот на ліпідний обмін у хворих з післяхолецистектомічним синдромом. Сучасна гастроентерологія. 2016;2(88):29-34.
3. Бабак ОЯ, Лапшина ЕА, Бабак МО, Черняк АН. Стратегия лечения болезней печени. Роль и место адеметионина с позиции доказательной медицины. Сучас. гастроентерологія. 2015;1:30-34.
4. Бакулин ИГ. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. Медицинский совет. 2017;2:59-65.
5. Бачук-Понич НВ. Хронічний холецистит як фактор атерогенезу у хворих на ішемічну хворобу серця. Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів. 2016;10(45):6-7.
6. Бирюкова ЕВ. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета. Медицинский совет. 2017;3:48-53.
7. Бичков МА, Вдовиченко ВІ, Дяків-Корейба НІ. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на цукровий діабет із біліарною патологією. Україна. Здоров'я нації. 2016;1-2(37-38):9-12.
8. Буеверов АО. Клинико-патологические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. Российский журнал гастроэнтерологов, гепатологов, проктологов. 2018;28(4):17-23.
9. Бурчаков ДИ, Майоров АЮ. СиПАП-терапия снижает уровень гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом второго типа и синдромом апноэ сна. Медицинский совет. 2017;10:132-135
10. Бутрова СА. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. 2010;2:56-60.

11. Вахрушев ЯМ, Лукашевич АП. Особенности нарушений пищеварения, всасывания и микробиоценоза в кишечнике у больных желчнокаменной болезнью. Терап. архив. 2017;2:28-32.
12. Вдовиченко ВІ, Бичков МА. Ураження травного каналу у хворих на цукровий діабет II типу. Острогляд. Сімейна медицина. 2014;6:92-95.
13. Вдовиченко ВІ, Бичков МА, Денисюк ЯС. Функціональні захворювання органів травлення у світлі Римських III критеріїв. Львів;2010. 105с.
14. Вдовиченко ВІ, Дяків-Корейба НІ. Поширеність жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними автопсії. Тези доповідей науково-практичної конференції "Актуальні проблеми медицини». Тернопіль; 2009:80–81.
15. Вдовиченко ВІ, Дяків-Корейба НІ. Особливості клінічного перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. Тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції "Медична наука». Полтава; 2013:21–22.
16. Вдовиченко ВІ. Довідник лікаря-інтерніста «Клінічні наслідки метаболічної конкуренції ліків». Львів: СПОЛО;2016:156-161.
17. Вихрова ТВ. Билиарный сладж, клиническое значение, сновные подходы к диагностике и лечению. Медицинская диагностика. Управление и качество. 2008;3:56–58.
18. Гальперин Э. И. Руководство по хирургии желчных путей. Э. И. Гальперин, П. С. Ветшев[2-е изд.].М. : Издательский дом «Видар-М»; 2009. 568 с.
19. Галлингер ЮИ, Хрусталева МВ. Камни желчных протоков: клиника, диагностика, современные методы лечения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006;5:50 -57.
20. Гирса ВН. Характеристика вариантности билиарной патологии. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2012;11;1:60-72.
21. Гирса ВН, Немцов ЛМ. Сравнительная характеристика вариантов клинической манифестации билиарной патологии. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 68-й

- науч. сес. сотр. ун-та. Витебск. 2014:88-89.
22. Горбунов АЮ, Вахрушев ЯМ. Функциональное состояние тонкой кишки на ранней стадии желчного камнеобразования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;12:62–66.
23. Григоренко НВ. Показники вуглеводного та ліпідного балансу у хворих на хронічний холецистит та цукровий діабет. Сучасна гастроентерологія. 2005;4(24):54-57.
24. Григорьева ИН, Ефимова ОВ, Суворова ТС, Тов НЛ. Роль ожирения при воспалительных и онкологических заболеваниях поджелудочной железы. Вестник Клуба панкреатологов. 2014;2:22-26.
25. Григорьева ИН, Рагино ЮИ, Романова ТИ. Эпидемиология и коморбидность артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни. Российский кардиологический журнал. 2019;6:143-148.
26. Дяків-Корейба НІ. Поширеність жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними автопсії. Міжвідомчий збірник «Гастроентерологія». Випуск 44. Дніпропетровськ, 2010:23-30.
27. Дяків-Корейба НІ, Костюк ОВ. Ультразвукові особливості жовчевого міхура у хворих на цукровий діабет. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;16;4(56):92-95.
28. Дяків-Корейба НІ. Особливості перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;17;2(64):21-25.
29. Дяків-Корейба НІ. Мікрофлора травного тракту при поєднанні жовчнокам'яної хвороби і цукрового діабету 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17;4(60):103-107.
30. Дяків-Корейба НІ, Якімова АВ. Метаболічні зміни при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою. Гепатологія. 2018;2(40):31-36.
31. Дяків-Корейба НІ. Особливості перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на

