

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОРОВЕЦЬ МИРОСЛАВА ОЛЕГІВНА

УДК: 616.379-008.65-06:616.36/.361]-036-07-08

Дисертація

**УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ: КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ДІАГНОСТИКА,
ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідні джерела

_____ Мирослава БОРОВЕЦЬ

**Науковий керівник: Радченко Олена Мирославівна, доктор медичних наук,
професор**

Львів - 2024

Анотація

Боровець М.О. Ураження гепатобіліарної системи у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: клінічний перебіг, діагностика, підходи до лікування. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (22 Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2024.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики та лікування гепатобіліарних уражень у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) шляхом вивчення їх поширеності та клінічної характеристики залежно від стану ліпідного дисметаболізму, адипокінового та цитокінового дисбалансу та змін мікрогеному кишкової флори.

Дисертаційна робота як дуальне ретроспективно-проспективне дослідження виконувалась у 202-24 рр. на кафедрі внутрішньої медицини №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького, набір пацієнтів здійснено на клінічних базах університету. Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №2 ЛНМУ «Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки» (2022-25; № держреєстрації 0122U00016), дисертантка була співвиконавицею.

Метою дослідження було дослідити стан гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД2 та провідні патогенетичні механізми їх розвитку і вдосконалити діагностику та лікування цих коморбідних станів.

Для досягнення мети дослідження була поставлена низка завдань: вивчити поширеність патології гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД2 та визначити клінічні особливості стану печінки та жовчного міхура; встановити зв'язок розладів гепатобіліарної системи з порушеннями ліпідного метаболізму серед пацієнтів з ЦД2; дослідити роль дисбалансу цитокінів (лептин, резистин, селектин, інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин-альфа) як патогенетичної ланки розвитку уражень гепатобіліарної системи та ЦД2; оцінити стан мікробіоти кишківника за метагеномним аналізом за умов наявності чи відсутності ЦД2; вдосконалити підходи до лікування уражень гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД2.

Об'єм дослідження: ретроспективна діагностика гепатобіліарних уражень (ГБУ) у 220 пацієнтів з ЦД2; проспективний етап - 120 пацієнтів основної та контрольної груп з із дотриманням заходів по забезпеченню безпеки здоров'я людини, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, що було підтверджено Комісією з питань етики при ЛНМУ імені Данила Галицького. Були використані наступні методи дослідження: антропометричні, анамнестичні та клінічні; стандартні інструментальні ультразвукові та лабораторні біохімічні; хроматографічні (HbA1c) та імуноферментні (адипоцитокіни та цитокіни, інсулін, С-пептид); секвенування з полімеразною ланцюговою реакцією (NGS; мікробіота кишок); аналітичні (обґрунтування стратегії та тактики лікування); розрахункові (індекси, коефіцієнти, відношення) та статистичні.

Дослідження проведено поетапно у 4 етапи: на першому етапі проведений аналіз документації 250 пацієнтів з ЦД2, з яких у 220 відбулась ретроспективна діагностика гепатобіліарних уражень; на 2 етапі на початку проспективного дослідження сформовано групи з 120 пацієнтів з ЦД2, в яких визначені маркери гепатобіліарних уражень, здійснені стандартні скринінгові дослідження і оцінка метаболічного стану; на 3 етапі вивчена характеристика провідних механізмів гепатобіліарних уражень у пацієнтів з ЦД2 (ліпідного дисметаболізму, адипокінового та цитокінового дисбалансу, зміни метагеному кишкової флори); 4 етап заключався в обґрунтуванні модифікованої схеми лікування з врахуванням отриманих результатів та узагальненні результатів дослідження.

Ретроспективний аналіз 220 пацієнтів з ЦД2 у стадії декомпенсації показав, що провідними змінами стану печінки були посилення ехогенності (92,56 %) та гепатомегалія ≥ 170 мм (44,89 %), середнє значення ехогенності становило $1,92 \pm 0,10$ ум. од. Ехогенність печінки прямо істотно корелювала з вертикальним розміром ($r = 0,39$), розміром лівої частки ($r = 0,69$) та діаметром ворітної вени ($r = 0,56$) усі $p < 0,01$. Пацієнти з гепатомегалією були молодшими ($p = 0,06$) без гендерної відмінності; у них були істотно більшими ІМТ (33,03 проти 29,93 кг/м²), розмір лівої частки та ворітної вени (70,96 проти 55,70 мм; 11,03 проти 9,06 мм), ехогенність

печінки (2,15 проти 1,23); усі $p < 0,05$. По мірі зростання віку пацієнтів з ЦД2 збільшувалась частка жінок, зменшувались ріст та маса пацієнтів, однак ІМТ та рівень HbA1c залишалися незмінними; розміри печінки та діаметр ворітної вени з віком пацієнтів зменшувались, тоді як ехогенність печінки дещо зростала. Пацієнти з підвищеною ехогенністю печінки мали істотно вищі рівні трансаміназ, які, проте, не досягали рівня стеатогепатитів; активність аланін амінотрансферази (АЛТ) перевищувала активність аспартатамінотрансферази (АСТ). Мінімальною кількістю АСТ та АЛТ виявилась у пацієнтів з ЦД2 з інтактною гепатобіліарною системою (20,06 од. та 21,29 од.; обидва $p < 0,05$ порівняно з підгрупою з ГБУ) і досить низькою у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози (25,13 од. та 25,13 од., обидва $p < 0,05$). Активність АЛТ прямо корелювала з тривалістю анамнезу ЦД2 ($r = 0,38$), величина індексу де Рітиса обернено з HbA1c ($r = -0,42$) та постпрандіальною глікемією ($r = -0,49$); усі $p < 0,05$.

У 73,45 % пацієнтів з ЦД2 були виявлені сонографічні зміни жовчного міхура (ЖМ), істотно частіше, ніж інтактний його стан. У 3,42 % ЖМ був видалений з приводу холелітіазу, а також були діагностовані біліарний сладж (34,51 %), ущільнення стінки ЖМ (30,97 %), хронічний холецистит (3,54 %), потовщення стінки ЖМ (10,62 %), холелітіаз (28,39 %), деформації тіла та шийки ЖМ (16,81 %). Об'єм ЖМ перевищував значення групи контролю на 30,38 %. Довжина стінки ЖМ мала тенденцію до збільшення по мірі зростання розміру лівої частки печінки ($r = 0,36$). Пацієнти з ЦД2 та потовщенням стінки ЖМ ($4,85 \pm 0,32$ мм) відрізнялись від пацієнтів з ЦД2 та нормальною товщиною стінки ЖМ ($2,41 \pm 0,07$ мм) за істотно вищим ІМТ (32,37 проти 29,25 кг/м²; $p < 0,05$). У пацієнтів похилого віку спостерігалось істотне збільшення поперечного розміру на 26,34 % (25,59 проти 3,11 мм) та об'єму ЖМ на 73,44 % (40,88 проти 23,57 мл³); обидва $p < 0,05$.

Аналіз ліпідного метаболізму показав, що ЦД2 характеризувався істотно вищим вмістом тригліцеридів (ТГ) (3,03 проти 1,73 ммоль/л) та ТГ/ЛПВЩ (2,38 проти 1,38; обидва $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з порушенням толерантності до глюкози. Серед пацієнтів з ЦД2 наявність супутніх ГБУ, на відміну від пацієнтів контролю з інтактними печінкою та ЖМ, призвела до істотного зростання значень ТГ сироватки (3,13 проти 2,08 ммоль/л), відношення ТГ/ЛПВЩ (2,50 проти 1,68) та

тригліцеридоклюкозного індексу (ТГГІ) (16,72 проти 7,72) та у 2,2 рази частішого зростання кількості проатерогенних часточок невисокої щільності (68,75 % проти 30,77 %); усі $p < 0,05$. За кореляційним аналізом, погіршення ліпідного метаболізму зі збільшенням проатерогенних параметрів корелювало з чоловічою статтю, абдомінальними ожирінням (ЗХС: $r = 0,57$; ТГ: $r = 0,77$; ХС-неЛПВЩ: $r = 0,53$; НЕЖК: $r = 0,59$; ТГ/ЛПВЩ: $r = 0,54$) з збільшеною продукцією адипокіну резистину (з індексом Castelli-2: $r = 0,40$), погіршенням вуглеводного метаболізму за глікемією натще (з ЗХС: $r = 0,47$; ТГ: $r = 0,60$; ХС-неЛПВЩ: $r = 0,44$ та ТГ/ЛПВЩ: $r = 0,57$), активацією системного запалення за цитокіном інтерлейкіном (ІЛ)-2 (з НЕЖК $r = -0,34$) та посиленням ендогенної інтоксикації (ХС-ЛПВЩ та індекс Castelli-2 з креатиніном: $r = 0,45$ та $r = 0,53$); усі $p < 0,05$. Зростання ТГГІ було прямо пропорційним абдомінальному ожирінню (ОТ/ОС: $r = 0,83$; $p < 0,001$) зі збільшенням у крові ЗХС ($r = 0,85$; $p < 0,001$), НЕЖК ($r = 0,60$; $p < 0,05$), проатерогенних ХС-ЛПВЩ ($r = 0,80$; $p < 0,001$) та вмісту глюкози натще ($r = 0,66$; $p < 0,01$), а також було паралельним збільшенню коефіцієнта атерогенності ($r = 0,53$; $p < 0,05$), індексу Castelli-1 ($r = 0,51$; $p < 0,05$) та відношенню ТГ/ЛПВЩ ($r = 0,87$; $p < 0,001$).

Ми виявили цитокіновий дисбаланс, який може бути описаний формулою: лептин⁽⁺³⁾; резистин⁽⁰⁾; селектин⁽⁻¹⁾; ІЛ2⁽⁺¹⁾; ІЛ6⁽⁰⁾; тумор-некротичний фактор-альфа (ТНФа) ⁽⁺¹⁾. У пацієнтів з ЦД2 на відміну від осіб з порушенням толерантності до глюкози спостерігались істотно вищі вмісти селектину (231,08 проти 177,98 нг/мл, $p = 0,05$) та ІЛ6 (3,41 проти 1,55, пг/мл, $p < 0,05$). Супутні ГБУ у пацієнтів з ЦД2 призвели до істотно вищого вмісту лептину (26,09 проти 15,45 нг/мл, $p < 0,05$), що проявлялось також у 2,23 рази частішою лептинорезистентністю за відношенням Л/ТГ (95,65 % проти 42,86 %, $p < 0,05$), ніж в аналогічних осіб з ЦД2 та інтактними печінкою та ЖМ. Незважаючи на підвищену масу тіла, наявність ЦД2 та ГБУ, у 37,50 % хворих вміст лептину крові був нормальним ($10,58 \pm 1,35$ нг/мл), тоді як у 62,50 % його значення перевищувало норму ($35,40 \pm 4,60$ нг/мл). Пацієнти з підвищеним вмістом лептином відрізнялись істотно більшою масою тіла ($35,29$ проти $30,42$ кг/м²) та вищими значеннями розрахункових відношень лептину: маркером лептинорезистентності Л/ТГ (15,65 проти 5,95), Л/ІМТ ($1,00 \pm 0,12$ проти

0,36 ± 0,05), Л/Р (16,44 проти 5,66); усі $p < 0,05$. Пацієнти з ЦД2 та ГБУ і нормальним чи підвищеним вмістом селектину істотно не відрізнялись між собою. Хворі на ЦД2 та ГБУ з низьким (3,87 ± 0,38 пг/мл) та підвищеним (11,24 ± 0,96 пг/мл) вмістом ТНФа істотно відрізнялись між собою за кількістю ЛПВЩ, вміст яких був істотно більшим у пацієнтів з вищою кількістю ТНФа (1,34 проти 1,12, $p < 0,05$). Пацієнти з ЦД2 та ГБУ з підвищеним вмістом ІЛ2 відрізнялись від пацієнтів з його нижчим вмістом меншою тривалістю анамнезу ІХС (0,78 проти 2,46 рр.), вищим вмістом ТНФа у крові (8,94 проти 5,63 пг/мл), вищою активністю АСТ (46,46 проти 31,84), нижчими кількостями НbA1c (8,64 проти 10,44%) та креатиніну (81,37 проти 94,56 мкмоль/л); усі $p < 0,05$.

І ЦД2, і супутні ГБУ призводили до суттєвого збільшення трансаміназ зі збільшенням індексу де Рітіса понад 1,0. Максимальними АСТ та АЛТ виявились за умов зростання ТГГІ >16,72 та збільшення вмісту ІЛ2 у крові >6,50 пг/мл. Індекс де Рітіса був мінімальним за умов високих значень ТГГІ (>16,72) та лептину (>15,00 нг/мл) та низького вмісту селектину ($\leq 233,00$ нг/мл) та ТНФа ($\leq 7,1$ пг/мл); усі $p < 0,05$.

Порівняння абсолютних значень параметрів метагеному мікробіому кишок у пацієнтів з ЦД2 та без нього не показало істотних відмінностей, хоча у пацієнтів з ЦД2 була зменшена кількість *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, тоді як вмісти *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Klebsiella oxytoca*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.* були збільшені. Наявність супутніх ГБУ у пацієнтів з ЦД2 призвела до збільшення загальної бактерійної маси у 200 разів із збільшенням відсоткового вмісту *Bacteroidetes* на 10 %; відношення *Bacteroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii* перевищувало норму у 30 разів. Зоблігатних бактерій норму перевищували вміст *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis group* та *Faecalibacterium prausnitzii*. Також супутні ГБУ супроводжувались появою відсутніх у нормі *Clostridium difficile*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* та *Candida spp.* та підвищенням кількості *Klebsiella spp.* та *Proteus spp.* Крім того, спостерігалось зростання кількості *Escherichia coli* у 100 разів та *Faecalibacterium prausnitzii* у 5 разів, *Klebsiella spp.* та *Proteus spp.* у сотні разів. За кореляційним аналізом, у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД2 та ГБУ за умов збільшення маси тіла та

погіршення контролю за ЦД2 зростав відносний вміст ДНК інших груп енетротипу (крім *Firmicuts*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*); а збільшення ендогенної інтоксикації, погіршення ліпідного метаболізму та артеріальна гіпертензія супроводжувались збільшенням *Bacteroides fragilis group* та їх відношення до *Faecalibacterium prausnitzii*.

Не медикаментозне лікування поєднаного перебігу ЦД2 та ГБУ скеровано на нормалізацію маси тіла чи хоча би зменшення ІМТ (оптимізація харчування зі зменшенням калорійності, системне збільшення фізичного навантаження, активізація способу життя та зменшення статичного навантаження, нормалізація режиму дня та сну). Запропоновано модифіковане індивідуалізоване медикаментозне лікування поєднаного перебігу ЦД2 та ГБУ: 1) постійний суворий глікемічний контроль із застосуванням рекомендованих комбінацій засобів чи монотерапії з обережністю для агоністів рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 у випадках біліарного сладжу і холелітазу; 2) постійна корекція ліпідного дисметаболізму: урсодезоксихолева кислота тривалістю 6 міс. чередувати з фібратом (за умов відсутності змін ЖМ), омега-3 ЖК та секвестрантом жовчних кислот тривалістю по 2 міс.; 3) курсові застосування пробіотика курсами по 2 міс. з перервами. Застосування запропонованого модифікованого індивідуалізованого комплексу лікування ЦД2 та ГБУ призвело до досягнення субкомпенсації ЦД2, зменшення діабетичних та зникнення диспепсичних скарг, що супроводжувалось покращенням стану пацієнтів.

Наукова новизна та теоретичне значення одержаних результатів. Наукова новизна роботи полягає у тому, що поєднання ЦД2 з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки є практично у всіх пацієнтів (92,56 %) з вищими значеннями трансаміназ (істотно порівняно з ізольованим ЦД2 чи тільки порушенням толерантності до глюкози), що у половини з них супроводжувалося і гепатомегалією. У пацієнтів з поєднаною патологією здовження анамнезу ЦД2 супроводжувалось зростанням активності АЛТ ($r = 0,38$), а погіршення контролю за ЦД2 за HbA1c і постпрандіальною глікемією супроводжувалось зростанням індексу де Рітіса ($r = -0,4$ та $r = -0,49$), усі $p < 0,05$.

Показано, що частота біліарної патології у пацієнтів з ЦД2 перевищує поширеність її у популяції (біліарний сладж 34,51 %, ущільнення стінки ЖМ 30,97 %, холелітіаз 28,39 %, деформації тіла та шийки ЖМ 16,81 %, потовщення стінки ЖМ 10,62%), причому розміри ЖМ зростали зі збільшенням віку пацієнтів.

Доведено, що поява ГБУ у пацієнтів з ЦД2 супроводжувалось погіршенням ліпідного профілю, що проявлялось істотним зростанням ТГ (3,13 та 2,08 ммоль/л), відношення ТГ/ХС-ЛПВЩ (2,50 та 1,68), ТГГІ (16,72 та 7,72) та у 2,2 рази частішого зростання ХС-ЛПнеВЩ (68,75% та 30,77%); усі $p < 0,05$. Погіршення ліпідного метаболізму корелювало з чоловічою статтю, абдомінальними ожирінням з збільшеною продукцією резистину, погіршенням вуглеводного метаболізму з вищою глікемією натще, активацією системного запалення із зменшенням ІЛ2 та посиленням ендогенної інтоксикації (усі $p < 0,05$).

Теоретичне значення має виведена формула цитокинового дисбалансу (лептин⁽⁺³⁾; резистин⁽⁰⁾; селектин⁽⁻¹⁾; ІЛ2⁽⁺¹⁾; ІЛ6⁽⁰⁾; ТНФа⁽⁺¹⁾), яка вказує на провідну роль лептину, ІЛ2, ТНФа та селектину у прогресуванні як ЦД2, так і ГБУ.

Вперше показано, що максимальна активність трансаміназ спостерігалась за умов високого вмісту ІЛ2 ($> 6,50$ пг/мл); мінімальний індекс де Рітіса був за умов високих значень лептину ($> 15,00$ нг/мл) та низьких вмістів селектину ($\leq 233,00$ нг/мл) і ТНФа ($\leq 7,1$ пг/мл); усі $p < 0,05$; тобто зміни цих цитокінів можуть слугувати маркерами переходу стеатозу печінки у стеатогепатит.

Розширені уявленні про кількісні та якісні зміни мікробіоти за умов супутніх ГБУ у пацієнтів з ЦД2 із застосуванням секвенування (збільшення загальної бактерійної маси у 200 разів із збільшенням вмісту *Bacteroidetes*; відношення *Bacteroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii*; а також облігатних *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis group* та *Faecalibacterium prausnitzii* з появою відсутніх у нормі *Clostridium difficile*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* та *Candida spp.*).

Вперше показано, що у пацієнтів з поєднаною патологією за умов збільшення маси тіла та погіршення контролю за перебігом ЦД2 зростав відносний вміст ДНК інших груп енетротипу (крім *Firmicuts*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*); а збільшення ендогенної інтоксикації, погіршення ліпідного метаболізму та артеріальна

гіпертензія супроводжувались зростанням *Bacteroides fragilis group* та їх відношення до *Faecalibacterium prausnitzii*.

Практичне значення роботи полягає у доведенні потреби прицільного визначення стану печінки та жовчного міхура та врахування виявлених змін під час формування комплексу медикаментозного лікування.

З врахуванням отриманих результатів дослідження запропоновано модифіковане індивідуалізоване медикаментозне лікування поєднаного перебігу ЦД2 та ГБУ, що включає постійний суворий глікемічний контроль з обережністю для агоністів рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 у випадках біліарного сладжу і холелітіазу; постійну корекцію ліпідного дисметаболізму та курсове застосування пробіотика чи пребіотика. Показана достатня клінічна ефективність модифікованого лікування.

Показана доцільність та потреба визначення стану мікробіоти кишок, що зумовлює вибір пробіотика чи пребіотика та через нормалізацію флори може зменшувати активність синдрому системного запалення та ендогенної інтоксикації, покращувати ліпідний профіль та сприяти нормалізації артеріального тиску, що доведено кореляційним аналізом.

Доведена потреба зменшення маси тіла та ІМТ, оскільки це може призвести до зменшення вмісту лептину, оскільки пацієнти з підвищеним лептином відрізнялись істотно більшими ІМТ (35,29 та 30,42кг/м²) та відношеннями Л/ТГ (15,65 та 5,95), Л/ІМТ (1,00 та 0,36), Л/Р (16,44 та 5,66; усі $p < 0,05$).

Ключові слова: цукровий діабет, печінка, жовчний міхур, ожиріння, стеатоз печінки, холелітіаз, цитокіни, ліпіди, мікробіота.

ABSTRACT

Borovets M.O. Changes of hepatobiliary system in patients with type 2 diabetes mellitus: clinical features, diagnosis, approaches to treatment.

Qualification Scientific Work on the rights of manuscript.
Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 Medicine (22 Health

Care). – Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2024.

The dissertation is aimed at improvement of the diagnosis and treatment of hepatobiliary alterations in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) by studying their prevalence and clinical characteristics depending on the state of lipid dysmetabolism, adipokine and cytokine imbalance, and changes in the gut microbiome.

This dual retrospective-prospective study was conducted between 2022-2024 at the Department of Internal Medicine No. 2 of Danylo Halytskyi LNMU. Patient enrollment was carried out at the university's clinical bases. The work is part of the research project of the Department of Internal Medicine No. 2 of LNMU titled "Features and Markers of the Course of Internal Diseases in Combination with Metabolic Syndrome and Metabolically Associated Fatty Liver Disease" (2022-2025; State Registration No. 0122U00016), in which the dissertant was a co-executor.

The aim of the study was to investigate the state of hepatobiliary system in patients with T2DM, leading pathogenetic mechanisms of their development, and to improve the diagnosis and treatment of these comorbid conditions.

To achieve this aim, the following tasks were set: to study the prevalence of hepatobiliary system pathology in patients with T2DM and determine the particular clinical characteristics of the liver and gallbladder; to establish the connection between hepatobiliary system disorders and lipid metabolism disturbances among patients with T2DM; to investigate the role of cytokine imbalance (leptin, resistin, selectin, interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha) as a pathogenetic link in the development of hepatobiliary system damage and T2DM; to assess the state of the intestinal microbiota through metagenomic analysis in the presence or absence of T2DM; to improve approaches to the treatment of hepatobiliary system lesions in patients with T2DM.

Scope of the research: retrospective diagnosis of metabolic hepatobiliary changes (HBC) was performed on 220 patients with T2DM. The prospective stage involved 120 patients from the main and control groups, adhering to measures ensuring human health safety, dignity, and moral-ethical norms in accordance with the principles of the Helsinki Declaration, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and

relevant Ukrainian laws, as confirmed by the Ethics Commission of Danylo Halytskyi LNMU. The following research methods were used: anthropometric, anamnesis and clinical assessments; standard instrumental ultrasound and laboratory biochemical analyses; chromatographic methods (HbA1c) and enzyme-linked immunosorbent assays (adipocytokines and cytokines, insulin, C-peptide); sequencing with polymerase chain reaction (NGS; gut microbiota); analytical methods (justification of treatment strategy and tactics); computational methods (indices, coefficients, ratios); and statistical analyses.

The study was conducted in four stages. First stage: analysis of documentation from 250 patients with T2DM, with 220 undergoing retrospective diagnosis of hepatobiliary changes. Second stage: at the beginning of the prospective study, groups comprising 120 patients with T2DM were formed. Markers of hepatobiliary damage were determined, standard screening studies were conducted, and metabolic status was assessed. Third Stage: investigation of the characteristics of the leading mechanisms of hepatobiliary damage in patients with T2DM (lipid dysmetabolism, adipokine and cytokine imbalance, changes in the gut microbiome metagenome). Fourth stage: substantiation of a modified treatment regimen considering the obtained results and summarization of the research findings.

Retrospective analysis of 220 patients with T2DM in the decompensation stage showed that the leading changes in liver condition were increased echogenicity (92.56%) and hepatomegaly ≥ 170 mm (44.89%). The average echogenicity value was 1.92 ± 0.10 conventional units. Liver echogenicity significantly correlated with vertical size ($r = 0.39$), left lobe size ($r = 0.69$), and portal vein diameter ($r = 0.56$), all $p < 0.01$. Patients with hepatomegaly were younger ($p = 0.06$) without gender differences and had significantly higher BMI (33.03 vs. 29.93 kg/m²), left lobe size, portal vein diameter (70.96 vs. 55.70 mm; 11.03 vs. 9.06 mm), and liver echogenicity (2.15 vs. 1.23); all $p < 0.05$. With increasing age, the proportion of women increased, patient height and weight decreased, but BMI and HbA1c levels remained unchanged. Liver size and portal vein diameter decreased with age, while liver echogenicity slightly increased. Patients with increased liver echogenicity had significantly higher transaminase levels, which, however, did not reach steatohepatitis levels; alanine aminotransferase (ALT) activity exceeded aspartate aminotransferase (AST) activity. The minimal amounts of AST and ALT were found in

patients with T2DM with an intact hepatobiliary system (20.06 U and 21.29 U; both $p < 0.05$ compared to the subgroup with HBC) and were quite low in patients with impaired glucose tolerance (25.13 U and 25.13 U, both $p < 0.05$). ALT activity correlated directly with the duration of T2DM history ($r = 0.38$), and the de Ritis index inversely with HbA1c ($r = -0.42$) and postprandial glycemia ($r = -0.49$); all $p < 0.05$.

In 73.45% of patients with T2DM, sonographic changes in the gallbladder (GB) were detected, significantly more often than an intact GB. In 3.42%, the GB was removed due to cholelithiasis. Diagnosed conditions included biliary sludge (34.51%), wall thickening of the GB (30.97%), chronic cholecystitis (3.54%), further thickening of the GB wall (10.62%), cholelithiasis (28.39%), and deformities of the GB body and neck (16.81%). The GB volume exceeded control group values by 30.38%. GB wall length tended to increase with an increase in the left liver lobe size ($r = 0.36$). Patients with T2DM and GB wall thickening (4.85 ± 0.32 mm) differed from those with normal GB wall thickness (2.41 ± 0.07 mm) by significantly higher BMI (32.37 vs. 29.25 kg/m²; $p < 0.05$). Elderly patients showed a significant increase in transverse GB size by 26.34% (25.59 vs. 3.11 mm) and GB volume by 73.44% (40.88 vs. 23.57 ml³); both $p < 0.05$.

Analysis of lipid metabolism indicated that T2DM was characterized by significantly higher triglyceride (TG) levels (3.03 vs. 1.73 mmol/l) and TG/HDL-C ratio (2.38 vs. 1.38 ; both $p < 0.05$) compared to patients with impaired glucose tolerance. Among patients with T2DM, the presence of concomitant HBC, unlike patients with intact liver and GB, led to significantly higher TG levels (3.13 vs. 2.08 mmol/l), TG/HDL-C ratio (2.50 vs. 1.68), triglyceride-glucose index (TyG index) (16.72 vs. 7.72), and a 2.2-fold increase in proatherogenic non-HDL-C particles (68.75% vs. 30.77%); all $p < 0.05$. Correlation analysis showed that worsening lipid metabolism with increased proatherogenic parameters correlated with male gender, abdominal obesity (TC: $r = 0.57$; TG: $r = 0.77$; non-HDL-C: $r = 0.53$; NEFA: $r = 0.59$; TG/HDL-C: $r = 0.54$) with increased production of adipokine resistin (with Castelli index II: $r = 0.40$), worsening carbohydrate metabolism indicated by fasting glycemia (with TC: $r = 0.47$; TG: $r = 0.60$; non-HDL-C: $r = 0.44$; TG/HDL-C: $r = 0.57$), activation of systemic inflammation indicated by interleukin-2 (IL-2) (with NEFA $r = -0.34$), and increased endogenous intoxication (LDL-C and Castelli index II with creatinine: $r = 0.45$ and $r = 0.53$); all $p < 0.05$. The increase in

the TyG index was directly proportional to abdominal obesity (waist-to-hip ratio: $r = 0.83$; $p < 0.001$), with increased levels of TC ($r = 0.85$; $p < 0.001$), NEFA ($r = 0.60$; $p < 0.05$), proatherogenic non-HDL-C ($r = 0.80$; $p < 0.001$), and fasting glucose ($r = 0.66$; $p < 0.01$). It also paralleled increases in the atherogenic coefficient ($r = 0.53$; $p < 0.05$), Castelli index I ($r = 0.51$; $p < 0.05$), and TG/HDL-C ratio ($r = 0.87$; $p < 0.001$).

We have identified a cytokine imbalance, described by the formula: leptin⁽⁺³⁾; resistin⁽⁰⁾; selectin⁽⁻¹⁾; IL-2⁽⁺¹⁾; IL-6⁽⁰⁾; tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)⁽⁺¹⁾. In patients with T2DM, as opposed to those with impaired glucose tolerance, significantly higher levels of selectin (231.08 vs. 177.98 ng/ml, $p = 0.05$) and IL-6 (3.41 vs. 1.55 pg/ml, $p < 0.05$) were observed. Concomitant HBC in patients with T2DM, unlike patients with T2DM and intact liver and GB, led to a significant increase in leptin levels (26.09 vs. 15.45 ng/ml, $p < 0.05$), which manifested as a 2.23-fold higher frequency of leptin resistance according to the Leptin/TG ratio (95.65% vs. 42.86%, $p < 0.05$). Despite increased body weight and the presence of T2DM and HBC, 37.50% of patients had normal leptin levels (10.58 ± 1.35 ng/ml), while 62.50% had levels exceeding the norm (35.40 ± 4.60 ng/ml). Patients with elevated leptin levels had significantly higher BMI (35.29 vs. 30.42 kg/m²) and higher calculated leptin ratios: leptin resistance marker Leptin/TG (15.65 vs. 5.95), Leptin/BMI (1.00 ± 0.12 vs. 0.36 ± 0.05), Leptin/Resistin (16.44 vs. 5.66); all $p < 0.05$. Patients with T2DM and HBC with normal or elevated selectin levels did not significantly differ from each other. Patients with T2DM and HBC with low (3.87 ± 0.38 pg/ml) and elevated (11.24 ± 0.96 pg/ml) TNF- α levels significantly differed in HDL-C amounts, which were significantly higher in patients with higher TNF- α levels (1.34 vs. 1.12, $p < 0.05$). Patients with T2DM and HBC with elevated IL-2 levels differed from those with lower levels by shorter duration of coronary heart disease history (0.78 vs. 2.46 years), higher TNF- α levels in the blood (8.94 vs. 5.63 pg/ml), higher AST activity (46.46 vs. 31.84 U/L), lower HbA1c levels (8.64% vs. 10.44%), and lower creatinine levels (81.37 vs. 94.56 μ mol/L); all $p < 0.05$.

Both T2DM and concomitant HBC led to a significant increase in transaminases with an increase in the de Ritis index above 1.0. Maximum AST and ALT levels were observed when the TyG index exceeded 16.72 and IL-2 levels in the blood were above 6.50 pg/ml. The de Ritis index was minimal under conditions of high TyG index (>16.72)

and leptin levels (>15.00 ng/ml) and low selectin (≤ 233.00 ng/ml) and TNF- α (≤ 7.1 pg/ml) levels; all $p < 0.05$.

Comparing absolute values of gut microbiome metagenome parameters in patients with and without T2DM showed no significant differences, although in patients with T2DM, the amounts of *Bifidobacterium spp.* and *Escherichia coli* were reduced, while contents of *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Klebsiella oxytoca*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, and *Salmonella spp.* were increased. The presence of concomitant HBC in patients with T2DM led to an increase in total bacterial mass by 200 times, with a 10% increase in the percentage of *Bacteroidetes*; the ratio of *Bacteroides fragilis* group/*Faecalibacterium prausnitzii* exceeded the norm by 30 times. Among obligate bacteria, the contents of *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* group, and *Faecalibacterium prausnitzii* exceeded normal levels. Concomitant HBC was also accompanied by the appearance of *Clostridium difficile*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, and *Candida spp.*, which are absent under normal conditions, and an increase in the numbers of *Klebsiella spp.* and *Proteus spp.* Additionally, there was a 100-fold increase in *Escherichia coli* and a 5-fold increase in *Faecalibacterium prausnitzii*, with *Klebsiella spp.* and *Proteus spp.* increasing by hundreds of times. Correlation analysis indicated that in patients with combined T2DM and HBC, increasing body weight and worsening T2DM control led to an increased relative content of DNA from other enterotype groups (excluding *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, and *Actinobacteria*); increasing endogenous intoxication, worsening lipid metabolism, and arterial hypertension were accompanied by increases in *Bacteroides fragilis* group and their ratio to *Faecalibacterium prausnitzii*.

Non-pharmacological treatment of combined T2DM and HBC focused on normalizing body weight or at least reducing BMI (optimizing nutrition by reducing caloric intake, systematically increasing physical activity, adopting a more active lifestyle, reducing static load, and normalizing daily routine and sleep). A modified individualized pharmacological treatment regimen for combined T2DM and HBC was proposed: 1) constant strict glycemic control using recommended combinations of agents or monotherapy, with caution regarding glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cases of biliary sludge and cholelithiasis; 2) continuous correction using ursodeoxycholic acid for 6 months, alternating with a fibrate (if there are no GB changes), omega-3 fatty acids, and a

bile acid sequestrant for periods of 2 months each; 3) intermittent administration of probiotics: 2-month periods with breaks.

The use of this modified individualized treatment complex for T2DM and HBC led to achieving subcompensation of T2DM, reduction of diabetic symptoms, and disappearance of dyspeptic complaints, accompanied by overall improvement in patient condition.

Scientific novelty and theoretical significance. The combination of T2DM with metabolically associated steatotic liver disease was present in almost all patients (92.56%), with higher transaminase values (significantly compared to isolated T2DM or impaired glucose tolerance). In half of these patients, this was accompanied by hepatomegaly. In patients with combined pathology, prolonged T2DM history was accompanied by increased ALT activity ($r = 0.38$), and worsening T2DM control (indicated by HbA1c and postprandial glycemia) was associated with an increased de Ritis index ($r = -0.40$ and $r = -0.49$); all $p < 0.05$.

The frequency of biliary pathology in patients with T2DM exceeds its prevalence in the general population (biliary sludge 34.51%, GB wall thickening 30.97%, cholelithiasis 28.39%, GB body and neck deformities 16.81%, GB wall thickening 10.62%), with GB size increasing with patient age.

The emergence of HBC in patients with T2DM was accompanied by a worsening lipid profile, manifested by significant increases in TG (3.13 vs. 2.08 mmol/l), TG/HDL-C ratio (2.50 vs. 1.68), TyG index (16.72 vs. 7.72), and a 2.2-fold increase in non-HDL-C (68.75% vs. 30.77%); all $p < 0.05$. Worsening lipid metabolism correlated with male gender, abdominal obesity with increased resistin production, worsening carbohydrate metabolism with higher fasting glycemia, activation of systemic inflammation with decreased IL-2, and increased endogenous intoxication (all $p < 0.05$).

The derived formula of cytokine imbalance (leptin⁽⁺³⁾; resistin⁽⁰⁾; selectin⁽⁻¹⁾; IL-2⁽⁺¹⁾; IL-6⁽⁰⁾; TNF- α ⁽⁺¹⁾) indicates the leading roles of leptin, IL-2, TNF- α , and selectin in the progression of both T2DM and HBC and presents theoretical significance.

We were able to show, that maximum transaminase activity was observed under conditions of high IL-2 levels (>6.50 pg/ml); the minimal de Ritis index occurred with high leptin levels (>15.00 ng/ml) and low selectin (≤ 233.00 ng/ml) and TNF- α (≤ 7.1

pg/ml) levels; all $p < 0.05$. Changes in these cytokines may serve as markers for the transition from liver steatosis to steatohepatitis.

Understanding of quantitative and qualitative changes in the microbiota under conditions of concomitant HBC in patients with T2DM has been expanded using sequencing techniques. There was an increase in total bacterial mass by 200 times, with an increase in *Bacteroidetes* content; the ratio of *Bacteroides fragilis* group/*Faecalibacterium prausnitzii* increased, and there were elevated levels of obligate bacteria like *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* group, and *Faecalibacterium prausnitzii*, along with the appearance of *Clostridium difficile*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, and *Candida spp.*, which are absent under normal conditions.