- цукровий діабет 2 типу залежно від статі. *Wiad Lek.* 2018;71(3 pt 1):534-536.
32. Дяків-Корейба НІ. Жовчекам'яна хвороба у хворих на цукровий діабет 2 типу: епідеміологія, особливості морфології жовчевого міхура, клініка та лікування. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика.* 2016;25:599-607.
33. Дяків-Корейба НІ. Клініко-діагностичні особливості перебігу біліарної патології у хворих на цукровий діабет. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я».* Полтава, 2016:28-29.
34. Дяків-Корейба НІ. Особливості мікрофлори кишкового каналу у хворих з поєднанням жовчекам'яної хвороби та цукрового діабету 2 типу. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини».* Чернівці, 2017:38-40.
35. Дяків-Корейба НІ. 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, 2017:24-25.
36. Евсютина ЮВ, Ивашкин ВТ. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. *Российский журнал гастроэнтерологов, гепатологов, проктологов.* 2018;28(2):4-10.
37. Журавльова ЛВ, Ляхно ОВ, Цівенко ОІ, Горюшко Ю.. Сучасні уявлення про діагностику та лікування діабетичної гепатопатії. *Гастроентерологія.* 2012;46:345-350.
38. Журавльова ЛВ, Огнєва ОВ. Резистин як маркер порушення функції печінки при поєднаному перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та цукрового діабету 2-го типу. *Гастроентерологія.* 2015;3:48-52.
39. Журавльова ЛВ, Шеховцова ЮО. Медикаментозно-індуковані ураження печінки: тактика діагностики і лікування. *Сучасна гастроентерологія.*

- 2018;1:47-52.
40. Запруднов АМ, Харитоновна ЛА. Заболевания билиарного тракта у детей - современный взгляд на проблему/ Педиатрия. 2016;6:130–139.
41. Звягинцева ТД, Шаргород ИИ. Билиарные дисфункции и методы современной терапии. Семейная медицина. 2017;4:129-133.
42. Звягинцева ТД, Шаргород ИИ. Хронический панкреатит: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2015;1:10-16.
43. Ильченко АА. Диагностика билиарных дисфункций в условиях поликлиники и их коррекция. Поликлиника. 2009;5:42–47.
44. Коровина НА, Захарова ИН. Холепатии у детей и подростков..М.: ИД Медпрактика. 2015. 72 с.
45. Лазебник ЛБ. Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза. «Медицинское обозрение». 2018;7(1):2–6.
46. Лазебник ЛБ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Гастроэнтерология. 2018;7(151);58–59.
47. Маньковський БМ, Ткаченко ВІ. Результати впровадження уніфікованого клінічного протоколу з надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу. Ендокринологія. 2014;19(4):323.
48. Магомедов МС, Ревякин ВИ, Петухов ВА. Синдром нарушенного пищеварения при желчно-каменной болезни: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения. Анналы хирургии. 2007;1:11-18.
49. Марчук ЮФ, Андрійчук ДР. Хронічний некалькульозний холецистит та цукровий діабет типу 2: клінічно-інструментальні особливості коморбідної патології. Буковинський медичний вісник. 2019;23(1):53-59.
50. Михалко ЯО. Проблема вибору антибіотика для емпіричного лікування позагоспітальних інфекцій сечовивідних шляхів. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Медицина. 2015;2:41-44.
51. Немцов ЛМ. Патологическое и клинико-диагностическое значение

- холецистокинина при билиарній патології. ВЕСТНИК ВГМУ. 2014;13(4):11-20.
52. Немцов ЛМ. Холецистокинин сыворотки крови и клинико-функциональная вариантность билиарной патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;12:24-29.
53. Палій ІГ, Ткачук ІВ. Тактика безпечного ведення коморбідних хворих на остеоартрит у практиці сімейного лікаря: який вибір? Семейная медицина. 2019;1:25-33.
54. Палій ІГ, Заїка СВ, Колісник СП, Ткачук ІВ. Проблемні питання сучасної фармакотерапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: роль і місце прокінетиків. Сучасна гастроентерологія. 2018;1:67-73.
55. Полунина ТЕ. Диагностика и лечение дисфункций билиарного тракта. Лечащий врач. 2018;8:7-14.
56. Пузир НВ, Федорук ПВ. Клінічне значення кислототвірної функції шлунка та мікрофлори травного тракту у розвитку жовчнокам'яної хвороби. Сучасна гастроентерологія. 2016;5(91):123-130.
57. Русин ВІ, Сірчак ЄС, Курчак НЮ. Роль холецистокиніну у формуванні ускладнень у хворих після холецистектомії. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2015;1(51):168-172.
58. Скворцова ТЭ, Ситкин СИ, Радченко ВГ, Селиверстов ПВ, Ткаченко ЕИ. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М.: Форте принт; 2013. 32 с.
59. Склярів ЄЯ, Аксентійчук ХБ, Курляк НВ. Моніторинг порушень функцій печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі метаболічного синдрому. Гепатологія. 2015;1:34-41.
60. Степанов ЮМ, Недзвецька НВ, Ягмур ВБ, Кленіна ІА. Неалкогольна жирова хвороба печінки: особливості метаболічних змін на різних етапах розвитку хвороби. Гастроентерологія. 2018;52(1):1-6.
61. Степанов ЮМ, Філіппова ОЮ. Вплив маси тіла та супутньої патології біліарного тракту на розвиток і прогресування ліпідних порушень у хворих