For the first time, it was proven that in patients with combined pathology, increasing body weight and worsening T2DM control led to an increased relative content of DNA from other enterotype groups (excluding *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, and *Actinobacteria*). Increasing endogenous intoxication, worsening lipid metabolism, and arterial hypertension were accompanied by increases in *Bacteroides fragilis* group and their ratio to *Faecalibacterium prausnitzii*.

Practical Significance – the work proves the need for targeted determination of liver and GB conditions and accounting for detected changes when forming a comprehensive pharmacological treatment plan.

A modified individualized pharmacological treatment for combined T2DM and HBC is proposed, including constant strict glycemic control (with caution regarding glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cases of biliary sludge and cholelithiasis), continuous correction of lipid dysmetabolism, and course administration of probiotics or prebiotics. The modified treatment demonstrated sufficient clinical efficacy.

The necessity of assessing the state of the intestinal microbiota is shown, which determines the choice of probiotic or prebiotic. Normalizing the flora can reduce systemic inflammation and endogenous intoxication, improve the lipid profile, and contribute to normalizing blood pressure, as proven by correlation analysis.

Reducing body weight and BMI is essential, as it can lead to decreased leptin levels. Patients with elevated leptin had significantly higher BMI (35.29 vs. 30.42 kg/m²) and

higher Leptin/TG (15.65 vs. 5.95), Leptin/BMI (1.00 vs. 0.36), and Leptin/Resistin (16.44 vs. 5.66) ratios; all $p < 0.05$.

Keywords: diabetes mellitus, liver, gallbladder, obesity, liver steatosis, cholelithiasis, cytokines, lipids, microbiota

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації

Скопусівські

1. Komarytsia O, Radchenko O, Borovets M, Strilchuk L, Stadnik S. Changes in the cytokine profile in patients with a combination of type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease and hepatic steatosis under conditions of obesity. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2023; 30(4):460–465. DOI:<https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1373>
(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу)
2. Комариця ОЙ, Радченко ОМ, Боровець МО. Адипоцитокіни лептин та резистин у хворих на цукровий діабет і артеріальну гіпертензію залежно від наявності супутнього метаболічно-асоційованого стеатозу печінки. Проблеми ендокринної патології. 2023; 80(3): 55-60. <https://doi.org/10.21856/j-PER.2023.3.07>
(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку)
3. Боровець М.О., Радченко О.М., Москва Х.А., Комариця О.Й, Урбанович А.М. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023; 28(3):270-275. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-3.270 *(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу)*
4. Комариця О.Й., Радченко О.М., Москва Х.А., Боровець М.О. Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(6):419-423. DOI: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309 *(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу і підготувала статтю до друку)*
5. Радченко ОМ, Урбанович АМ, Комариця ОЙ, Сяська Л.В., Боровець М.О. Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного генезу. Ендокринологія. 2023;28(4): 327-334. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-4.327> *(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу і частково підготувала статтю до друку)*

6. Radchenko OM, Komarytsia OJ, Borovets MO, Ivasivka RS, Guta RR. Proinflammatory interleukins 2, 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with hypertension and diabetes mellitus depending on the presence of metabolic-associated liver steatosis. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024;20(3):200-203. DOI: 10.22141/2224-0721.20.3.2024.1389 *(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріал)*

Закордонна фахова

1. Komarytsia O, Radchenko O, Borovets M. Selektyna u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą przy współtowarzyszącej metabolicznej stłuszczeniowej chorobie wątroby. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2024;15(1):28-33 *(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу і підготувала статтю до друку)*

Фахові України

1. Боровець МО, Урбанович АМ. Мікробіота та ендокринно-метаболичні захворювання. *Діабет Ожиріння Метаболичний синдром*. 2020;(1):28-34 *(Здобувачка здійснила огляд літератури, підготувала статтю до друку)*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Боровець МО. Особливості стану жовчного міхура у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: віковий аспект. Матеріали науково-практичної конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті», Київ, 21-22.11.2024. Київ, 2024

2. Боровець МО, Комариця ОЙ. Рівень селектину у пацієнтів з поєднанням артеріальної гіпертонії, цукрового діабету та метаболічно-асоційованого стеатозу печінки. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Перспективи та інновації молодих вчених в умовах воєнного часу», присвячена дню науки 23-24.5.2024; Харків, 2024: 9. *(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, підготувала тези до друку)*

3. Боровець М.О. Супутні гепатобіліарні ураження при цукровому діабеті. VI науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми

розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», 16 листопада 2023 р. Харків, Україна. 2023:116-117.

4. Боровець МО. Коморбідність метаболічно асоційованої хвороби печінки та цукрового діабету 2 типу: вплив на стан контролю діабету. «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», Харків, березень-травень 2023; Харків: 90-91.

5. Боровець МО. Цитокиновий профіль пацієнтів з метаболічним синдромом, поєднаним з стеатозом печінки. V науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», Харків, 17.11.2022; Харків: 90.

6. Урбанович АМ, Боровець МО. Гендерні відмінності у вмісті лептину та резистину в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від наявності ожиріння. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» 2 березня 2017. Київ, 2017: 131-132 *(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, підготувала статтю до друку)*

7. Urbanovych MO. Adipocytokines and non-esterified fatty acids in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease depending on obesity. Abstract book Juvenes pro medicina, Lodz, 24-25.05.2019. Lodz, 2019:156.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	23
Вступ	24
Розділ 1 УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ (огляд літератури)	310
1.1. Цукровий діабет 2 типу – глобальна проблема охорони здоров'я	310
1.2. Ураження травної системи за умов цукрового діабету 2 типу	321
1.2.1. Цукровий діабет 2 типу та структурно-функціональні зміни печінки.....	332
1.2.2. Вплив цукрового діабету 2 типу на стан жовчного міхура	38
1.2.3. Гастроінтестинальні ураження та цукровий діабет 2 типу.....	410
1.3. Провідні механізми розвитку та прогресування гепатобіліарних порушень за умов цукрового діабету 2 типу	421
1.3.1. Порушення ліпідного метаболізму за умов цукрового діабету 2 типу – провідна ланка патогенезу	432
1.3.2. Роль цитокінового дисбалансу у розвитку уражень гепатобіліарної зони за умов цукрового діабету 2 типу	465
1.3.3. Порушення мікробіоти кишківника як провідний механізм уражень гепатобіліарної зони у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу	498
1.4. Дискусійні питання підходів до діагностики та лікування хвороб гепатобіліарної зони за умов цукрового діабету 2 типу	510
Висновки до розділу 1.....	532
Розділ 2 ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ.....	554
2.1. Дизайн дослідження	554
2.2. Клінічні, лабораторні, розрахункові та інструментальні методи обстеження	598
2.3. Статистична обробка цифрових даних.....	643
2.4. Забезпечення вимог біоетики	654
2.5. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів.....	654
Висновки до розділу 2.....	69
Розділ 3 СТАН ОРГАНІВ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ЗОНИ ЗА УМОВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	70
3.1. Структурно-функціональна характеристика стану печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу	70
3.2. Стан жовчного міхура за умов цукрового діабету 2 типу	76

	22
3.3. Функціональні печінкові проби у пацієнтів проспективного дослідження	80
Висновки до розділу 3.....	82
Розділ 4 ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЯК МЕХАНІЗМ	
ГЕПАТОБІЛІАРНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ	86
4.1. Скринінгові та розрахункові показники ліпідного метаболізму за умов поєднання цукрового діабету 2 типу з гепатобіліарними ураженнями	86
4.2. Тригліцеридоглюкозний індекс як комплексний маркер порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму і гепатобіліарних уражень	92
Висновки до розділу 4.....	95
Розділ 5 РОЛЬ ЦИТОКІНОВОГО ДИСБАЛАНСУ У ПРОГРЕСУВАННІ	
ГЕПАТОБІЛІАРНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ	97
5.1. Рівні цитокінів за умов поєднання цукрового діабету 2 типу з гепатобіліарними ураженнями	97
5.2. Клінічно-лабораторні особливості за умов різного вмісту окремих цитокінів	101
5.3. Вміст трансаміназ за умов цитокінового дисбалансу	107
Висновки до розділу 5.....	109
Розділ 6 СТАН КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ	
ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНИМИ ПОРУШЕННЯМИ	112
Висновки до розділу 6.....	123
Розділ 7 ОПТИМІЗАЦІЯ СТРАТЕГІЇ ВЕДЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНИХ УРАЖЕНЬ	
ЗА УМОВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	125
7.1. Обґрунтування модифікованого комплексного індивідуалізованого лікування з врахуванням отриманих даних.....	125
7.2. Аналіз ефективності модифікованого лікування	129
Висновки до розділу 7.....	131
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	132
Висновки	146
Практичні рекомендації.....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	149
Додатки.....	174

Перелік умовних скорочень

АГ	-	Артеріальна гіпертензія
АЛТ	-	Аланінамінотрансфераза
АСТ	-	Аспартатамінотрансфераза
ВЖК	-	Вільні жирні кислоти (ЖК – жирні кислоти)
ГБУ	-	Гепато-біліарні ураження
ГК	-	Група контролю
ГП	-	Група порівняння
ДАТ	-	Діастолічний артеріальний тиск
ЖМ	-	Жовчний міхур
ЖКХ	-	Жовчно-кам'яна хвороба
ЗХС	-	Загальний холестерин
ІЛ	-	Інтерлейкін
ІМТ	-	Індекс маси тіла
ІХС	-	Ішемічна хвороба серця
Л	-	Лептин
Л/ІМТ	-	Відношення лептину до індексу маси тіла
Л/Р	-	Відношення лептину до резистину
Л/ТГ	-	Відношення лептину до тригліцеридів
НДР	-	Науково-дослідна робота
НЕЖК	-	Неестерифіковані жирні кислоти
НН	-	Ниркова недостатність
ОГ	-	Основна група
ОС	-	Обвід стегон
ОТ	-	Обвід талії
ОТ/ОС	-	Відношення обводів талії та стегон
САТ	-	Систолічний артеріальний тиск
ТГ	-	Тригліцериди
ТГГІ	-	Тригліцеридоглюкозний індекс
ТНФа	-	Тумор-некротичний фактор альфа
ХС	-	Холестерин
ХС-ЛПВЩ	-	Холестерин-ліпопротеїнів високої щільності
ХС-ЛПНЩ	-	Холестерин-ліпопротеїнів низької щільності
ХС-ЛПнеВЩ	-	Холестерин-ліпопротеїнів невисокої щільності
ЦД	-	Цукровий діабет
ЦД2	-	Цукровий діабет 2 типу

Вступ

Актуальність. Основною тенденцією сучасного популяційного здоров'я є постійне зростання захворюваності на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) - мультисистемну метаболічну хворобу з гіперглікемією, інсулінорезистентністю та дефектом секреції інсуліну. Особливо значення ЦД2 зросло після пандемії ковіду в умовах нестабільних соціоекономічних, політичних та військових обставин. Згідно з даними 10-го Діабетичного Атласу, в Україні нараховувалось 2 млн. 325 тис. дорослих осіб із ЦД2, причому кількість пацієнтів подвоїлась за останні 10 років [133].

Значення ЦД2 є величезним тому, що він викликає низку ускладнень, виникнення та розвиток яких зумовлюють несприятливий прогноз та високий ризик передчасної смертності пацієнтів. Зокрема, ЦД2 супроводжується виникненням ангіопатій та васкулопатій, офтальмопатії, нефропатії, кардіопатії, нейропатії, тривоги та депресії, інфекцій [96, 196, 122, 221, 67, 28, 83, 176]. Крім того, ЦД2, ожиріння та метаболічний синдром супроводжуються появою та/або прогресуванням уражень печінки, жовчного міхура та жовчевивідної системи [160, 38]. Типовими ураженнями гепатобіліарної системи серед пацієнтів з ЦД2 вважаються асоційована з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки (МАСХП) [54], дискінезії ЖМ та холелітіаз [208, 131], однак їх поширеність серед пацієнтів з ЦД2 української популяції точно не встановлена.

Механізми розвитку та прогресування гепатобіліарних уражень (ГБУ) за умов ЦД2 остаточно не висвітлені. На думку науковців, вони є багатофакторними. Провідними механізмами можна вважати ліпідний дистрес та ліпотоксичність [100], цитокіновий дисбаланс [192] та зміни кишкової мікробіоти [191, 175], які, запускають та підтримують інші патогенетичні ланки. До них відносяться генетичні міссенс-мутації, тривале мляве запалення, ендогенна інтоксикація, імунне запалення, окисний стрес, інсулінорезистентність, зміни проникності кишкової стінки та судин, нейропатія та порушення іннервації гладеньких м'язів судин та жовчних протоків тощо [46, 79, 116, 173]. Однак роль та значення цих провідних механізмів розвитку та прогресування ГБУ за умов ЦД2 описані недостатньо.

Зараз накопичується фактичний матеріал зі змін та впливу окремих цитокінів та адипоцитокінів, застосування новітнього методу секвенування (*NGS*) для геномного аналізу мікробіоти кишок за умов поєднання ЦД2 та ГБУ, що дозволить відкрити нові перспективи для індивідуалізації та корекції стратегії та тактики лікування поєднаної коморбідної патології. Ці невирішені питання зумовлюють доцільність та актуальність нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №2 ЛНМУ «Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно-асоційованою жирною хворобою печінки» (2022-2025; № держреєстрації 0122U00016), де дисертантка була співвиконавицею.

Мета дослідження: дослідити стан гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД2 та провідні патогенетичні механізми їх розвитку і вдосконалити діагностику та лікування цих коморбідних станів.

Завдання дослідження.

1. Вивчити поширеність патології гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД2 та визначити клінічні особливості стану печінки та жовчного міхура в осіб із ЦД2.
2. Встановити зв'язок розладів гепатобіліарної системи з порушеннями ліпідного метаболізму серед пацієнтів з ЦД2.
3. Дослідити роль дисбалансу цитокінів (лептин, резистин, селектин, інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин-альфа) як патогенетичної ланки розвитку уражень гепатобіліарної системи та ЦД2.
4. Оцінити стан мікробіоти кишківника за геномним аналізом за умов наявності чи відсутності ЦД2.
5. Вдосконалити підходи до лікування уражень гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД2.

Об'єкт дослідження: ураження гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД2.

Предмет дослідження: поширеність та клінічні особливості гепатобіліарних уражень у поєднанні із ЦД 2 типу; лабораторно-інструментальні характеристики пацієнтів з коморбідними станами; ліпідний дисбаланс, вміст прозапальних

цитокінів та адипоцитокінів; геном мікробіоти кишок; стратегія та тактика лікування ЦД2 та гепатобіліарних уражень.

Об'єм дослідження: ретроспективна діагностика гепатобіліарних уражень у 220 пацієнтів з ЦД2; проспективний етап - 120 пацієнтів основної та контрольної груп.

Методи дослідження: антропометричні, анамнестичні та клінічні; стандартні інструментальні ультразвукові та лабораторні біохімічні; хроматографічні (HbA1c) та імуноферментні (адипоцитокіни та цитокіни, інсулін, С-пептид); секвенування з полімеразною ланцюговою реакцією (NGS; мікробіота кишок); аналітичні (обґрунтування стратегії та тактики лікування); розрахункові (індекси, коефіцієнти, відношення) та статистичні.

Дисертаційне дуальне ретроспективно-проспективне дослідження виконувалась із 2021 по 2024 рік на кафедрі внутрішньої медицини №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького із дотриманням заходів по забезпеченню безпеки здоров'я людини, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, що було підтверджено Комісією з питань етики при ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол № від 9.11.2021).

Наукова новизна та теоретичне значення одержаних результатів. Наукова новизна роботи полягає у тому, що поєднання ЦД2 з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки є практично у всіх пацієнтів (92,56 %) з вищими значеннями трансаміназ (істотно порівняно з ізольованим ЦД2 чи тільки порушенням толерантності до глюкози), що у половини з них супроводжувалося і гепатомегалією. У пацієнтів з поєднаною патологією здовження анамнезу ЦД2 супроводжувалось зростанням активності АЛТ ($r = 0,38$), а погіршення контролю за ЦД2 за HbA1c і постпрандіальною глікемією супроводжувалось зростанням індексу де Рітіса ($r = -0,4$ та $r = -0,49$), усі $p < 0,05$.

Показано, що частота біліарної патології у пацієнтів з ЦД2 перевищує поширеність її у популяції (біліарний сладж 34,51 %, ущільнення стінки ЖМ 30,97 %, холелітіаз 28,39 %, деформації тіла та шийки ЖМ 16,81 %, потовщення стінки ЖМ 10,62 %), причому розміри ЖМ зростали зі збільшенням віку пацієнтів.

Доведено, що поява ГБУ у пацієнтів з ЦД2 супроводжувалось погіршенням ліпідного профілю, що проявлялось істотним зростанням ТГ (3,13 та 2,08 ммоль/л), відношення ТГ/ХС-ЛПВЩ (2,50 та 1,68), ТГГІ (16,72 та 7,72) та у 2,2 рази частішого зростання ХС-ЛПнеВЩ (68,75 % та 30,77 %); усі $p < 0,05$. Погіршення ліпідного метаболізму корелювало з чоловічою статтю, абдомінальними ожирінням з збільшеною продукцією резистину, погіршенням вуглеводного метаболізму з вищою глікемією натще, активацією системного запалення із зменшенням ІЛ2 та посиленням ендогенної інтоксикації (усі $p < 0,05$).

Теоретичне значення має виведена формула цитокинового дисбалансу (лептин⁽⁺³⁾; резистин⁽⁰⁾; селектин⁽⁻¹⁾; ІЛ2⁽⁺¹⁾; ІЛ6⁽⁰⁾; ТНФа⁽⁺¹⁾), яка вказує на провідну роль лептину, ІЛ2, ТНФа та селектину у прогресуванні як ЦД2, так і ГБУ.