- на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням. Сучасна гастроентерологія. 2016;4(90):7-15.
62. Сироїд ОМ. Ендокринні чинники патогенезу жовчнокам'яної хвороби. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2011;2(41):233-236.
63. Ткач СМ. Оптимизация диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности у больных сахарным диабетом. С.М. Ткач. Сучасна гастроентерологія. 2015;6(86):65-73.
64. Ткачук ОЛ, Месоєдова ВЄ. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом, та його кореляція з іншими клініко-лабораторними показниками. Харківська хірургічна школа. 2010;6(44):36-39.
65. Тимченко АМ. Структура і частота розвитку супутньої патології у хворих на цукровий діабет 2-го типу (Дані регіональних реєстрів). Международный эндокринологический журнал. 2008;6(18):86-89.
66. Тищенко ОБ. Оцінка біохімічних зсувів у сироватці крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит, коморбідний з цукровим діабетом 2 типу. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2013;8(4):145-149.
67. Фадеєнко ГД, Чернова ВМ. Желчнокаменная болезнь: механизмы развития, подходы к терапии. Сучасна гастроентерологія. 2015;5(85):110-116.
68. Філіппова ОЮ. Дослідження взаємозв'язків між біліарною патологією та ліпідно- фосфоліпідними змінами у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням. ScienceRise. Medical science. 2016;7:55-60.
69. Філіппова ОЮ. Порушення оксидативного метаболізму та активності ферментативних антиоксидантів у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. Український терапевтичний журнал. 2016;3:19-26.
70. Федів ОІ, Сердулець ЮІ, Гавриш ЛО. Патогенетичні особливості розвитку та прогресування остеоартрозу, поєданого з цукровим діабетом типу 2, у

- хворих з ожирінням та артеріальною гіпертензією. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(2):103-109.
71. Харченко ВВ, Анохіна ГА. Вибір гепатопротектора при мультиморбідних захворюваннях гепатобіліарної системи. Сучасна гастроентерологія. 2018; 4(102):36-42.
72. Хворостинка ВН, Янкевич АА, Журавлева АК. Заболевания гепатобилиарной системы, ассоциированные с сахарным диабетом. Международный эндокринологический журнал. 2008;6(18):72-76.
73. Хворостинка ВМ, Кривоносова ОМ. Патогенетичні та терапевтичні аспекти хронічних захворювань гастродуоденальної системи у хворих на цукровий діабет. Проблеми ендокринної патології. 2009;1:18-23.
74. Хижняк ОО, Тихонова ТМ, Барабаш НС. Формування хронічних ускладнень цукрового діабету 1 типу залежно від особливостей перебігу захворювання. Проблеми ендокринної патології. 2014;4:83-94.
75. Шерлок Ш, Дуги Дж. Заболевания печени и желчных путей : практ. руководство. пер. с англ. М. : ГЭОТАР-МЕД; 2002. 864 с.
76. Щербинина МБ. Урсодезоксихолевая кислота при билиарной патологии: современные представления. Сучасна гастроентерологія. 2019;2(106):46-52.
77. Яковцов ЕП, Гавриков АЕ, Феськов АЭ, Рамалданов СК. Особенности течения и хирургическая тактика при желчнокаменной болезни в пожилом и старческом возрасте. Харківська хірургічна школа. 2007;4:200-202.
78. Якушенко МН, Шакова АХ, Теммюева ЛА и др. Система этапного лечения заболеваний желчевыводящих путей у детей: учеб.метод. пособие. Нальчик; 2007. 88 с.
79. Эрдес СИ, Пестова АС. Показатели моторно-эвакуаторной активности желудочно-кишечного тракта у здоровых школьников г. Москвы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;149(1):14–18.
80. Agunloye AM, Onile OS, Awobode HO, Oladele VS, Anumudu CI. Detection of Urinary Tract Pathology in Some Schistosoma haematobium Infected Nigerian Adults. Journal of Tropical Medicine. 2016;2016:71-75.

81. Ashburn DD, Reed MJ. Gastrointestinal system and obesity. *Crit: Care Clin.* 2010;26(4):625-627.
82. Al-Bayati S, Kodayer S. Gallstone in a group of Iraqi patients with type 2 diabetes mellitus. *Saudi Med. J.* 2012;33(4):412-417.
83. American Diabetes Association. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care.* 2018;41(1):28-37.
84. Angulo P, Machado MV, Diehl AM. Fibrosis in nonalcoholic Fatty liver disease: mechanisms and clinical implications. *Semin Liver Dis.* 2015;35(02):132-145.
85. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(2):389-397.
86. Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Gut microbiota and digestion of polysaccharides. *A. El Kaoutari, Med Sci.* 2014;30(3):259-265.
87. Ballal MA, Sanford PA. Physiology of the sphincter of Oddi: the present and the future? - part 2. *Saudi Journal of Gastroenterology.* 2001;7(1):6-21.
88. Behar J, Corazziari E, Guelrud M. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1498–1509.
89. Benson A. The gut microbiome-an emerging complex trait. *A. Benson. Nat Genet.* 2016;48(11):1301-1302.
90. Bondarenko VM, Maleev VV, Likhoded V.G. Intestinal microflora, obesity and type 2 diabetes. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2014;3:42-49.
91. Bliss ES, Whiteside E. The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity. *Front Physiol.* 2018;9:900.
92. Cani PD. Microbiota and metabolites in metabolic diseases. *P.D. Cani. Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(2):69–70.
93. Cawston EE, Miller LJ. Therapeutic potential for novel drugs targeting the type 1 cholecystikinin receptor. *British Journal of Pharnacology.* 2010;159(5):1009-1021.
94. Chiang J.Y.L. Recent advances in understanding bile acid homeostasis. *F1000Res.* 2017;6:2029.

95. Chen Chiung–Yu, Shiesh Shu–Chu, Lin Xi–Zhang. Biliary sludge and pigment stone formation in bile duct– ligated Guinea pigs. *Digestive Diseases and sciences*. 1999;44(1):203–209.
96. Chen L, Peng YT, Chen FL. 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.
97. Chen L, Zhu W, Mai L, Fang L, Ying K. The association of metabolic syndrome and its components with brachial-ankle pulse wave velocity in south China. *Atherosclerosis*. 2015;240(2):345-350.
98. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association between Inflammatory Bowel Disease and Cholelithiasis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018;15(3):513.
99. Chen CH, Huang MH, Yang JC. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1737–1743.
100. Claire LV, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas M. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. 2016;8:42.
101. Collado MC, Rautava S, Isolauri E, Salminen S. Gut microbiota: a source of novel tools to reduce the risk of human disease. *Pediatr Res*. 2015;77(1-2):182-188.
102. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1569–81.
103. Corradini SG, Elisei W, Giovanelli L. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile. *Gastroenterology*. 2010;118(5):912-920.
104. Costello EK, Relman DA. Population health: immaturity in the gut microbial community. *Nature*. 2014;510:344-345.
105. Creutzfeldt W. Malabsorption due to cholecystokinin deficiency in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I. *N. Engl. J. Med*. 2001

- Jul;345(1): 64-65.
106. Danford CJ, Yao ZM, Jiang ZG. Non-alcoholic fatty liver disease: a narrative review of genetics. *J Biomed Res.* 2018;32(5):389-400.
 107. 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.
 108. Dethlefsen L, Fukuyama J, Rumker L. Multidomain analyses of a longitudinal human microbiome intestinal cleanout perturbation experiment. *PLoS Comput Biol.* 2017;(8).
 109. Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Mar;34(2):71-80.
 110. Dowling R.H. Review: pathogenesis of gallstones. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:39-47.
 111. Duncan CB, Riall TS. J.Evidence-based current surgical practice: calculous gallbladder disease. *Gastrointest. Surg.* 2012 Nov;16(11):2011-2025.
 112. Duncan SH, Flint HJ. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proc Nutr Soc.* 2015;74:13-22.
 113. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MS. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15:4158-4188.
 114. Hageman J, Zong W, Biank VF. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Pediatrics. *Pediatric Annals.* 2016;45(2):54-58.
 115. Hand KV. Acute and chronic effects of dietary fatty acids on cholecystokinin expression, storage and secretion in enteroendocrine STC-1 cells. *Molecular Nutrition and Food Research.* 2010;54(1):S93-S103.
 116. Huang W, Metlakunta A, Dedousis N, Zhang P. Kupffer cells facilitate the acute effects of leptin on hepatic lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017;312(1):11-18.
 117. Hooper LV, Koh GY, Nagy A. The gut microbiota as an environmental factor

- that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:15718–15723.
118. Gibson GR, Pedersen C, Gallagher E. Host-microbiome interactions in human type 2 diabetes following prebiotic fibre (galacto-oligosaccharide) intake. *Br. J Nutr*. 2016;116(11):1869-1877.
119. Goldfine AB, Phua EJ, Abrahamson MJ. Glycemic management in patients with coronary artery disease and prediabetes or type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(24):2567-2573.
120. Grigor'eva IN, Efimova OV. Pancreatitis, pancreatic cancer and obesity: hypothesis and facts. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2014;9:4-10.
121. Festi D, Dormi A, Capodicasa S. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol*. 2008;14(34):5282–5289.
122. Foschi D. Plasma cholecystokinin levels after vertical banded gastroplasty: effects of an acidified meal. *Obesity surgery*. 2004 May;14(5):644-647.
123. Kieran R, Dinan GT, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation *Neurobiology of Stress*. 2016 Oct;4:23-33.
124. Ko CW, Lee S. Gallstones. *Textbook of Gastroenterology*, 5th edition. Edited by Tadataka Yamada. Wiley-Blackwell, 2009: 1952-1977.
125. Law DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic.. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2012;19(2):93-96.
126. Li T, Matozel M, Boehme S. Overexpression of cholesterol 7 α -hydroxylase promotes hepatic bile acid synthesis and secretion and maintains cholesterol homeostasis. *Hepatology*. 2011;53(3):996-1006.
127. Li YT, Cai HF, Wang ZH, Xu J, Fang JY. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection.. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:445–457.
128. Lindholm EB. Hyperkinetic gallbladder: an indication for cholecystectomy? *Am. Surg*. 2013;79(9):882-884.
129. Liu CM, Hsu CT, Li CY. A population-based cohort study of symptomatic gallstone disease in diabetic patients. *World J. Gastroenterol*. 2012;18(14):1652-