Вперше показано, що максимальна активність трансаміназ спостерігалась за умов високого вмісту ІЛ2 ($> 6,50$ пг/мл); мінімальний індекс де Рітіса був за умов високих значень лептину ($> 15,00$ нг/мл) та низьких вмістів селектину ($\leq 233,00$ нг/мл) і ТНФа ($\leq 7,1$ пг/мл); усі $p < 0,05$; тобто зміни цих цитокінів можуть слугувати маркерами переходу стеатозу печінки у стеатогепатит.

Розширені уявленні про кількісні та якісні зміни мікробіоти за умов супутніх ГБУ у пацієнтів з ЦД2 із застосуванням секвенування (збільшення загальної бактерійної маси у 200 разів із збільшенням вмісту *Bacteroidetes*; відношення *Bacteroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii*; а також облігатних *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis group* та *Faecalibacterium prausnitzii* з появою відсутніх у нормі *Clostridium difficile*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* та *Candida spp.*).

Вперше показано, що у пацієнтів з поєднаною патологією за умов збільшення маси тіла та погіршення контролю за перебігом ЦД2 зростав відносний вміст ДНК інших груп енетротипу (крім *Firmicuts*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*); а збільшення ендогенної інтоксикації, погіршення ліпідного метаболізму та артеріальна гіпертензія супроводжувались зростанням *Bacteroides fragilis group* та їх відношення до *Faecalibacterium prausnitzii*.

Практичне значення роботи полягає у доведенні потреби прицільного визначення стану печінки та жовчного міхура та врахування виявлених змін під час формування комплексу медикаментозного лікування.

З врахуванням отриманих результатів дослідження запропоновано модифіковане індивідуалізоване медикаментозне лікування поєданого перебігу ЦД2 та ГБУ, що включає постійний суворий глікемічний контроль з обережністю для агоністів рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 у випадках біліарного сладжу і холелітіазу; постійну корекцію ліпідного дисметаболізму та курсове застосування пробіотика чи пребіотика. Показана достатня клінічна ефективність модифікованого лікування.

Показана доцільність та потреба визначення стану мікробіоти кишок, що зумовлює вибір пробіотика чи пребіотика та через нормалізацію флори може зменшувати активність синдрому системного запалення та ендогенної інтоксикації, покращувати ліпідний профіль та сприяти нормалізації артеріального тиску, що доведено кореляційним аналізом.

Доведена потреба зменшення маси тіла та ІМТ, оскільки це може призвести до зменшення вмісту лептину, оскільки пацієнти з підвищеним лептином відрізнялись істотно більшими ІМТ (35,29 та 30,42 кг/м²) та відношеннями Л/ТГ (15,65 та 5,95), Л/ІМТ (1,00 та 0,36), Л/Р (16,44 та 5,66; усі $p < 0,05$).

Впровадження в практику результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені у роботу КНП Лікарні Князя Лева 2ТМО «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги» м. Львова, клініки ДУ «ШПЕП ім. В.Я.Данилевського НАМН України», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня». Основні наукові результати впроваджені до навчального процесу на кафедрах внутрішньої медицини №2; пропедевтики внутрішньої медицини; ендокринології; терапії №1; медичної діагностики та гематології і трансфузіології у ЛНМУ ім. Данила Галицького; на кафедрі клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету; в ДУ «ШПЕП ім. В.Я.Данилевського НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувачки, яка особисто провела патентно-інформаційний пошук і аналіз сучасної наукової літератури з проблеми поєднання ЦД2 та ГБУ, здійснила ретроспективний аналіз медичної документації 220 пацієнтів з ЦД2, провела відбір, клінічне обстеження та проспективне спостереження за 120 пацієнтами з ЦД2 та

особами контрольної групи. Дисертантка брала безпосередню участь в обстеженні та лікуванні пацієнтів дослідження, особисто створила усі електронні бази даних, провела статистичний аналіз результатів дослідження; написала усі розділи дисертації, забезпечила впровадження результатів дослідження в практику. Власноруч проводила оформлення викладів результатів досліджень у публікаціях, підготувала їх до оприлюднення. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було, конфлікти інтересів відсутні.

Оприлюднення результатів дисертації. Результати дослідження оприлюднені та обговорені на науково-практичній конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті», Київ, 21-22.11.2024; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Практичні аспекти сучасної ендокринології» 26-27.09.2024, Львів; науково-практичній конференції «Перспективи та інновації молодих вчених в умовах воєнного часу», присвяченій дню науки 23-24.5.2024, Харків; VI та V науково-практичних Інтернет-конференціях з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», Харків, 16.11.23 та 17.11.2022; конференції «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», Харків, березень-травень 2023; міжнародній конференції молодих вчених RECOOP, 24-25.05.2019, Lodz, Poland,; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» 2.3.2017, Київ.

Апробацію дисертації проведено на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5 від 21.11.2024).

Публікації. Основні результати дослідження оприлюднені у 15 публікаціях, з них 6 видань, індексованих у базі SCOPUS, одна закордонна фахова публікація, одна у фаховому журналі України, 7 тез у матеріалах конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел,

додатків. Дисертація викладена на 174 сторінках, основний текст займає 129 сторінок, ілюстрований 24 таблицями та 18 рисунками. Список використаних джерел налічує 223 посилань, з них 11 кирилицею та 212 латиницею.

Розділ 1 УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ (огляд літератури)

1.1. Цукровий діабет 2 типу – глобальна проблема охорони здоров'я

Основною тенденцією сучасного популяційного здоров'я є зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) - хвороби обміну речовин зі стійкою гіперглікемією, дефектом секреції інсуліну та/або інсулінорезистентністю [75, 15], що реєструється в усіх країнах світу і має значний вплив на системи охорони здоров'я в усьому світі [30].

За поширеністю ЦД займає третє місце після атеросклерозу і раку серед усіх хвороб, він є найбільш частою причиною інвалідизації та смертності пацієнтів [15]. За даними експертів Міжнародної діабетичної федерації (*International Diabetes Federation, IDF*), опублікованими в 10-му виданні Діабетичного атласу, 537 млн дорослих осіб віком 20-79 рр. у світі живуть із ЦД. У країнах Європи один із 11 дорослих живе із діагнозом ЦД. Крім того, один із 3 дорослих живе із недіагностованим ЦД. Згідно з науковими епідеміологічними даними, у 2030 році в світі буде налічуватись 366 млн хворих на ЦД [15].

Також ЦД здійснює величезне фінансове навантаження на системи охорони здоров'я усіх країн світу. За підрахунками, приблизно 12 % видатків на охорону здоров'я зумовлені саме ЦД і налічують мільярди доларів США, з них 80 % йдуть на лікування ускладнень ЦД [151].

Біля 90 % випадків ЦД становить інсулінонезалежний ЦД дорослих пацієнтів – цукровий діабет 2 типу (ЦД2), для якого притаманна гіперглікемія внаслідок інсулінорезистентності та відносної недостатності інсуліну [15, 192].

Аналогічні світовим тенденції зростання поширеності ЦД2 реєструються і в Україні, на що впливають усі соціальні, економічні, епідеміологічні та політично-військові процеси останніх років, у тому числі, повномасштабна війна з росією [132, 20]. Згідно з даними 10-го Діабетичного Атласу, в Україні нараховано 2 млн 325 тис. дорослих осіб із ЦД2, причому кількість пацієнтів подвоїлась за останні 10 років [133]. Край гострою проблемою стало забезпечення медичного супроводу пацієнтів з ЦД2 в умовах сучасний військових дій та на деокупованих територіях [135].

Науковці визначають, що відбувається не повільне зростання захворюваності на ЦД2, а дуже стрімке [40], причини чого остаточно не встановлені. Висловлюються думки про зумовленість цього явища зростанням поширеності ожиріння [32, 74, 187]. Дійсно, понад 80 % пацієнтів з ЦД2 мають надлишкову масу тіла або ожиріння [74]. Також важливість діагностики ЦД2 особливо виросла після вірусної пандемії SARS-CoV-2 [182], який, на думку науковців, є відповідальним щонайменше за 5 % нових випадків ЦД2 [95]. Також поява та прогресування ЦД2 зумовлені певними генетичними та епігенетичними факторами, харчуванням, способом життя та психосоціальними факторами.

Описана гендерно-асоційована відмінність у розвитку ЦД2. Так, серед чоловіків він діагностується у молодшому віці і за умов меншої маси тіла, тоді як серед жінок він частіше пов'язаний з ожирінням, психосоціальним стресом, підвищенням кардіоваскулярного ризику з інфарктами та інсультами [106].

Сутністю ЦД є стан хронічної гіперглікемії, що є причиною численних ускладнень цього захворювання [133], які зумовлюють соціально-економічний тигар та інвалідизацію і смертність пацієнтів. Цукровий діабет 2 типу є хронічною системною хворобою, яка уражує усі органи та системи організму [16], викликає суттєве погіршення перебігу існуючих кардіоваскулярних [164, 38, 167] та нефрологічних [164] хвороб. Крім погіршення вже існуючих патологічних процесів, ЦД2 викликає власні органні ускладнення - ангіопатію та васкулопатію [96], нейропатію [196], нефропатію [122], кардіопатію [221], тривогу та депресію [67, 28], тривалі інфекції, що погано відповідають на лікування [83, 176], тощо.

Край важливо те, що також ЦД2 пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку та прогресування злоякісних пухлин (легень, молочних залоз, кишок та ін.) [35, 97, 115, 210]. Навіть предіабет поєднаний з вищим ризиком раку [213].

1.2. Ураження травної системи за умов цукрового діабету 2 типу

Цукровий діабет 2 типу є системною патологією, яка призводить і до ураження усіх органів травної системи [134] – шлунка, печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, кишок. Ураження травної системи значно погіршують перебіг

самого ЦД2 і його ускладнень [160, 26, 38] та впливають на ефективність медикаментозного лікування. Особливого значення набувають ураження гепатобіліарної системи (ГБУ) через життєво важливе значення функцій печінки для існування організму, метаболізму та трансформації медикаментів [69].

1.2.1. Цукровий діабет 2 типу та структурно-функціональні зміни печінки

Печінка відіграє важливу роль у патогенезі самого ЦД, що, своєю чергою, призводить до змін у цьому органі, що порушує метаболічні процеси і відіграє роль акселератора усіх патологічних процесів. Таким чином, печінка замикає хибне патогенетичне коло ЦД2 як системної хвороби [47]. Найбільш тісно патогенетично пов'язаними виявились ЦД2 та метаболічно асоційована стеатотична (жирова, неалкогольна) хвороба печінки [26, 38, 146].

Нещодавно відбулась зміна підходів до найменування хвороби та формування новітньої стратегії її лікування та профілактики. За консенсусом Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (*American Association for the Study of Liver Diseases; AASLD*), Європейської та Латиноамериканських асоціацій з вивчення печінки (*European Association for the Study of the Liver, EASL; Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado, ALEH*) разом з академічною спільнотою професіоналів усього світу запропоновано змінити номенклатуру «жирова неалкогольна хвороба печінки» на «асоційована з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки» (МАСХП) [55].

Увага науковців до МАСХП постійно зростає в усьому світі [211], що зумовлено зростанням захворюваності та значним впливом на прогноз як ЦД2, так і його ускладнень, а також на ефективність терапії [38]. Доведено, що поєднання МАСХП та ЦД2 - це не просте паралельне існування окремих хвороб [27]. Вони пов'язані патогенетично, мають спільні механізми, чинять взаємопоглиблювальний вплив та зумовлюють вищу кількість несприятливих наслідків чи ускладнень [26].

Незважаючи на це, поширеність МАСХП у пацієнтів з ЦД2 дотепер достеменно не встановлена, хоча доказова медицина має множинні свідчення

поєднання цих нозологій. Мета-аналіз 2023 р. 156 досліджень за участю 1832125 пацієнтів з ЦД2 показав, що у 65,04 % з них була МАСХП, а у 32,00 % з них визначався значний фіброз [54]. Мета-аналіз 2024 р. за участю понад 500 тис пацієнтів з ЦД2 показав, що поєднання ЦД2 з МАСХП призводило до істотно вищого ризику кардіоваскулярних хвороб та усіх причин смерті [103]. Діабетичні гепатопатії спостерігалися у 23-48 % хворих на ЦД2 [152].

За іншими даними, серед пацієнтів з ЦД2 частота стеатозу печінки, який діагностували за збільшенням понад норму трансаміназ, становила 47,90 %, однак слід зазначити, що то були пацієнти азійської популяції з нормальною масою тіла ($23,66 \pm 3,08$ кг/м²) [211]. А за даними 2024 р., у 63,00 % осіб з ЦД2 був наявний стеатоз печінки [38].

Ймовірно, частково така відмінність у частоті МАСХП за умов ЦД2 зумовлена неоднорідністю популяції, залученої до дослідження. Найбільш вагомим фактором тут можна вважати ожиріння. Описано, що серед 57–75 % осіб із морбідним (індекс маси тіла (ІМТ) > 30–35 кг/м²) ожирінням наявна МАСХП, а за умов поєднанням ЦД2 та ожиріння - майже у 10,00 %. За епідеміологічними дослідженнями, серед осіб з ожирінням частота МАСХП постійно зростає [206]. За умов ЦД2 перебіг МАСХП є типовим. Хвороба прогресує від звичайного стеатозу через стеатогепатит до цирозу печінки та гепатоцелялярної карциноми: у 12–14 % пацієнтів із діагностованим стеатогепатозом розвивається стеатогепатит, який у 13 % з них дуже швидко трансформується у цироз, а у 5–10 % — у виражений фіброз [26].

Патогенез та механізми розвитку МАСХП за умов ЦД2. Діабетичне ураження печінки пов'язане перш за все із її жировою інфільтрацією та відкладенням ефірів тригліцеридів (ТГ) в гепатоцитах, що спричинено нестачею інсуліну, збідненням печінки глікогеном, посиленням ліполізу на периферії, мобілізацією вільних жирних кислот (ВЖК) та ТГ із жирової тканини та підвищеним транспортом їх в печінку [154]. Така жирова інфільтрація печінки закономірно виникає за умов декомпенсації ЦД2, ожиріння, дефіциту ліпотропних речовин, що зумовлені екзокринною недостатністю підшлункової залози [147]. Розвиток стеатозу печінки з накопиченням жиру в цитоплазмі гепатоцитів

спостерігається тоді, коли швидкість утворення в печінці ТГ перевищує швидкість їх утилізації [158]. Інсулін активує синтез ВЖК та ТГ, знижує швидкість бета-окиснення ВЖК у печінці, що призводить до відкладення в печінці ТГ, що спричинює розвиток інсулінорезистентності печінки та подальше депонування жиру в печінці [154]. Одним із частих порушень жирового обміну із надлишковим поширенням жиру та накопиченням його у тканинах є кетоз — підвищене утворення кетонових тіл у результаті порушеного метаболізму та накопичення їх у тканинах з активацією вивільнення продуктів окисного стресу [57].

Детально та по стадійно механізми розвитку МАСХП за умов ЦД2 остаточно не встановлені. Передовсім, у патогенетичній моделі розвитку жирової інфільтрації печінки (мікроезизикулярного стеатозу) розглядають декілька чинників, пов'язаних із первинною та вторинною дисфункцією мітохондрій [63]. Внаслідок порушення цілісності ліпідного шару мітохондріальних мембран виникає окисний стрес гепатоцитів, активно синтезуються продукти перекисного окиснення ліпідів, які потенціюють механізми апоптозу (загибелі) клітин [72].

У результаті мітохондріальних порушень процесів β -окиснення ВЖК розвивається мікроезизикулярний стеатоз, зумовлений накопиченням найдрібніших ліпідних везикул ефірів ТГ у цитоплазмі та активацією функції зірчастих клітин, які відіграють провідну роль у процесах фіброгенезу [102]. Запуск каскаду запальних реакцій через опосередковану дію фактора некрозу пухлин альфа (ТНФа) і нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфат (НАДФ)-стимульованого перекисного окиснення ліпідів призводить до затиснення цитозолу гепатоцитів з порушенням рівноваги між β -окисненням і енергозабезпеченням клітини [118, 193]. Потенціюючий вплив інсуліну на прогресування МАСХП описаний у пацієнтів з ЦД2, коли парентеральне введення інсуліну призводило до стеатозу та стеатогепатиту в субкапсулярних ділянках печінки [72]. Це підтверджує факт, що інсулін може відігравати певну роль у розвитку МАСХП.

При супутньому ожирінні уміст жирних кислот вищий не тільки в жировій тканині, але й у крові, крім того, ці пацієнти резистентні до інсуліну [102]. Рівень інсуліну за умов ожиріння може бути нормальним або підвищеним, але інсулін пригнічує виведення вільних жирних кислот (ВЖК) із печінки. Відповідно,

підвищений рівень інсуліну сприяє накопиченню в печінці ВЖК, які хімічно дуже активні, мають ліпотоксичність і пошкоджують біологічні мембрани клітин [118]. Накопичення ВЖК у гепатоцитах може викликати набухання мітохондрій, підвищену схильність до руйнування та посилення мембранної проникності [63, 193]. Дослідження останніх років доводять, що не менш важливим механізмом розвитку МАСХП за умов ЦД2 є порушення біоценозу бактерій кишок [46], що буде більше детально розглянуто далі.

Другою стадією МАСХП і частим коморбідним станом у пацієнтів з ЦД2 є метаболічно асоційований неалкогольний стеатогепатит (МАСГ). Його основні патогенетичні ланки є аналогічними з стеатозом печінки: інсулінорезистентність та дисліпопротеїнемія, до яких приєднується активація системного запалення. Важливо, що мляве запалення як типова ознака МАСГ викликає ще більш активне відкладення жиру в гепатоцитах [206], що асоціюється з генними міссенс-мутаціями і підтверджено в експерименті [12].

Тривало наявна жирова інфільтрація може також супроводжуватись розвитком змін циротичного характеру з розвитком діабетичного цирозу печінки – третьої заключної стадії МАСХП, у патогенезі якої також відіграють роль процеси запалення та фіброзу, некрозу та апоптозу гепатоцитів, дисфункції зірчастих та імунокомпетентних клітин, порушення металопротеїназ та функції клітинного матрикса, множинна гормональна недостатність [148].