- 1659.
130. Lefebvre P, Pilon D, Robitaille MN. Real-world glyceemic, blood pressure, and weight control in patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin-an electronic health-record-based study. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(6):1151-1159.
 131. Leslie FC. Plasma cholecystokinin concentrations are elevated in acute upper gastrointestinal infections. *QJM.* 2003 Nov;96(11):870-871.
 132. Ley RE. The gene-microbe link. *Nature.* 2015;518:7–7a.
 133. Ley RE, Kumar H, Lund R. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. *MBio.* 2014;5(6):02113-02114/
 134. Lonovics J, Madacsy L, Szepes A. Mechanisms and clinical aspects of biliary tract motility. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(228):73–89.
 135. Lv J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, Chen Y, Li S, Huang Y, Fu Y, He P, Tang A, Chen J, Chen Z, Qi L, Li L. Gallstone Disease and the Risk of Type 2 Diabetes. *Sci Rep.* 2017 Nov 20;7(1):15853.
 136. Mai V, McCrary QM, Sinha R, Gleib M. Associations between dietary habits and body mass index with gut microbiota composition and fecal water genotoxicity: an observational study in African American and Caucasian American volunteers. *Nutr. J.* 2009;8:49.
 137. Manoria P, Inamdar S, Kumar R. Hepatobiliary dysfunction in Type-2 diabetes mellitus. *J Family Med Prim Care.* 2017 Jul-Sep;6(3):563-567
 138. Marschall HU, Einarsson C. Gallstone disease. *J. of Internal Medicine.* 2007; 261:529–542.
 139. Matsui Y, Hirooka S, Sakaguchi T. Bile Duct Stones Predict a Requirement for Cholecystectomy in Older Patients. *World Journal of Surgery.* 2019;43:1-9.
 140. Maurer KJ, Carey MC, Fox JG. Roles of Infection, Inflammation, and the Immune System in Cholesterol Gallstone Formation. *Gastroenterology.* 2009 February;136(2):425–440.
 141. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota

- The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33(10):93–112.
142. Nakajima S, Muramatsu M, Hira T. Activation of the gut calcium-sensing receptor by peptide agonists reduces rapid elevation of plasma glucose in response to oral glucose load in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;36(12):1099-1107.
143. Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat. Rev. Microbiol*. 2005;3:431–438.
144. Nguyen NQ. Feed intolerance in critical illness is associated with increased basal and nutrient-stimulated plasma cholecystokinin concentrations. *Crit. Care Med*. 2007 Jan;35(1):82-88.
145. Nguyen A, Bouscarel B. Bile acids and signal transduction: role in glucose homeostasis. *Cell. Sign*. 2008;20(12):2180-2197.
146. Noga AA, Vance DE. A gender-specific role for phosphatidylethanolamine N-methyltransferase-derived phosphatidylcholine in the regulation of plasma high density and very low density lipoproteins in mice. *J. Biol. Chem*. 2003;278:21851–21859.
147. Owyang C, Wu GD. The gut microbiome in health and disease.. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1433-1436.
148. Pai R, Tarnawski AS, Tran T. Deoxycholic Acid Activates β -Catenin Signaling Pathway and Increases Colon Cell Cancer Growth and Invasiveness. *Mol Biol Cell*. 2004;15(5):2156–2163.
149. Parseus A, Sommer N, Sommer F. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut*. 2017;(3):429–427.
150. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH. Management of gallstones and its related complications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(1):1531–1542.
151. Plotnikoff GA. Elevated Deoxycholic Acid and Idiopathic Recurrent Acute Pancreatitis: A Case Report With 48 Months of Follow-up. *Global Adv Health Med*. 2014;3(3):70-72.
152. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490:55–60.

153. Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38:996–1047.
154. Roland BC, Ciarleglio MM, Clarke JO. Small intestinal transit time is delayed in small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(7):571–576.
155. RodesL, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Tomaro-Duchesneau C. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2013;:518–526.
156. Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26050.
157. Ruixin C, Zhiwei W, Jian H. Clinical significance of changes of plasma CCK-8 levels in patients with cholelithiasis. *Journal of Radioimmunology.* 2004;17(5):336–337.
158. Samuel BS, Appel SJ. Identifying early signs of peripheral neuropathy among patients with diabetes mellitus. *Nurse Pract.* 2016;41(1):1-5.
159. Sayegh AI, Washington MC, Mhalhal TR. Cholecystokinin-33, but not cholecystokinin-8 shows gastrointestinal site specificity in regulating feeding behaviors in male rats. *Horm Behav.* 2016;85:36-42.
160. Sekirov I, Russell SL, Antunes L. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859–904.
161. Serra-Prat M, Mans E, Palomera E. Gastrointestinal peptides, gastrointestinal motility, and anorexia of aging in frail elderly persons. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(4):291-e245.
162. Shima Y. Nitric oxide mediates cerulein-induced relaxation of canine sphincter of Oddi. *Dig. Dis. Sci.* 1998 Mar;43(3):547-553.
163. 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):507-511.
164. Sun H, Tang H, Jiang S. Gender and metabolic differences of gallstone

- diseases. *World J. Gastroenterol.* 2009;15:1886-1891.
165. Trauner M, Fuchs CD, Halilbasic E, Paumgartner G. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Hepatology.* 2017;65(4):1393-1404.
166. Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *Malawi Med J.* 2016;28(3):123-130.
167. Thuny F, Grisoli D, Cautela J. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *Can J Cardiol.* 2014;30(9):1046-1057.
168. Turnbaugh PJ. Making Millennial Medicine More Meta. *mSystems.* 2018;3(2).00154-17.
169. Turrone F, Berry D, Ventura M. Bifidobacteria and Their Role in the Human Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2016;7:2148.
170. Vitek L, Carey MC. Enterohepatic cycling of bilirubin as a cause of 'black' pigment gallstones in adult life. *Eur. J. Clin. Invest.* 2003;33:799–810.
171. Veysey M.J. Effects of cisapride on gall bladder emptying, intestinal transit, and serum deoxycholate: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* 2001;49(6):828-834.
172. Vrieze A, Out C, Fuentes S. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J Hepatol.* 2014;60(4):824-831.
173. Walker AW, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Phylogeny, culturing, and metagenomics of the human gut microbiota. *Trends Microbiol.* 2014;22(5):267-274.
174. Wang Y, Qi M, Qin C, Hong J. Role of the biliary microbiome in gallstone disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(12):1193-1205.
175. Wang W, Li N. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis. *Saudi Med. J.* 2014;35(9):1005-1012.
176. Wang F, Wang J, Li Y, Yuan J, Yao P, Wei S, Guo H, Zhang X, Yang H, Wu T, He M. Gallstone Disease and Type 2 Diabetes Risk: A Mendelian Randomization Study. *Hepatology.* 2019 Aug;70(2):610-620.
177. Wybourn CA. Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia: Which patients have long term benefit. *Surgery.* 2013 Oct;154(4):761-767.

178. Xi R, Baobing Y, Baojin M. Four Major Factors Contributing to Intrahepatic Stones. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017;2017. Article ID 7213043, 5 pages.
179. 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):2173-2176.
180. Zhang H. Correlation of gut hormones with irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2008;78(2/3):72-76.
181. Zhang C, Yin A, Li H, Wang R. Dietary modulation of gut microbiota contributes to alleviation of both genetic and simple obesity in children. *EBioMedicine*. 2015;2:966–982.
182. 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;20:4730–4736.
183. Zhang FM, Yu CH, Chen HT, Shen Z, Hu FL, Yuan XP, Xu GQ. *Helicobacter pylori* infection is associated with gallstones: Epidemiological survey in China. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 7;21(29):8912-9
184. Zhou J, Cai X, Huang X. A novel glucagon-like peptide-1/glucagon receptor dual agonist exhibits weight-lowering and diabetes-protective effects. *Eur J Med Chem*. 2017;138:1158-1169.

ДОДАТКИ

Додаток А

Акти впровадження у лікувальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КЗ ЛОР Львівського обласного госпіталю
ветеранів війни та репресованих
імені Юрія Липи
П.І.Федунь
« 20 » _____ 2017 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет II типу.
- Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
- Джерело інформації:** Бичков М.А., Вдовиченко В.І., Дяків-Корейба Н.І. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на цукровий діабет з біліарною патологією // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – №1-2 (37-38). – С. 9-12.
- Базова установа, яка проводить впровадження** КЗ ЛОР Львівський обласний госпіталь інвалідів війни та репресованих ім. Ю. Липи
- Форма впровадження:** впроваджено в практику Львівського обласного госпіталю інвалідів війни та репресованих ім. Ю. Липи.
- Термін впровадження:** жовтень 2016 – квітень 2017 року.
- Загальна кількість спостережень** – 32.
- Оцінка науково-технічної розробки згідно зі "Шкалою градації доказів і сили рекомендацій":** 2+С.

| Показники | За даними | |
|--|---------------|----------------------------|
| | Розроблювачів | Організації, що впровадила |
| Моніторинг рівня холецистокініну сироватки крові для діагностики жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет II типу | 100% | 100% |

- Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

Відповідальний за впровадження:

*д-р мед. наук, головний лікар
КЗ ЛОР Львівського обласного госпіталю
ветеранів війни та репресованих імені Ю. Липи*

П.І.Федунь

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
ОКШ «Сєрєтська
обласна клінічна лікарня
М. Бичков
 «З» 20 17р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

- Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет II типу.
- Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
- Джерело інформації:** Бичков М.А., Вдовиченко В.І., Дяків-Корейба Н.І. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на цукровий діабет з біліарною патологією // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – №1-2 (37-38). – С. 9-12.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** _____

Форма впровадження: впроваджено в практику _____

Термін впровадження: жовтень 2016 – квітень 2017 року.