Прогноз перебігу МАСХП за умов ранніх стадій та неускладненого перебігу є сприятливим [206]. Однак різко виражений МАСП знижує опірність пацієнтів передусім до вірусів гепатиту, до інших інфекційних хвороб, до наркозу та значного медикаментозного навантаження. А за умов подальшої дії гепатотоксичних факторів (гіперліпідемія, гіперглікемія, інсулінорезистентність) можливе прогресування запальних змін із розвитком МАСГ та мікронодулярного цирозу печінки [148].

Клінічні прояви МАСХП. Перша стадія – МАСП – не має явних клінічних ознак (скарг, фізикальних та лабораторних змін), крім виявлених сонографічно змін ехогенності. Оцінка ультразвукової картини стану печінки та діагностика наявності МАСХП проводилась відповідно до стандартних критеріїв: неоднорідність паренхіми внаслідок згасання звуку з підвищенням щільності порівняно з правою

ниркою; помірне збільшення розмірів печінки; недеформовані контури печінки; незначне розширення селезінкової та ворітної вен; погана візуалізація центральних судин через компресію перевантаженою жиром паренхімою [55].

Клінічно МАСГ характеризується мало- або безсимптомним перебігом з неспецифічними клінічними симптомами: слабкість, втомлюваність, дискомфорт чи біль у правому підребер'ї, помірне збільшення печінки. Скарги є неспецифічними та на фоні існуючого ЦД2 можуть не привертати уваги ані пацієнтів, ані лікарів. За даними літератури, МАСГ діагностували частіше серед жінок, переважно у середньому та старшому віці, хоча може розвиватись у всіх вікових групах [206]. Під час стандартного біохімічного дослідження крові виявляють помірне підвищення рівня АЛТ, АСТ (у 2–3 рази більше за норму) у поєднанні з незначним підвищенням рівня лужної фосфатази [148].

Ознаки цирозу печінки у пацієнтів з ЦД2 виявляють нечасто. Це пов'язано переважно з тим, що раніше виникають важкі діабетичні васкулопатії, кардіопатії, нефропатії, з частими летальними наслідками. Симптоми портальної гіпертензії (варикозне розширення вен стравоходу) та/або печінкової недостатності (енцефалопатія) у пацієнтів з ЦД2 виявляють рідко, як і гіпербілірубінемії та зниження протромбінового індексу і рівня альбуміну [148].

Таким чином, МАСХП за умов ЦД2 слід розглядати як коморбідний супутній обов'язковий динамічний процес, який відбувається на перехресті між метаболічними периферійними і печінковими змінами, коли стеатоз печінки та інші стадії МАСХП і інсулінорезистентність потенціюють дію один одного і прискорюють виникнення необоротних змін та ускладнень.

Інші ураження печінки за умов ЦД2. Не менш важливою проблемою уражень печінки у пацієнтів з ЦД2 є вірусні гепатити, частота яких постійно зростає у сучасному світі. Однак особливих поєднань між вірусними гепатитами та ЦД виявлено не було [24].

За іншими даними, комбінація МАСХП з ЦД2 асоціювалась з збільшеним ризиком гепатоцелюлярної карциноми та смертності за умов хронічного вірусного гепатиту С, тоді як просто ожиріння чи надвага не мали цієї асоціації [104].

Описані випадки абсцесів печінки у пацієнтів з ЦД2, викликаних клібсієлами [126].

Відомі гепатомегалії у пацієнтів з ЦД 1-го типу, оскільки вони є обов'язковими проявами синдромів Моріака (*Mauriac syndrom*) і Нобекура (*Nebecourt syndrom*) у дітей. Зокрема, при синдромі Моріака гепатомегалія поєднується з округлим місяцеподібним обличчям, затримкою росту, підвищеним відкладенням жиру на грудях, животі й стегнах; селезінка не пальпується та асцит не розвивається. Синдром Нобекура включає наявність жирової інфільтрації печінки, відставання у рості та статевому розвитку у дітей зі зниженою масою тіла [61].

1.2.2. Вплив цукрового діабету 2 типу на стан жовчного міхура

Розповсюдження. Цукровий діабет 2 типу, МАСХП, ожиріння і метаболічний синдром також супроводжуються появою та/або прогресуванням уражень жовчного міхура (ЖМ) та жовчевивідної системи [160]. Ураження ЖМ у пацієнтів з ЦД2 є досить частими, проте викликають менше уваги у лікарів та пацієнтів з ЦД2 в силу певних факторів. Поширеність поєднання ЖКХ і ЦД 2 типу в світі вивчена недостатньо, наявні дані є неоднозначними. За одними даними, частота холелітіазу у пацієнтів з ЦД2 становила 9,2 % [90].

Найчастішими ураженнями ЖМ та жовчовивідної системи за умов ЦД2 вважаються холецистопатії та дискінезії ЖМ [39] та холелітіаз [160, 131, 208, 201], рідше зустрічаються холецистити та біліарний рак [177, 179].

Нерідко ЦД2 супроводжується розвитком чи прогресуванням холецистопатій та дискінезій ЖМ. Зокрема, гіпотонія ЖМ часто спостерігається за умов тривалого перебігу ЦД2 та/або тяжких нефропатіях [153, 39]. З іншого боку, МАСХП та ожиріння також часто супроводжуються розвитком дискінезій ЖМ, які з часом внаслідок застою жовчі, сладжу та появи центрів кристалізації призводять до утворення каменів з усіма можливими наслідками та ускладненнями [208]. Механізми порушення скоротливості та спорожнення ЖМ за умов ЦД2 дотепер

повністю незрозумілі. Однак провідна точка зору розглядає це як вісцеральну нейропатію з порушенням постпрандіального вивільнення холецистокініну [153].

Найбільш тісно пов'язують зараз ЦД2 та холелітіаз. На сьогодні ЦД2 розглядається в якості фактора, що провокує розвиток жовчекам'яної хвороби (ЖКХ), однак достеменно механізми такого поєднання не зрозумілі [219, 201]. Описано, що у хворих на ЦД2 частота виявлення каменів у ЖМ була у 2 рази вищою, ніж у загальній популяції [208], однак дані щодо точної поширеності холелітіазу у пацієнтів з ЦД2 дотепер різняться, що пов'язано з неоднорідністю критеріїв дослідження, обстеженої популяції, генотипових та фенотипових особливостей. Загалом вважається, що серед пацієнтів з ЦД2 частота холелітіазу становить біля 10 % [90], тоді як у популяції 8 % [129] чи 5-15 % [64, 42].

Вивчення фенотипів та генотипових асоціацій ЦД2 та холелітіазу показало, що ЦД2 супроводжувався істотно вищим ризиком жовчекам'яної хвороби (відношення ризиків 1,39; $p < 0,001$), але не навпаки (ЖКХ не супроводжувалась вищим ризиком ЦД2). Позитивна генетична кореляція ЦД2→ЖКХ ($r = 0,35$, $p = 7,71 \times 10^{-23}$) залишалась істотною навіть після врахування маси тіла та ІМТ. Менделіанський аналіз показав наявність односпрямованого причинного зв'язку ЦД2→ЖКХ (відношення шансів 1,08; $p = 4,6 \times 10^{-8}$), який зберігався і після врахування усіх метаболічних компонентів. Така виявлена асоціація ЦД2→ЖКХ була пов'язаною з 23 плейотропними одиночними нуклеотидними поліморфізмами [201].

За іншими даними, наявність ЦД2 збільшувала ймовірність холелітіазу в 1,25 разів [208] або навіть у 2,30 разів ($p < 0,001$), причому вік пацієнта на час діагностики ЦД2 не мав значення [163]. На думку науковців, ЦД2 є медіаторним фактором між атерогенністю плазми та холелітіазом [49]. Більше того, застосування інсуліну виявилось істотним предиктором ЖКХ (відношення шансів 1,52; 95 % довірчий інтервал 1,05-2,19; $p = 0,026$) [163].

Також частота холелітіазу збільшувалась за умов МАСХП та ожиріння, які є патогенетично пов'язаними супутниками ЦД2, що було підтверджено шансовим аналізом. Так, ймовірність холелітіазу була підвищена за умов ожиріння майже у 2 рази (відношення шансів 1,98; 95 % довірчий інтервал: 1,73-2,28; $p = 0,0001$) [199], а за умов МАСХП у 1,2 рази (відношення шансів 1,24; 95 % довірчий інтервал: 1,04-

1,49; $p = 0,002$) [131]. Крім того, слід пам'ятати, що низка гіпоглікемічних засобів для лікування ЦД2 призводить до зменшення моторної функції ЖМ та холелітіазу (агоністи глюкогоноподібного пептиду-1 та -2), хоча дані щодо впливу на фракцію викиду та об'єм є неоднозначними [66].

Крім того, за даними літератури, ЦД2 асоціювався з вищою частотою гострих холангітів [41], холециститів, викликаних клостридіями [111], емфізематозних холециститів [139], інших форм запалення ЖМ та біліарного раку [177, 179].

Ураження ЖМ у пацієнтів з ЦД2 є мультифакторними [160]. Провідними причинами вважають інсулінорезистентність, автономну діабетичну нейропатію з порушеннями іннервації ЖМ, хронічне мляве системне запалення та порушення кишкової мікрофлори [208]. Передусім, метаболічні порушення викликають біліарний сладж, інфільтрацію ліпідами стінки ЖМ з розвитком холестерозу ЖМ, множинного поліпозу стінки ЖМ, що призводить до порушення його моторики та депонувальної функції. При цьому часто утворюються поліпи з підвищеним вмістом ліпідів в їх тканині, які у майбутньому можуть переродитись у неоплазії [153].

Також описані зміни експресії рецепторів до холецистокініну (*ССК*), визначені радіолігандним методом, порушення внутрішньоклітинного кальцієвого сигнального шляху [37] та інсулінового сигнального шляху з активацією *IP3* [25] та/або змінами функціонального стану рецепторів *TGR5* [114]. Це доведено тим, що серед пацієнтів з ЦД2 та холелітіазом фракція викиду ЖМ була істотно нижчою ($17,2 \pm 11,3$ мл³ проти $52,8 \pm 12,9$ мл³; $p < 0,05$), а кількість рецепторів до *ССК* та до *IP3* виявилась істотно нижчою [219].

Незважаючи на часте поєднання ЦД2 з ГБУ, вони часто залишаються недіагностованими і нелікованими, що, власне, і призводить до формування каменів та виникнення біліарних ускладнень. Безсимптомність проявів холелітіазу при ЦД2, особливо на ранній стадії, зумовлює гіподіагностику, і, як наслідок, погіршення здоров'я та якості життя пацієнтів [160].

Важливе значення для діагностики змін стану ЖМ має сонографічне його обстеження [90], що має включати визначення його об'єму [98]. Описано, що у пацієнтів з ЦД2 об'єм ЖМ був вищим, ніж у контролі ($34,51 \pm 3,16$ см³ проти $27,17 \pm$

1,25 см³), а товщина стінки ЖМ була у таких пацієнтів істотно вищою ($0,28 \pm 0,06$ см проти $0,25 \pm 0,04$ см) [90].

1.2.3. Гастроінтестинальні ураження та цукровий діабет 2 типу

У 60-80 % випадків перебіг ЦД супроводжувався гастроінтестинальними змінами, в основі виникнення яких, передовсім, лежить діабетична нейропатія (порушення екстра- та інтраорганної іннервації та блукаючого нерва) [50], виражені судинні зміни [29]. Ураження шлуново-кишкового тракту (ШКТ) за умов ЦД2 формуються та наростають за умов поганого глікемічного контролю та зі збільшенням тривалості ЦД2 [117, 18]. Також важливими етіологічними факторами порушень моторики та функції травного каналу стають самі ГБУ з прогресуванням ліпідного та вуглеводного дисбалансів, з цитокіновою диспропорцією та негативним впливом на мікробіоту кишок.

У дебюті хвороби декомпенсація ЦД2 часто супроводжується диспепсичними явищами: нудотою, втратою апетиту, які за умов розвитку кетову та кетоацидозу набувають інтенсивності та можуть супроводжуватись болем у животі та блювотою. Розвиток пре- та коматозного стану може супроводжуватись клінікою, подібною до картини гострого живота: розвитком геморагічного діатезу зі шлунково-кишковими кровотечами, що виникає внаслідок зневоднення, порушення мікроциркуляції та електролітного дисбалансу [117].

Окрім вищезгаданих розладів на початку хвороби у більшості пацієнтів є скарги на розлади функції травного каналу [18]. Біля половини пацієнтів з тривалою декомпенсацією ЦД2 мають ознаки хронічного гастриту або гастродуоденіту [18]. У них спостерігається шлункова гіперсекреція із підвищеною кислотністю, порушується моторика шлунку та кишок, пізніше - знижується кислотоутворювальна та ферментативна функції шлунку [184]. У 60 % пацієнтів з ЦД2 спостерігається гіпоацидний стан та ахілія, хронічний гіпоацидний гастрит, гастродуоденіт, гіпотонія та розширення шлунку [84], підвищується частота ураження гелікобактерами [184]. Біля 20 % хворих на ЦД2 із тривалістю хвороби

понад 5 років мають ознаки хронічного гастриту, спочатку поверхневого, згодом атрофічного зі зниженням секреторної та кислотоутворювальної функції шлунку [70, 113].

Зі збільшенням тривалості ЦД2 може розвиватись гастроінтестинальні нейропатії у вигляді езофагопатій, дуоденопатій, ентеропатій. Так, діабетична езофагопатія виявляється зниженням перистальтичної активності стравоходу, його розширенням, зниженням тонузу нижнього стравохідного сфінктера, амплітуди й швидкості його скорочень, що призводить до уповільнення проходження їжі. Шлунково-стравохідний рефлюкс може спричинити розвиток езофагіту [59]. Діабетична дуоденопатія виявляється у 25 % хворих на ЦД2, супроводжується зниженням тонузу і розширенням дванадцятипалої кишки та її цибулини [85].

Специфічним виснажливим ускладненням ЦД2 є діабетична ентеропатія, яка може призводити до діабетичної невропатичної кахексії. Виділяють три основні форми ураження кишківника при ЦД: діабетичну діарею, діабетичну ентеропатію з переважним ураженням тонкого кишківника чи з переважним ураженням товстого кишківника [68, 136]. Усі форми ентеропатій призводять до порушень мікробіоти кишківника, що відіграє провідну роль у прогресування як метаболічних уражень, так і поглиблення ГБУ.

1.3. Провідні механізми розвитку та прогресування гепатобіліарних порушень за умов цукрового діабету 2 типу

Механізми розвитку та прогресування ГБУ за умов ЦД2 остаточно не встановлені. Серед них описана роль генетичних місенс-мутацій, тривалого млявого запалення, ендогенної інтоксикації, імунного запалення, ліпідного дистресу та ліпотоксичності, цитокінового дисбалансу, окисного стресу, інсулінорезистентності, порушень якісного та кількісного складу мікробіоти кишок, змін проникності кишкової стінки та судин, нейропатія та порушення іннервації гладеньких м'язів судин та жовчних протоків тощо [46, 79, 116, 173]. Однак провідними механізмами

можна вважати ліпідний дистрес та ліпотоксичність [100, 220], цитокиновий дисбаланс [192] та зміни кишкової мікробіоти [191, 175].

1.3.1. Порушення ліпідного метаболізму за умов цукрового діабету 2 типу – провідна ланка патогенезу

Порушення ліпідного метаболізму мають велике значення для процесів прогресування ЦД2 та розвитку і поглиблення його ускладнень [99, 216, 220].

Перш за все, порушення ліпідного метаболізму проявляються тим, що типово ЦД2 супроводжується розвитком надмірної маси тіла чи аліментальним ожирінням зі збільшенням ІМТ, обводів талії (ОТ) та стегон (ОС) та відношення ОТ/ОС [80]. Описано, що збільшення відношення ОТ до кореня від маси тіла (*WWI, weight-adjusted waist index*) на одну одиницю супроводжувалось зростанням ймовірності ЦД2 на 111 % (відношення шансів 2,11; 95% довірчий інтервал 1,68-2,65) [198]. Автори роблять висновок, що це відношення є більш чутливим параметром, ніж ІМТ та ОТ [198].

За даними літератури, ЦД2 супроводжується змішаними дисліпідеміями зі збільшенням кількості ТГ та атерогенних часточок холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) зі зменшенням холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) [19, 99]. Ці процеси збільшують кардіоваскулярний ризик через процеси оксидації та активації прозапального ефекту цитокинів [220].

Також описано зменшення *apo M the molecular consort sphingosine-1-phosphate (SIP)*, біологічна роль якого полягає в активації інсулінового сигнального шляху через протеїн-кіназу *B* та *5-AMP* активовану протеїн-кіназу та мітохондріальну відповідь [100]. Крім цих дисліпідемій, описані також зміни сфінголіпідів та вільних жирних кислот (ВЖК). Натомість цукровий діабет 1 типу, до якого відносяться біля 10 % випадків ЦД, як правило, не супроводжується дисліпідеміями [19, 213].

Також зміни ліпідного метаболізму зумовлені супутніми до ЦД2 ожирінням [17], МАСХП [155, 21], дискінезіями ЖМ та холелітазом [34]. По суті, ліпідний дистрес-синдром є зв'язувальною патогенетичною ланкою усіх названих станів.

Важливо, що ЦД2 пов'язаний з дисліпідеміями і завдяки генним варіаціям. Зокрема, специфічні геномні варіанти рецепторів до ХС-ЛПНЩ, аполіпопротеїну В-100, пропротеїн-конвертази субтилізін/кексину типу 9 (*PCSK9*) та інші локуси впливають на утворення типових та атипових дисліпідемій, що ще більше ускладнює перебіг та васкулярні наслідки ЦД2 [100] (табл. 1.1). Регуляція генів пов'язана з функцією стерол-зв'язувального протеїну (*Sterol regulatory element-binding protein; SREBP*) що є субстратом сіртуїну-1 (*Sirtuin 1, SIRT1*) – ферменту з функцією інформаційної регуляції синтезу ДНК [178].