- Загальна кількість спостережень – 24.
- Оцінка науково-технічної розробки згідно зі "Шкалою градації доказів і сили рекомендацій": 2+С.

| Показники | За даними | |
|--|---------------|----------------------------|
| | Розроблювачів | Організації, що впровадила |
| Моніторинг рівня холецистокініну сироватки крові для діагностики жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет II типу | 100% | 100% |

- Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач гастроентерологічного
відділення ОКШ «Сєрєтська
обласна клінічна лікарня

[Handwritten signature]

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 КЗ ЛОР Львівського обласного госпіталю
 ветеранів війн та репресованих
 імені Юрія Липи
 П.І.Федунь
 13.04.2017 року



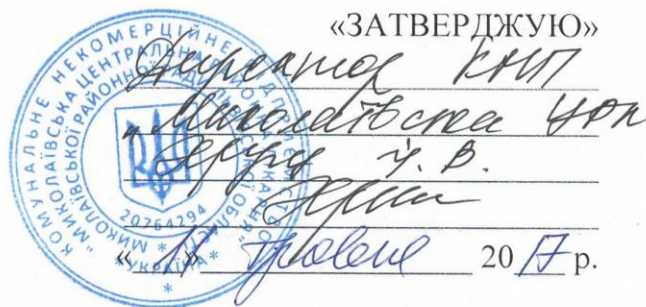
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб моніторингу перебігу біліарної патології у хворих на цукровий діабет.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
3. **Джерела інформації:** Бичков М.А., Вдовиченко В.І., Дяків-Корейба Н.І. Рівень холестерину сироватки крові у хворих на цукровий діабет з біліарною патологією // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – №1-2 (37-38). – С. 9-12.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КЗ ЛОР Львівський обласний госпіталь інвалідів війн та репресованих ім. Ю. Липи
5. **Форма впровадження:** впроваджено в практику Львівського обласного госпіталю інвалідів війн та репресованих ім. Ю. Липи.
6. **Термін впровадження:** 2016 до даного часу.
7. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»:** 2+С.
8. **Ефективність впровадження:** покращення діагностики, лікування та прогнозування перебігу біліарної патології серед хворих на цукровий діабет II типу.
9. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

Відповідальний за впровадження:

*заст. головного лікаря
 кафедри медичної
 хімії кафедри Р.А.*

Р.А.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Ультразвукові особливості жовчевого міхура у хворих на цукровий діабет.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
3. **Джерела інформації:** Дяків-Корейба Н.І. Костюк О.В. Ультразвукові особливості жовчевого міхура у хворих на цукровий діабет. // Актуальні проблеми сучасної медицини. Україна. Полтава. 2016. – Том 16. Випуск 4 (56). Частина 2. с. 92-95
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в практику.
6. **Термін впровадження:** 2017 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 51.
8. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»:** 2+С.

| Показники | За даними | |
|---|---------------|----------------------------|
| | Розроблювачів | Організації, що впровадила |
| Функціональний стан жовчевого міхура, скоротлива здатність жовчевого міхура | 100% | 100% |

9. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

Відповідальний за впровадження:

Д. Савчук
засн. з медичн. дослідж.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
О.М. Королько
 «15» грудня 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

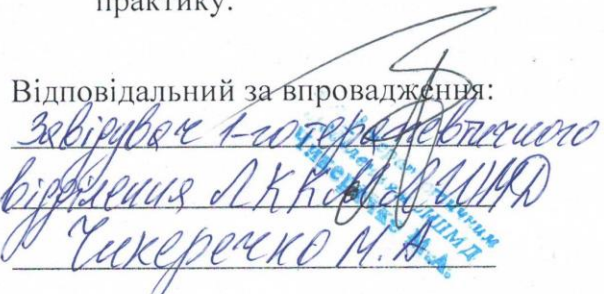
1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики метаболічних змін при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на цукровий діабету 2-го типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
3. **Джерела інформації:** Дяків-Корейба Н.І. Якимова А.В. Метаболічні зміни при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою. // Україна. Гепатологія. 2018. - №2 (40) с. 31-36
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в практику.
6. **Термін впровадження:** жовтень 2018 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 49.
8. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»:** 2+С.

| Показники | За даними | |
|--|---------------|----------------------------|
| | Розроблювачів | Організації, що впровадила |
| Моніторинг рівня показників ліпідного обміну глюкози мікрофлори кишкового каналу | 100% | 100% |

9. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач Інституту діагностичної медицини
Сухеречко М. А.