Таблиця 1.1 - Категорії та субфенотипи неавтоімунного цукрового діабету дорослих (ЦД2) [100]

Категорії та субфенотипи	Характеристики	Причини	Гени та втягнені генні локуси
Тип 2ЦД, метаболічно асоційований	Низькі ХС-ЛПВЩ, високі ТГ, артеріальна гіпертензія, високий обвід талії	Полігенні, зовнішні	Різноманітні
Діабет молодих у зрілому віці (MODY)	Поява за дні чи тижні, зменшена продукція інсуліну	Моногенний (гетеро- та монозиготний)	<i>HNF4α, HNF1α, HNF1β, GCK, KLF11, PDX1, CEL, PAX4, BLK, NEUROD1</i> та <i>IPF1</i> гени

Відомо, що часточки ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) мають антиатерогенну дію. Таку ж позитивну дію вони мають щодо патогенезу ЦД2 та ГБУ. Так, у дослідженні *NHANES* за участю 9420 учасників вищий вміст ХС-ЛПВЩ асоціювався зі зниженням ризику ЦД2, хоча ця залежність була нелінійною [202].

Найбільш вагомо за умов ЦД2 та ГБУ змінюються ТГ, зростання яких є типовою дисліпідемією за умов як ЦД2 і метаболічного синдрому, так і МАСХП [99], коли саме ТГ відкладаються у гепатоцитах. Має значення не тільки збільшення ТГ, а й розрахункових параметрів: ТГ/ЛПВЩ, лептин/ТГ тощо. Так, описано, що збільшення відношення рівня ТГ до ЛПВЩ збільшувало ймовірність виникнення ЦД2 та було більш чутливим предиктором розвитку ЦД2 в найближчі 10 років, ніж

тільки абсолютні значення ТГ, ЛПНЩ та ЛПВЩ [209]. Однак для іранської популяції цей індекс не був чутливим [94], що може вказувати на генні механізми гіпертригліцеридемії та дисліпідних порушень.

Також описані родинні випадки гіперхолестеринемії з високим рівнем ТГ (1 на 100 осіб у Великобританії), однак більшість випадків є вторинними внаслідок метаболічного синдрому, ЦД2 (особливо, погано контрольованого) та/або зловживання алкоголем [13].

Край важливим критерієм порушення ліпідного обміну є **тригліцеридоглюкозний індекс (ТГГІ)** [124, 205], величина якого може бути маркером метаболічного стану [162] та інсулінорезистентності [121]. Крім того, зростання ТГГІ відбувалось паралельно прогресуванню процесів атеросклерозу [23] та втраті стабільності атеросклеротичних бляшок в артеріях [218].

Щодо значення ТГГІ серед пацієнтів з ЦД2, то дані літератури не є однаковими [125, 203, 205]. Передусім, описана істотна асоціація ТГГІ із загальною для усіх пацієнтів (відношення шансів 1,33; довірчий інтервал 1,06-1,66) та некардіоваскулярною смертністю пацієнтів з ЦД2 молодшого за 65 рр. віку (відношення шансів 1,54, 95 % довірчий інтервал 1,06-1,66) [203]. Мета-аналіз 32 досліджень показав, що високий ТГГІ статистично достовірно асоціювався зі збільшеним ризиком ЦД2 (відношення шансів 3,53), гестаційного діабету (відношення шансів 2,41), діабетичної ретинопатії (відношення шансів 2,34), а також викликаної контрастом нефропатії (відношення шансів 2,24), хронічної хвороби нирок (відношення шансів 1,46) та МАСХП (відношення шансів 2,36) [142].

Особливу цінність ТГГІ має для пацієнтів з МАСХП [87, 124]. За даними ретроспективного дослідження за участю біля 100 тис. пацієнтів (2020), високий рівень ТГГІ був асоційований з МАСХП (відношення ризиків 1,31; $p < 0,05$) і за цінністю виявився проміжною ланкою між відношенням обводів талії та стегон та жировою печінкою [87]. За іншими даними, зростання ТГГІ асоціюється з збільшенням ризику виникнення МАСХП у 2,36 разів [142]. А мета-аналіз досліджень з включенням результатів обстежень 105 тис. пацієнтів показав, що збільшення ТГГІ збільшувало ризик МАСХП у 2,84 разів (довірчий інтервал 2,01-

4,01) [124]. Однак рівень та діагностичне значення ТГГІ у пацієнтів з поєднанням ЦД2 та ГБУ не визначені, що зумовлює потребу подальших досліджень.

Ще менше відомо про рівень ТГГІ серед пацієнтів з ураженнями ЖМ, крім поєднань його зростання з холелітіазом [58, 123, 194]. За даними дослідження *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* за участю 3870 пацієнтів, частота ЖКХ у популяції становила 10,4 %. Ризик появи холелітіазу зростав на 41 % із збільшенням ТГГІ на кожен одиницю. Описана позитивна кореляція між ТГГІ та ризиком ЖКХ, що було особливо виражено у жінок молодших за 50 років, з рівнем ЗХС > 200 мг/дл, осіб з надмірною масою тіла (ІМТ > 25 кг/м²) [120].

1.3.2. Роль цитокінового дисбалансу у розвитку уражень гепатобіліарної зони за умов цукрового діабету 2 типу

За даними літератури, адипоцитокіни (лептин, адипонектин, резистин) та прозапальні цитокіни (інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин) відіграють провідну роль у виникненні ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД2 [81, 156, 53] з одного боку та ГБУ з іншого [165, 144, 51].

Лептин регулює клітинний метаболізм та баланс енергії, контролює запальну відповідь, регулює гомеостаз кардіоваскулярної системи [192]. Лептинорезистентність відповідає за збільшення маси тіла, запалення у міокарді, артеріальну гіпертензію [192]. На думку науковців, лептинорезистентність корелює з інсулінорезистентністю.

Чітко пов'язаний високий вміст лептину і з розвитком та прогресуванням ЦД2 [192]. Надмірна кількість лептину пригнічує секрецію інсуліну, викликає інсулінорезистентність м'язової та жирової тканин, паренхіми печінки, що ще більше збільшує рівень глюкози крові та замикає хибне коло патогенезу ЦД2. Однак повністю роль лептину у пацієнтів з ЦД2 незрозуміла, хоча описано, що ектопічне відкладення жиру зменшується під впливом лептину, тому зараз лептин розглядається в якості засобу для лікування ліподистрофії та як додаток для лікування ЦД 1 типу [156].

Адипонектин – гормон жирової тканини – регулює периферійну та печінкову інсуліночутливість, катаболізм жирних кислот, вуглеводний та ліпідний метаболізм. За умов ожиріння, ЦД2, метаболічного синдрому, МАСХП його вміст є нижчим [188]. Однак вплив зміни вмісту адипонектину у патогенезі ЦД2 повністю незрозумілий (описаний так названий «адипонектиновий парадокс») [82, 188].

Описано, що у пацієнтів з поєднанням ЦД2 з МАСХП значення адипонектину, резистину та відношення адипонектину до резистину суттєво відрізнялись від пацієнтів з ізольованим перебігом ЦД2. Маркером МАСХП за умов ЦД2 було зменшення адипонектину (відношення шансів 0,05); точка відсіку для резистину становила 253,15 [56]. Крім того, підвищення адипонектину мало антистеатотичний ефект на печінку [56].

Резистин є недостатньо вивченим адипоцитокіном, який регулює інсуліночутливість та запалення. Вважається що він погіршує перебіг атеросклерозу та ожиріння за умов збільшеного рівня [127]. Маркером МАСХП за умов ЦД2 було збільшення резистину (відношення шансів 1,74); точка відсіку для резистину становила 253,15 [56]. Збільшення вмісту резистину асоціюється зі зростанням деяких видів раку (напр., колоректальний) [166]. Серед пацієнтів з МАСХП виявлений нижчий рівень резистинового гену *RETN-420C>G "C"* [144]. Даних про зв'язки рівнів резистину з хворобами ЖМ практично відсутні.

Селектини – трансмембранні білки адгезії подібні до лектинів – знаходяться на ендотеліальних (Е-селектини), лейкоцитарних (L-селектини), тромбоцитарних та ендотеліальних (P-селектини) клітинах в особливих гранулах і відповідають за міжклітинні взаємодії. Їх зростання асоціюється з запаленням. У пацієнтів з ЦД2 описаний вищий рівень Е-селектину [53] та Р-селектину, рівень якого, разом з кардіоваскулярним ризиком було пов'язаний з певними генетичними мутаціями (*rs3917854*, *rs391765*, *rs3917739*) [105]. Зменшення L-селектину у пацієнтів з ЦД2 асоціювалось зі зменшенням кардіоваскулярного ризику [71]. Е-селектин-залежне запалення та ліполіз у жировій тканині потенціюють прогресування МАСХП [165], що дозволяє вважати розчинні Е-селектини плазми біохімічними маркерами неалкогольної МАСХП [181]. Дані щодо змін вмісту селектину за умов уражень ЖМ практично відсутні.

Інтерлейкін-2 (ІЛ2) – імунорегуляторний глікопротеїн, який є фактором росту лімфоцитів, що сприяє їхній проліферації, продукується Т-гелперами 1 типу; є регулятором запалення та імунітету. Вважається, що він має протизапальний ефект та протидіабетичну дію [189].

Описано, що у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 вміст ІЛ2 був істотно нижчим, ніж в осіб без ЦД2 (8,45 проти 45,87), тому його зменшення запропоновано вважати маркером ЦД2 [185]. Рецептор-альфа до ІЛ2 названий маркером МАСХП у пацієнтів з морбідним ожирінням ($ІМТ > 40 \text{ кг/м}^2$) [101]. За іншими даними, вміст ІЛ2 не асоціювався з ризиком розвитком МАСХП неалкогольного генезу [51]. Рівень рецепторів-альфа до ІЛ2 також істотно асоціювався з холелітіазом [183], а ще більше – з хронічним та гострим холециститом [159].

Інтерлейкін-6 (ІЛ6) є прозапальним цитокином, що синтезується макрофагами/моноцитами, фібробластами, ендотеліоцитами. Біологічна роль ІЛ6 полягає в активації імунного захисту та синтезі прозапальних гепатокінів (передусім С-реактивного протеїну). Збільшений вміст ІЛ6 описаний у пацієнтів з ЦД2 [189], причому зростання кількості ІЛ6 у них асоціювалось з кардіоваскулярними наслідками [110]. Збільшення кількості ІЛ6 в осіб з ЦД2 було пов'язано з генним поліморфізмом (*174G/C*) [36]. Також підвищення ІЛ6 описано у пацієнтів з МАСХП [51]. Експресія ІЛ6 в епітеліальних клітинах була істотно вищою у пацієнтів з холелітіазом, ніж за умов хронічного холециститу [159].

Тумор-некротичний фактор-альфа (ТНФа) – прозапальний цитокін, що виробляється переважно активованими макрофагами, стимулює запалення, автоімунні реакції та апоптоз, регулює взаємодію імунних клітин, практично відсутній у крові здорової людини у звичайних обставинах [107]. Він вважається медіатором кардіоваскулярних хвороб. Збільшений вміст ТНФа також описаний у пацієнтів з ЦД2 [189], в яких збільшення сироваткового рівня асоціювалось з погіршенням функції нирок [141]. Також вищий вміст ТНФа був виявлений у пацієнтів з МАСХП [51]. Експресія ТНФа була істотно вищою у пацієнтів з холелітіазом, ніж за умов хронічного холециститу [159].

Таким чином, лептин, резистин, селектин, інтерлейкіни та ТНФа відіграють важливу патогенетичну роль у патогенезі ЦД2 та ГБУ. Однак більшість джерел

розглядає пацієнтів не з поєднанням цих патологічних процесів, а з ізольованим їхнім перебігом, що зумовлює актуальність та доцільність нашого дослідження.

1.3.3. Порушення мікробіоти кишківника як провідний механізм уражень гепатобіліарної зони у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

До органів ендокринної системи останнім часом науковці відносять і кишківник, який секретує гормони, що впливають на якісний та кількісний стан мікробіоти [22]. Упродовж останніх років дисбактеріоз кишківника пов'язують з великим числом хвороб [169, 46, 222]. Це зумовлено тим, що дисбактеріоз виступає системним пошкоджувальним фактором, який робить стінку кишок більш проникною для продуктів пероксидації, токсинів бактерій, ендотоксинів, холестерину та жирних кислот, білірубіну, глюкози тощо [86].

Також дисбактеріоз супроводжується посиленням бактеріальної міграції та паралельного вивільнення токсичних бактеріальних продуктів, ліпополісахаридів та прозапальних цитокінів, які ініціюють та підтримують запалення. Дисбіоз кишківника науковці вважають провідним пусковим механізмом розвитку ожиріння, метаболічного синдрому, ЦД2 та ГБУ [222, 169], що підтверджено новітнім методом макрогеномного секвенування [145, 214].

Прогресування хвороби від порушення глюкозної толерантності до ЦД2 супроводжувалось вищими рівнями ДНК *Eggerthella* некласифікованих, *Coprobacillus* некласифікованих, *Clostridium ramosum* та, навпаки, нижчими кількостями *Eubacterium eligens*, *Bacteroides faecis*, *Lachnospiraceae bacterium 3_1_46FAA*, *Alistipes senegalensis*, *Megaspaera elsdenii*, *Clostridium perfringens* [214].

Тисячі метаболітів, що утворюються внаслідок симбіотичного життя господаря та мікробіоти, взаємодіють з рецепторами клітин (у тому числі, епітеліальних та печінкових) і викликають широкий спектр фізіологічних реакцій [86, 46]. Внаслідок пришвидшеного бактеріального росту велика кількість токсинів надходить у порталну вену, активуючи синтез ТНФа та стимулюючи тривале мляве запалення печінкової тканини, а також запускаючи автоімунні та пухлиноутворювальні процеси [65].

Медіаторами патогенезу ЦД2 за умов дисбіозу вважають індол-вмісні сполуки [138], тауродеокихолеву кислоту, карнозін [222], пропіонову кислоту із захисною дією, що виробляється штамми *Akkermansia muciniphila* [77], жовчні кислоти [86].

Також розвиток дисбактеріозу асоціюється з виникненням та прогресуванням ускладнень ЦД2, зокрема, діабетичної ступні, діабетичної ретинопатії, нефропатії, нейропатії та інших [175]. Препарати для лікування ЦД2 впливають на мікробіоту кишок, зокрема, метформін, однак, за даними мета-аналізу 13 досліджень, виділити притаманні риси не вдалось [157].

Дуже тісно дисбіоз кишок пов'язаний з розвитком та прогресуванням МАСХП [203]. Хоча дисбактеріоз кишківника присутній на кожній стадії МАСХП, зараз не існує єдиної мікробної сигнатури, яка б розрізняла або прогнозувала, які пацієнти будуть еволюціонувати від стеатозу до стеатогепатиту і гепатоцелюлярної карциноми. Використовуючи секвенування *16S* рРНК, встановлено, що у більшості пацієнтів зі стеатозом та стеатогепатитом було зафіксовано підвищену кількість *Bacteroidetes* та відмінності у присутності *Firmicutes*, що призводило до зниження відношення *Firmicutes/Bacteroidetes*. Пацієнти з МАСХП також мали підвищену частку видів, що належать до *Clostridium*, *Anaerobacter*, *Streptococcus*, *Escherichia* та *Lactobacillus*, тоді як вміст штамів *Oscillibacter*, *Flavonifaractor*, *Odoribacter* та *Alistipes* spp. був менш помітним [65]. У порівнянні зі здоровим контролем, пацієнти зі стеатогепатитом демонстрували вищу кількість протеобактерій, *Enterobacteriaceae* та *Escherichia* spp., тоді як вмісти *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila* зменшувалися.

Складність діагностики полягає також у суттєвих відмінностях композитного складу мікробіоти кишківника у залежності від регіону проживання, різними групами населення та різними стадіями метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки, що ускладнює формування уявлення про наявність чіткого профілю мікробіоти кишківника у таких пацієнтів [191].

Велике значення надають порушенню мікробіоти кишок у формуванні холестеринових каменів ЖМ [43], особливо зростанню *Desulfovibrionales* [86]. За

іншими даними, тільки підвищений вміст штамів *Streptococcus*, *Ralstonia*, *Lactobacillus* та *Enterococcus* був виявлений серед пацієнтів з холелітіазом [150].

З дисбіозом кишок також асоціюються холеститити [137], цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома, панкреатити, рак підшлункової залози [223].

Нормалізація бактеріальної флори кишок вважається заходом третинної профілактики ГБУ [88].

1.4. Дискусійні питання підходів до діагностики та лікування хвороб гепатобіліарної зони за умов цукрового діабету 2 типу

Незважаючи на те, що і ЦД2, і ГБУ добре діагностуються стандартними клінічно-лабораторними та інструментальними методами [215], низка питань залишається відкритою. Передусім, це увага клініцистів на стан печінки та жовчного міхура, адже ці органи пов'язані з прогресуванням метаболічних порушень і, отже, прогресуванням основної патології [31].

Оскільки МАСХП не супроводжується типовими скаргами та проявами, для її діагностики рекомендовано використовувати неінвазивні методи ультразвукові методи та розраховувати певні коефіцієнти та індекси (*fatty liver index (FLI)*, *non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score (NFS)*, *fibrosis-4 index (FIB-4)*, *Hepamet fibrosis score (HFS)*, *LiverRisk score*, тощо) [26, 128].

Ультразвукова діагностика є золотим стандартом діагностики МАСХП. Під час дослідження ехогенність печінки візуально порівнюється з ехогенністю правої нирки, які за нормальних умов мають бути однаковими. Також для діагностики запропоновано використовувати еластографію печінки та комп'ютерну томографію печінки, біопсію печінки, однак вартість тих досліджень є значно вищою, а діагностична цінність суттєво не перевершує сонографічну діагностику [143].

Стратегія лікування коморбідних пацієнтів з поєднанням ЦД2 та ГБУ остаточно не встановлена [62], оскільки усі керівництва та більшість літературних джерел розглядають ці патології ізольовано. Однак можна виокремити окремі стратегічні напрямки, скеровані на ведення ЦД2 [26], ГБУ [52, 93], ожиріння [187] та кардіоваскулярної патології за її наявності. У кожному випадку, лікування

пацієнтів з поєднанням ЦД2 та ГБУ має бути комплексним, але індивідуалізованим [44].

Перш за все, доведена ефективність немедикаментозної терапії - внормування харчування, фізичної активності, режиму дня тощо [26, 45]. Призначають дієту № 9/5 з умістом білків до 100–120 г/добу, з обмеженням тваринних жирів, збагачену ліпотропними факторами, вітамінами, мікроелементами, антиоксидантами.

Для лікування ЦД2 запропоновані метформін та тiazолідиндіони [52, 93], агоністи рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 [26, 78], інгібітори натрій-глюкоза котранспортеру-2, інгібітори дипептидил-пептидази-4, інсулін [26]. Призначення метформіну супроводжується зниженням синтезу ТГ із жирних кислот, пригніченням мітохондріального бета-окиснення, зниженням експресії ФНПа та транскрипційних факторів, відповідальних за синтез ХС з ацетилкоензиму А, він пригнічує глюконеогенез та глікогеноліз, покращує чутливість до інсуліну у м'язах, затримує всмоктування глюкози у кишках. Відома також центральна анорексигенна дія метформіну [52].

Тiazолідиндіони покращують засвоєння глюкози периферійними тканинами, знижують концентрацію глюкози, інсуліну, тригліцеридів, ВЖК у крові, підвищують чутливість до інсуліну клітин печінки, жирової тканини, м'язів [93].

Для лікування МАСХП рекомендовані засоби, що зменшують інсулінорезистентність [52, 93], ліпідознижувальні препарати [174], урсодезоксихолева кислота [119], гепатопротектори, антиоксиданти. Зокрема, застосування метформіну в адекватних дозах впродовж 12 місяців на фоні зниження маси тіла супроводжувалось зменшенням гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії; нормалізацією активності печінкових трансаміназ, сприяло зменшенню розмірів печінки та навіть знижувало гістологічну активність стеатогепатиту [52]. Призначення роглітазону та піоглітазону впродовж 3–12 місяців зменшувало прояви стеатозу та вираженість некрозапальних змін печінки [93].

Для лікування біліарного сладжу та незаавансованого неускладненого холелітіазу запропоновано призначати урсодехоксихолеву кислоту [119] та агоніст перкисом-проліфератор-активаторного рецепторів (PPAR) -альфа та -дельта (елафібранол) [112, 186], нестероїдні агоністи рецептора фарнезоїд Х (*non-steroidal*

farnesoid X receptor agonists), модулятори фактора росту фібробластів-19 (*fibroblast growth factor 19 modulators*), інгібітори нікотинамід аденіндинуклеотидфосфат оксидази -1 і -4 (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 1 and 4*) [186], однак ці препарати знаходяться ще на стадії вивчення.

З метою нормалізації ліпідного складу призначають фібрати, езетеміб, статини, секвестранти жовчних кислот, поліненасичені жовчні кислоти, рибачий жир, бемпедоїкова кислота тощо [174, 91].

Для нормалізації кишкової мікробіоти ефективними виявились пребіотики та пробіотики [171], а також трансплантація фекальної мікробіоти [213]. Певну позитивну дію на мікробіоту кишечника мали інші засоби, зокрема, агоністи рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 (ліраглутид) [25], урсодезоксихолева кислота [119]. За умов застосування пробіотиків покращувалась функція бета-клітин підшлункової залози [171].

Також продовжується вивчення ефективності новітніх методів лікування, до яких відноситься застосування стовбурових клітин [212]

Однак стандартне, рекомендоване керівництвами медикаментозне лікування, не враховує поєднання ЦД2 та ГБУ. Зокрема, лікування агоністами рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 у великих дозах асоційовані з появою чи прогресуванням біліарних хвороб, особливо за умов тривалого прийому та використання препарату для зменшення маси тіла [78]. Хоча за іншими даними, застосування впродовж 3 місяців агоніста рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 (ліраглутид) та інгібітора дипептидил-пептидази-4 (сітагліптин) не супроводжувалось збільшення об'єму ЖМ чи зменшенням його фракції викиду, причому ліраглутид більше впливав на мікрофлору кишок, а сітагліптин збільшував продукцію жовчних кислот печінкою [26]. Застосування статинів у пацієнтів з ЦД2 посилювало інсулинорезистентність через зменшення рівня глюкагон-подібного пептиду-1 [93].

Висновки до розділу 1:

Основною тенденцією сучасного популяційного здоров'я є зростання захворюваності на ЦД2 - хвороби обміну речовин зі стійкою гіперглікемією,

інсулінорезистентністю та дефектом секреції інсуліну, що набула особливої гостроти в Україні після пандемії ковіду в умовах нестабільних соціо-економічних, політичних та військових обставинах. Цукровий діабет 2 типу є системною патологією, яка призводить і до ГБУ. Однак дотепер поширеність та прояви ГБУ у пацієнтів з ЦД2 не встановлені, недостатньо охарактеризовані провідні механізми виникнення та посилення їх, чітко не окреслені напрямки стратегічного та тактичного менеджменту пацієнтів з коморбідною поєднаною патологією, що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Результати розділу оприлюднені у наступних публікаціях:

1. Боровець М.О., Радченко О.М., Москва Х.А., Комариця О.Й, Урбанович А.М. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023; 28(3):270-275. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-3.270 [5]
2. Боровець МО, Урбанович АМ. Мікробіота та ендокринно-метаболичні захворювання. Діабет Ожиріння Метаболічний синдром. 2020;(1):28-34[6]
3. Комариця ОЙ, Радченко ОМ, Боровець МО. Адипоцитокіни лептин та резистин у хворих на цукровий діабет і артеріальну гіпертензію залежно від наявності супутнього метаболічно-асоційованого стеатозу печінки. Проблеми ендокринної патології.2023;80(3): 55-60. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.3.07> [8]
4. Комариця О.Й., Радченко О.М., Москва Х.А., Боровець М.О. Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*.2023;19(6):419-423.DOI:10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309 [9]
5. Радченко ОМ, Урбанович АМ, Комариця ОЙ, Сяська Л.В., Боровець М.О. Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного генезу. Ендокринологія. 2023;28(4): 327-334. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-4.327> [10]

Розділ 2 ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дисертаційна робота як дуальне ретроспективно-проспективне дослідження виконувалась із 2021 по 2024 рік на кафедрі внутрішньої медицини №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького. Набір пацієнтів здійснено на клінічних базах університету - КНП ЛМР «1-а міська клінічна лікарня м. Львова імені Князя Лева» (2ТМО), КНП ЛМР «5-а міська клінічна лікарня м. Львова (2ТМО), Військовий клінічний госпіталь 1120 Західного командування. Ретроспективний аналіз медичної документації проведений за матеріалами Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру (ЛОДКЛДЕЦ). Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №2 ЛНМУ «Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки» (2022-2025; № держреєстрації 0122U00016), де дисертантка була співвиконавицею.

Обстеження, діагностика та лікування пацієнтів проведені відповідно до наступних документів:

- 1) Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 (Цукровий діабет 2 типу. Уніфікований клінічний протокол);
- 2) Оновлені рекомендації з менеджменту пацієнтів з цукровим діабетом Американської діабетичної асоціації (ADA; 2023);
- 3) American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024 [15];
- 4) Наказ МОЗ України №150 від 26.01.2023 (Ожиріння у дорослих. Стандарт медичної допомоги);
- 5) Клінічні практичні рекомендації з ведення асоційованою з метаболічною дисфункцією стеатотичної хвороби печінки Європейської асоціації з вивчення печінки, Європейської асоціації з вивчення діабету, Європейської асоціації з вивчення ожиріння (*EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)*)(2024) [55];

6) Консенсусна заява щодо нової номенклатури жирової хвороби печінки Американської асоціації вивчення хвороб печінки (AASLD) (2023);

7) Клінічні практичні рекомендації щодо лікування неалкогольної жирової хвороби печінки Європейських асоціацій з вивчення печінки, діабету, ожиріння (EASL-EASD-EASO)(2016);

8) Глобальні практичні рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії – ISH (2020);

9) Наказ МОЗ України №2857 від 23.12.2021 (Стабільна ішемічна хвороба серця. Уніфікований клінічний протокол).

Критерії включення до дослідження: діагностований відповідно нормативним документам цукровий діабет 2 типу; якісне проведення ультразвукового дослідження внутрішніх органів (печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза, нирки) з дотриманням стандартного протоколу, відсутність критеріїв виключення, вік від 30 до 85 років; індивідуальна інформована згода пацієнта на лікування у медичному закладі або участь в дослідженні за умов збільшення обсягу досліджень.

Критерії виключення з дослідження: порушення методики проведення чи дотримання протоколу ультразвукового дослідження внутрішніх органів (печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза, нирки), молодший вік за 30 років; старший вік за 85 років; відсутність індивідуальної згоди пацієнта на участь в дослідженні або лікування у медичному закладі; поганий комплайєнс; виражені психічні чи когнітивно-депресивні порушення; зловживання алкоголем; позитивні маркери вірусних гепатитів; вагітність та лактація; злоякісні пухлини; запалення в активній стадії; автоімунні процеси; хронічні серцева, печінкова та/або ниркова недостатності з клінічними проявами; лихоманка, кахексія; туберкульоз чи саркоїдоз.

Критерії метаболічного синдрому (МС): обвід талії у жінок ≥ 88 см, для чоловіків ≥ 102 см; зменшення ліпопротеїнів високої щільності < 40 мг/дл для чоловіків та < 50 мг/дл для жінок; збільшення тригліцеридів ≥ 150 мг/дл; глюкоза натще 100 мг/дл; артеріальна гіпертензія (систоличний тиск ≥ 130 мм рт. ст. та/або діастолічний тиск ≥ 80 мм рт. ст. та/або застосування антигіпертензивних препаратів); потрібна наявність не менше трьох з названих критеріїв [15].

Критерії інтактної печінки: вертикальний сонографічний розмір до 150 мм, звичайна ехогенність (аналогічна ехогенності правої нирки), відсутність утворів, чітка візуалізація нерозширених судин та жовчних протоків, діаметр ворітної вени до 10 мм, рівні усіх печінкових проб в межах норми; негативні маркери вірусних гепатитів; відсутність специфічних скарг у пацієнта.

Критерії інтактного ЖМ: овоїдна форма без перегинів та деформацій, просвіт вільний без згущення жовчі та тіней, товщина стінок до 3 мм без підвищення їх ехогенності; відсутність каменів, поліпів, новоутворів; відсутність специфічних скарг у пацієнта.

Дослідження проведено поетапно у 4 етапи: на першому етапі проведений аналіз документації 250 пацієнтів з ЦД2, з яких у 220 відбулась ретроспективна діагностика гепатобілірних уражень; на 2 етапі на початку проспективного дослідження сформовано групи з 120 пацієнтів з ЦД2, в яких визначені маркери гепатобілірних уражень, здійснені стандартні скринінгові дослідження і оцінка метаболічного стану; на 3 етапі вивчена характеристика провідних механізмів гепатобілірних уражень у пацієнтів з ЦД2 (ліпідного дисметаболізму, адипокінового та цитокінового дисбалансу, зміни мікрогеному кишкової флори); 4 етап заключався в обґрунтуванні модифікованої схеми лікування з врахуванням отриманих результатів та узагальненні результатів дослідження.

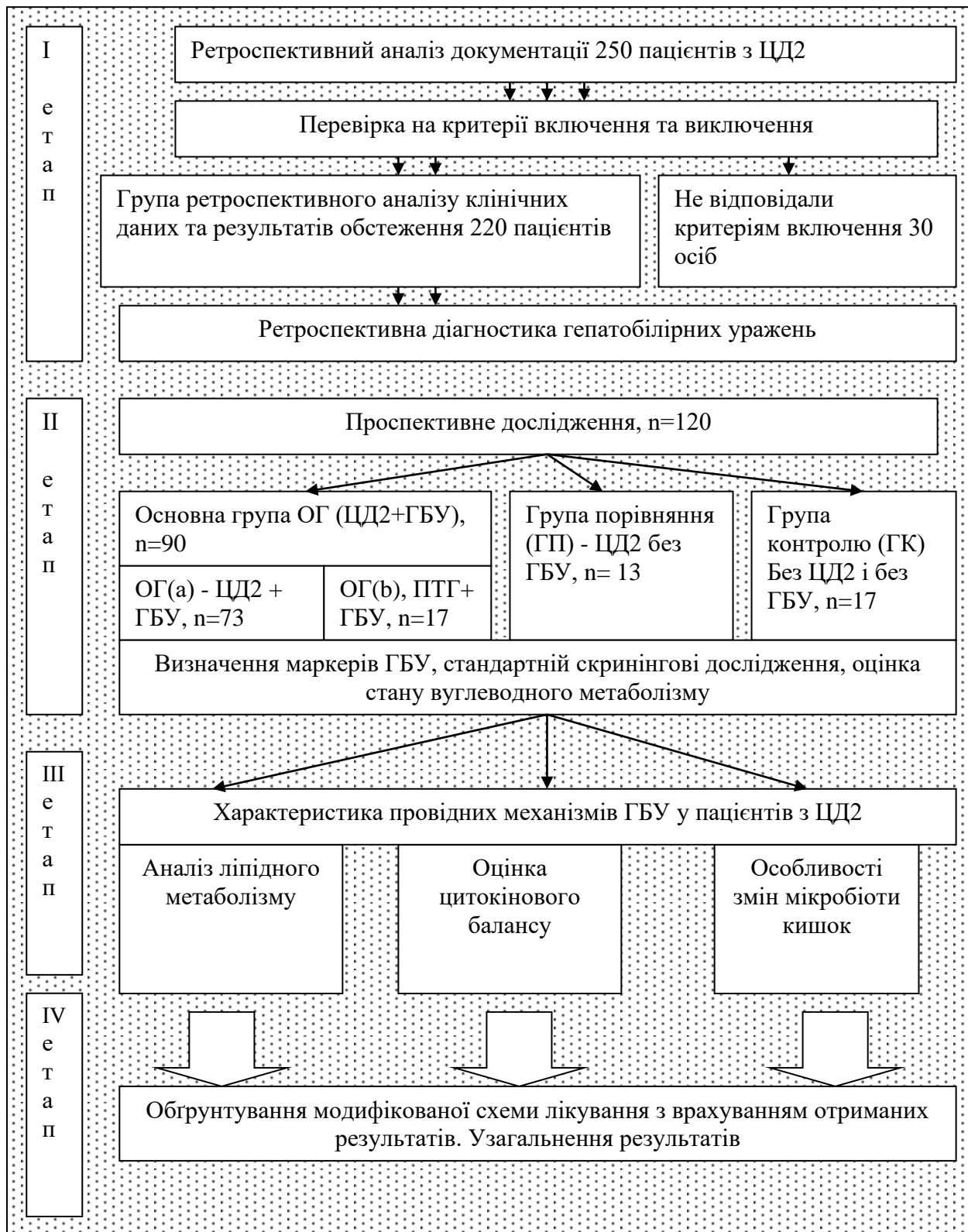


Рисунок 2.1 – Дизайн проведеного дослідження

2.2. Клінічні, лабораторні, розрахункові та інструментальні методи обстеження

Усім обстеженим пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, стандартні лабораторні обстеження, спеціальні імуноферментні та геномні, додаткові функціональні та інструментальні обстеження.

Розподіл пацієнтів за віком проведений за рекомендаціями ВООЗ: 25-45 р. – молодий вік, 46-65 рр. – середній, 66-75 рр. – похилий та 75-90 рр. – старечий вік; довгожителів (> 90 рр.) серед обстежених пацієнтів не було.

Загальноклінічне обстеження включало збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження з перевіркою типових симптомів [40] та вимірюванням низки антропометричних показників: зріст, маса тіла, обводи талії (ОТ) та стегон (ОС), артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), пульс, частота дихання. Для діагностики ожиріння та його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) із розрахунком індексу маси тіла: $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$.

Тип розподілу жирової тканини визначали вимірюванням ОТ у положенні пацієнта стоячи на середині відстані між краєм грудної клітки і гребенем клубової кістки по середньоаксилярній лінії. Тип розподілу жирової тканини вважали абдомінальним згідно з критеріями *IDF (International Diabetes Federation; 2009)*, *NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute)*, *AHA (American Heart Association)*, *WHF (World Heart Federation)*, *IASO (International Association for the Study of Obesity)*. Якщо ОТ перевищував у чоловіків 1,02 м, а у жінок > 0,88 м, діагностували абдомінальне ожиріння. Також визначали відношення ОТ/ОС. За умов значень $OT/OC > 0,94$ для чоловіків та $OT/OC > 0,80$ для жінок діагностували абдомінальний характер ожиріння.

Лабораторні дослідження проводились у зразках венозної та капілярної крові, взятих натще зранку після 12 годинного утримання від їжі, у в умовах лабораторії чи процедурного кабінету з дотриманням правил стерильності.

Для оцінки **стану вуглеводного метаболізму** визначали вміст глюкози плазми та проводили пероральний глюкозотолерантний тест, визначали вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну та С-пептиду. Глюкозу плазми капілярної крові вимірювали глюкозооксидазним методом на біохімічному

аналізаторі Humalaiser 3000 (Німеччина); рівень HbA1c в крові - методом високочутливої катіонообмінної рідинної хроматографії високого тиску за допомогою напівавтоматичного аналізатора «BIO-RADD-10» та наборів реактивів фірми «BIO-RAD» (США) (норма до 5,7 %); С-пептид – імуноферментним методом «ELISA» за допомогою набору фірми «MonobindInc.» (США) (норма 0,9-4,0 нг/мл), інсулін – імуноферментним методом за допомогою набору «Імунотест для кількісного визначення інсуліну /Insulin» (норма 2,3-26,4 мМО/мл).

Для визначення інсулінорезистентності (ІР) проводили розрахунок індексу НОМА-ІР: $\text{НОМА-ІР} = G_0 \times \text{Ins}_0 / 22,5$, де G_0 – рівень глюкози крові натще (ммоль/л), Ins_0 – рівень інсуліну крові натще (мкОД/мл). Значення $\text{НОМА-ІР} \geq 2,77$ розцінювали як наявність ІР [14]. Якщо пацієнти з ЦД застосовували препарати інсуліну для лікування, то вміст інсуліну крові та НОМА-ІР не визначали і не враховували під час проведення статистичного аналізу.