Додаток Б

Акти впровадження у навчальний процес



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний університет»

к. мед. н., доцент І. В. Геруш

2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб моніторингу перебігу біліарної патології у хворих на цукровий діабет.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
3. **Джерела інформації:** Бичков М.А., Вдовиченко В.І., Дяків-Корейба Н.І. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на цукровий діабет з біліарною патологією // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – №1-2 (37-38). – С. 9-12.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в навчальний процес кафедри при проведенні семінарських та практичних занять із вивчення захворювань травної системи.
6. **Термін впровадження:** 2016 навчальний рік.
7. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»:** 2+С.
8. **Ефективність впровадження:** покращена інформованість слухачів про особливості діагностики та прогнозування перебігу біліарної патології серед хворих на цукровий діабет II типу.
9. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

Завідувач кафедрою внутрішньої медицини
та інфекційних хвороб ВДНЗ України
«Буковинський державний медичний
університет»

д. мед. н., професор

О. І. Федів

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



1-й проректор з науково-педагогічної роботи
ЛНМУ імені Данила Галицького
член кор. НАМНУ, д.мед.н., професор

М.Р. Гжегоцький
«13 вересня» 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики кишкового каналу у хворих з поєднаною патологією жовчекам'яної хвороби та цукрового діабету 2-го типу
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
3. **Джерела інформації:** Н.І. Дяків-Корейба, А.В. Якимова. Метаболічні зміни при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою. Україна. Гепатологія. 2018. №2 (40) (с.31-36).
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в навчальний процес кафедри при проведенні семінарських та практичних занять із вивчення захворювань травної системи.
6. **Термін впровадження:** 2019 навчальний рік.
7. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»:** 2+С.
8. **Ефективність впровадження:** покращена інформованість слухачів про особливості діагностики та прогнозування метаболічних змін при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих з жовчекам'яною хворобою та цукровим діабетом 2-го типу
9. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

Завідувач кафедри терапії №1 та медичної
діагностики ФПДО Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор

С.Я. Скляров

Додаток В

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Вдовиченко ВІ, Дяків-Корейба НІ. Поширеність жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними автопсії. 2009;80–81. Тези доповідей науково-практичної конференції «Актуальні проблеми медицини» (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2009 р.) – публікація тез.
2. Вдовиченко ВІ, Дяків-Корейба НІ. Особливості клінічного перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. 2013;21–22. Тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука» (м. Полтава, 22 листопада 2013 р.) – публікація тез.
3. Дяків-Корейба НІ. Клініко-діагностичні особливості перебігу біліарної патології у хворих на цукровий. 2016;28-29. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 9 грудня 2016 р.) – публікація тез.
4. Дяків-Корейба НІ. Особливості мікрофлори кишкового каналу у хворих з поєднанням жовчекам'яної хвороби та цукрового діабету 2. 2017;38-40. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (м. Чернівці, 5-6 жовтня 2017 р.) – публікація тез.
5. Дяків-Корейба НІ. Метаболічні зміни при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою. 2017;24-25. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 17 листопада 2017) – публікація тез.

Додаток Д

Наукові праці, опубліковані за темою дисертації**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. Дяків-Корейба НІ. Поширеність жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними автопсії. Міжвідомчий збірник «Гастроентерологія». 2010;44:23-30.

Здобувач здійснила огляд літератури, набір матеріалу, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку.

2. Дяків-Корейба НІ, Костюк ОВ. Ультразвукові особливості жовчевого міхура у хворих на цукровий діабет. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;4(56):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 МА, Вдовиченко ВІ, Дяків-Корейба Н.І. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на цукровий діабет із біліарною патологією. Україна. Здоров'я нації. 2016;1-2(37-38): 9-12.

Дисертант особисто збрала та проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст статті.

4. Дяків-Корейба НІ. Особливості перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;2(64):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 НІ. Мікрофлора травного тракту при поєднанні жовчнокам'яної хвороби і цукрового діабету 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;4(60):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 НІ, Якімова АВ. Метаболічні зміни при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою. Гепатологія. 2018;2(40):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 НІ. Особливості перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від статі. Wiad Lek. 2018;71(3 pt 1):534-536.

Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Вдовиченко ВІ, Дяків-Корейба НІ. Поширеність жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними автопсії. 2009;80–81. Тези доповідей науково-практичної конференції «Актуальні проблеми медицини» (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2009 р.).

Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку та доповідала на конференції.

9. Вдовиченко ВІ, Дяків-Корейба НІ. Особливості клінічного перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. 2013;21–22. Тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука» (м. Полтава, 22 листопада 2013 р.).

Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку та доповідала на конференції.

10. Дяків-Корейба НІ. Клініко-діагностичні особливості перебігу біліарної

патології у хворих на цукровий. 2016;28-29. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 9 грудня 2016 р.).

Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку.

11. Дяків-Корейба НІ. Особливості мікрофлори кишкового каналу у хворих з поєднанням жовчекам'яної хвороби та цукрового діабету 2. 2017;38-40. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (м. Чернівці, 5-6 жовтня 2017 р.).

Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку.

12. Дяків-Корейба НІ. Метаболічні зміни при порушенні мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою. 2017;24-25. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 17 листопада 2017).

Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку.

Наукові праці, в яких додатково відображені наукові результати дисертації

13. Дяків-Корейба НІ. Жовчекам'яна хвороба у хворих на цукровий діабет 2 типу: епідеміологія, особливості морфології жовчевого міхура, клініка та лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2016;25:599-607.

Здобувач здійснила огляд літератури і підготувала статтю до друку.