Для визначення **функціонального стану печінки** у сироватці крові вимірювали активності аспартатамінотрансферази (АСТ; норма до 37 од.) та аланінамінотрансферази (АЛТ; норма до 40 од.) кінетичним методом за допомогою наборів фірми «Corma» (Польща), розраховували їхнє відношення - індекс де Рітіса (АСТ/АЛТ). Також оцінювали кількість загального білірубіну (норма 10-20 мкмоль/л), прямої та непрямої його фракцій; лужної фосфатази (норма 35-104 од./л жін.; 40-129 од./л чол.); гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) (норма 7-32 од./л жін.; 11-50 од./л чол.); загального білка (норма 64-83 г/л), альбумінів (норма 35-53 г/л); тимолової проби (норма 2-4 од.) стандартними біохімічними методиками. За показаннями оцінювали маркери вірусних гепатитів полімеразною реакцією та кількість амілази крові і за умов їх підвищення пацієнти не включались до дослідження (загострення панкреатиту, вірусні гепатити).

Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками ЗХС (норма 2,8-5,2 ммоль/л), ХС-ЛПВЩ (норма 1-1,8 ммоль/л), ХС-ЛПНЩ (норма 2,2-4,8 ммоль/л), ТГ (норма 0,7-1,7 ммоль/л), НЕЖК (норма 0,29-0,89 ммоль/л) та низкою розрахункових параметрів. Інтерпретація отриманих показників проводилась

згідно із положеннями консенсусу Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу (2011).

Визначення концентрації ЗХС та ХС-ЛПВЩ проводили пероксидазним методом за допомогою наборів «CholesterolLiquicolor» фірми «Human» (Німеччина); ХС-ЛПНЩ – ферментативним колориметричним методом за допомогою наборів фірми «Human» (Німеччина); ТГ – ферментативним колориметричним методом із використанням набору реактивів «TriglyceridesGPO» фірми «Human» (Німеччина) на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі «Humalaiser-2000» (Німеччина). Визначення концентрації НЕЖК проводили ензиматичним колориметричним методом за допомогою набору реактивів фірми «Dialab» (Австрія) на аналізаторі «Humalaiser-2000» (Німеччина).

Для більш детальної характеристики ліпідного дистресу обчислювали величини співвідношень, що характеризують стан ліпідотранспортних систем. Оскільки відмінною рисою дисліпідемії, що асоціюються із ЦД2 є так званий «атерогенний» профіль ліпідів, що характеризується одночасним порушенням метаболізму ХС-ЛПВЩ та ТГ, вираховували відношення ТГ/ХС-ЛПВЩ, яке характеризує внесок ліпопротеїд-ліполізу ТГ-вмістних ХС-ЛПНЩ в утворення ХС-ЛПВЩ. Аналізували відношення ТГ/ХС-ЛПНЩ, яке фактично відображає співвідношення між дрібними щільними та більшими частинками ЛПНЩ, що значною мірою свідчить про атерогенні властивості сироватки крові. Додатковими ознаками атерогенності дисліпідемій вважали перебільшення величин відношення ТГ/ХС-ЛПВЩ $>1,7$ одиниць (од.) у чоловіків і $>1,4$ од. у жінок, відношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ $> 3,0$ од. у чоловіків і $> 2,5$ од. у жінок; відношення ТГ/ХС-ЛПНЩ $> 0,65$ од. [130].

Також розраховували тригліцеридоглюкозний індекс (ТГГІ = $(\text{ТГ}_{\text{ммоль/л}} \times \text{Г}_{\text{ммоль/л}}) / 2$ [87]) та два індекси Castelli (1 – ЗХС/ХС-ЛПВЩ); 2 – ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ; норма відношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ до 3,0 од. у чоловіків і до 2,5 од. у жінок). Збільшення індексу Castelli-2 свідчить про перевагу надходження ХС до судинної стінки та тканин над його виведенням.

Цитокиновий баланс оцінювали за вмістом адипоцитокінів лептину та резистину, інтегративного цитокину селектину, прозапальних цитокинів інтерлейкінів (ІЛ2, ІЛ6) і тумор-некротичного фактору (ТНФа) та обрахунку певних їх співвідношень.

Методами твердофазного імуноферментного аналізу «ELISA» на імуноферментному аналізаторі «Humareader SinglePlus» (Німеччина) вимірювали кількість лептину за допомогою наборів реактивів фірми «DRG» (Німеччина); резистину - реактивами фірми «BioVendor» (Чехія); sP-селектину - реактивами фірми «BenderMedSystemsGmbH» (Австрія); прозапальних маркерів ІЛ2, ІЛ6 та ТНФа - реактивами фірми «Diacor» (Франція). Додатково розраховували відношення лептину до рівнів ТГ (Л/ТГ) як критерій лептинорезистентності, лептину до ІМТ (Л/ІМТ), лептину до резистину (Л/Р).

Як параметри ендогенної інтоксикації використовувались рівні креатиніну (норма більше 90 мкмоль/л) та сечовини (норма 2,5-7,5 ммоль/л), визначені стандартними методами.

Метагеном мікрофлори кишечника визначено у сертифікованій лабораторії DIAGEN, де ідентифікували загальну бактеріальну дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) усіх бактерій (*Bacteroidetes*, *Firmicutes* і *Actinobacteria*, інші групи) методом секвенування нового покоління (NGS) із застосуванням кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [145]. Референтні нормальні значення визначення метагеному мікробіоти кишківника наведені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Нормальні значення визначення мікробіому кишківника

Показник	Значення норми
1	2
Загальна бактеріальна маса	$< 10^{12}$ КУО/см ³
<i>Firmicutes</i>	20-60% від бактеріальної ДНК
<i>Bacteroidetes</i>	15-40% від бактеріальної ДНК
<i>Actinobacteria</i>	10-30% від бактеріальної ДНК
Інші групи	$< 10\%$ від бактеріальної ДНК
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	1-5
<i>Bacteroidetes fragilis group/Faecali bacterium prausnitzii</i>	0,01-100
<i>Lactobacillus spp.</i>	10^7 - 10^8 КУО/см ³
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10^9 - 10^{10} КУО/см ³

Продовження табл. 2.1	
1	2
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷ -10 ⁸ КУО/см ³
<i>Bacteroidetes fragilis group</i>	10 ⁹ -10 ¹² КУО/см ³
<i>Bacteroidetes thetataomicron</i>	10 ⁹ -10 ¹² КУО/см ³
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	10 ⁸ -10 ¹¹ КУО/см ³
<i>Akkermansia muciniphila</i>	<10 ¹¹ КУО/см ³
<i>Clostridium difficile</i>	Відсутні
<i>Clostridium perfringens</i>	Відсутні
<i>Klebsiella pneumonia</i>	<10 ⁴ КУО/см ³
<i>Klebsiella oxytoca</i>	<10 ⁴ КУО/см ³
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Відсутні
<i>Escherichia colienteropathogenic</i>	<10 ⁴ КУО/см ³
<i>Enterococcus spp.</i>	<10 ⁸ КУО/см ³
<i>Shigella spp.</i>	Відсутні
<i>Proteus spp.</i>	<10 ⁴ КУО/см ³
<i>Enterobacter spp./Citrobacter spp.</i>	<10 ⁴ КУО/см ³
<i>Staphylococcus aureus</i>	<10 ⁴ КУО/см ³
<i>Salmonella spp.</i>	Відсутні
<i>Parvimonas micra</i>	Відсутні
<i>Candida spp.</i>	<10 ⁴ КУО/см ³
<i>Candida albicans</i> , якісно	Відсутні
<i>Candida glabrata</i> , якісно	Відсутні
<i>Candida krusei</i> , якісно	Відсутні
<i>H. pylori</i> , якісно	Відсутні

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів травної системи виконувалось на апараті «PhilipsHD 11XE» (Австрія). Оцінка ультразвукової картини стану печінки та діагностика наявності МАСХП проводилась у відповідності до стандартних діагностичних критеріїв [55]. Неінвазивним стандартом діагностики МАСХП вважають УЗД печінки у В-режимі (специфічність 84%; чутливість 94%) - неінвазивний, доступний, повторювальний дешевий метод, рекомендований Європейськими асоціаціями з вивчення печінки, діабету та ожиріння (*European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity*).

Оцінка стану печінки проводилась за наступними діагностичними ознаками: а) положення печінки (по положенню нижнього краю відносно реберної дуги по серединно-ключичній лінії): звичайне, незвичайне; б) форма, величина (передньо-задній розмір та нижньоверхній вертикальний розмір), контури (рівні, нерівні, чіткі,

нечіткі); в) ехогенність (середня, знижена, підвищена, змішана), структура (однорідна, неоднорідна); г) судинний малюнок (змінений, незмінений), система ворітної вени (діаметр), печінкової вени (діаметр); д) внутрішньопечінкові жовчні протоки [60].

Сонографічна оцінка стану ЖМ включала визначення його форми (овоїдна, грушоподібна, гачкоподібна), структури (деформації та перегини тіла, перетяжки, перегини шийки), товщини стінок (норма до 3 мм) та їх щільності (ущільнення, кальциноз), наявності біліарного сладжу (згущення жовчі, кристалізація жовчі) та поодиноких чи множинних каменів (холелітіаз), одиночних чи множинних поліпів (холестероз ЖМ), утворів [60]. Для визначення об'єму ЖМ ми використовували метод еліпсу, за яким об'єм ЖМ обчислюється так: $V=0,523 \times L \times D^2$, де V – об'єм ЖМ, L – поздовжній, D – поперечний розміри міхура [48].

2.3. Статистична обробка цифрових даних

Статистична обробка цифрових даних проведена на персональному комп'ютері після створення бази цифрових вимірів у форматі Excel, використовувалась програма Statistica 6.0. Отримані результати перевірені на нормальність розподілу. Оскільки розподіл даних відповідав гаусівському, використані параметричні статистичні методи. Відмінність між відносними значеннями обчислювалась за методом варіативної мінливості.

Достовірність відмінностей між групами визначена з обчисленням t-критерію Стьюдента, який мав перевищувати 2,0 для істотності різниці між досліджуваними (під)групами. Кореляційний аналіз проведено за допомогою програмного забезпечення методом Ч. Е. Спірмена - К. Пірсона з визначенням коефіцієнта кореляції «r», значення якого $\leq 0,32$ свідчило про слабку силу кореляційного зв'язку, значення в межах 0,33-0,65 розцінювалось як критерій зв'язку середньої сили, а значення $r \geq 0,66$ було ознакою сильного кореляційного зв'язку. До уваги приймались лише істотні кореляції ($t > 2,0$).

В усіх вимірах за рівень істотності прийнято $p < 0,05$, за умов значень «р» в межах 0,51-0,80 говорили про тенденцію до змін [7].

Для здійснення математичного обрахунку прийнято низку градацій вивчених параметрів. Це відноситься до статі (чоловіча – 1, жіноча – 2) та ехогенності печінки (нормальна – 0, дещо підвищена порівняно з правою ниркою – 1; помірно підвищена – 2; значно підвищена – 3).

Визначали ступені відхилення параметрів з високою лабільністю (цитокіні): за умов відхилення параметра на $\pm(11-33)$ % від норми встановлювали 1 ступінь відхилення^(±1); за умов $\pm(34-66)$ % - 2 ступінь^(±2) та при відхиленні $\pm(\geq 67)$ % - 3 ступінь^(±3).

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Комісія з питань етики при ЛНМУ імені Данила Галицького на своєму засіданні (протокол № від 8.12.2021) розглянула дизайн дослідження та результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії аспірантки кафедри внутрішньої медицини № 2 Боровець М.О.

Під час проведення дослідження передбачені заходи по забезпеченню безпеки здоров'я людини, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України.

2.5. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Для аналізу відібрано 250 карт пацієнтів з ЦД2, однак 30 з них було відхилено через недотримання стандартного протоколу ультразвукового обстеження внутрішніх органів чи відсутність такого взагалі (рис. 2.1). Тому був проведений ретроспективний аналіз стану печінки та ЖМ у 220 пацієнтів з ЦД2, з них 106/48,18 \pm 3,35 % чоловіків та 114/51,82 \pm 3,35 % ($p < 0,05$) жінок. Середній вік обстежених становив 56,45 \pm 1,48 рр., ріст 168,51 \pm 1,62 см, маса тіла 89,21 \pm 3,31 кг, ІМТ 31,44 \pm

1,29 кг/м², тобто це були пацієнти переважно середнього (до 65 рр.) віку з ожирінням 1 ст. У всіх ЦД2 був декомпенсованим, з поганим контролем глікемії, HbA1c становив $9,17 \pm 0,3$ %.

Узагальнення скарг пацієнтів наведено у таблиці 2.2. Найчастіше пацієнти скаржились на сухість в роті і спрагу (73 %), затерпання/оніміння та замерзання пальців кінцівок (73 %), часті сечовиділення (63 %), погіршення зору (53 %), болі в ногах (53 %), слабкість (46 %) та коливання/підйоми артеріального тиску (31 %) (табл 2.2).

Таблиця 2.2 – Скарги пацієнтів ретроспективного дослідження

Прояви	Скарги	Абс	%
1	2	3	4
Типові	Сухість в роті, спрага	161	73 %
	Часте сечовиділення	139	63 %
	Ніктурія	29	13 %
Ретинопатія	Погіршення зору	117	53%
Ангіопатія	Затерпання та замерзання пальців кінцівок	161	73 %
	Біль в ногах	117	53 %
	Судоми (корчі) в ногах	53	24 %
	Виразки на ногах	4	2%
	М'язеві болі (литки)	7	3 %
Гіпертензія.	Коливання/підйоми артеріального тиску (АТ)	68	31 %
Кардіопатія	Головокружіння/запаморочення	35	16%
Атеросклероз	Періодичні головні болі	51	23%
	Погіршення пам'яті	11	5 %
	Шум у вухах	2	1 %
	Порушення сну	2	1%
	Періодичні болі в серці	57	6 %
	Задишка під час навантаження	31	14 %
	Відчуття серцебиття	2	1 %
Ураження травної системи	Набряки на ногах	11	5 %
	Підвищення апетиту	7	3 %
	Нудота	2	1 %
	Закрепи	7	3 %
	Пронеси	2	1 %
	Здуття живота	2	1 %
	Біль/важкість в прав. підребер'ї	9	4 %
Нефропатія	Болі в ділянці нирок/попереку	9	4 %
	Болі в спині/ хребті	7	3 %
	Набряки обличчя	2	1 %
Метаболічні	Втрата маси тіла	29	13 %

Продовження табл. 2.2			
1	2	3	4
	Збільшення маси тіла	20	9 %
Загальні	Слабкість	101	46 %
	Втома	40	18 %
Інші	Пітливість	2	1%
	Болі/важкість в лів. підребер'ї	2	1 %
	Свербіж шкіри	2	1 %
	Висипка	2	1 %

У проспективному етапі дослідження прийняли участь 120 пацієнтів, що обстежувались та лікувались з приводу основної та супутньої патології відповідно нормативним документам України, які погодились на збільшення обсягу обстежень і підписали додаткову інформовану згоду. Усі пацієнти були поділені на основну групу та групи порівняння і контролю.

Основну групу (ОГ) склали 90 пацієнтів (табл. 2.3): ОГ(а) - 73 пацієнтів з ЦД2 та ГБУ і супутніми ожирінням, АГ та стабільними формами ІХС; ОГ(б) – 17 пацієнтів з предіабетом та ГБУ і супутніми ожирінням, АГ та стабільними формами ІХС. Підгрупи ОГ(а) та ОГ(б) були клінічно тотожні, оскільки відрізнялись між собою лише за тривалістю анамнезу ЦД2 та рівнем НbА1с, що дозволяє об'єднати їх в одну групу, оскільки стан вуглеводного метаболізму у підгрупі ОГ(б) був порушеним (предіабет).

Таблиця 2.3 – Порівняльна характеристика обстежених пацієнтів основної групи

Показник	ОГ(а), n = 73	ОГ(б), n = 17	ОГ, n =90
Тривалість ЦД2, рр.	3,37 ± 0,55*	0 ± 0*	3,37 ± 0,55
Тривалість АГ, рр.	9,83 ± 2,09	9,05 ± 3,05	9,34 ± 2,57
Тривалість ІХС, рр.	1,76 ± 0,43	0,94 ± 0,62	1,35 ± 0,52
Чоловіки, п/%	33/44,74 ± 5,82	6/35,29 ± 11,59	39/40,01 ± 5,16
Жінки, п/%	40/55,26 ± 5,82	11/64,71 ± 11,59	51/59,99 ± 5,16
Чол.-1, жін.-2	1,55 ± 0,08	1,65 ± 0,12	1,60 ± 0,10
Вік, рр.	50,84 ± 1,02	48,24 ± 2,60	49,54 ± 1,81
ІМТ	33,12 ± 0,84	30,04 ± 1,60	31,58 ± 1,22
ОТ/ОС	1,03 ± 0,05	0,98 ± 0,02	1,00 ± 0,03
Систолічний тиск, мм рт.ст.	156,60 ± 5,96	151,25 ± 4,98	153,82 ± 5,47
Діастолічний тиск, мм рт.ст.	96,60 ± 2,98	89,80 ± 4,36	93,25 ± 3,67
НbА1с	7,57 ± 0,14*	5,97±0,13*	6,57 ± 0,13

Примітка: * - міжгрупова різниця істотна (p<0,05)

Аналогічно з пацієнтами ретроспективного дослідження, пацієнти ОГ проспективного етапу найчастіше мали скарги на підйоми артеріального тиску та поганий контроль (61 %), сухість в роті і спрагу (53 %), затерпання/оніміння та замерзання пальців кінцівок (53 %), часті сечовиділення (43 %), задишку під час фізичного навантаження (36 %), погіршення зору (53 %). Усі пацієнти ОГ(а) приймали постійно гіпоглікемічні засоби (100 %), а обох підгруп – антигіпертензивні (75 %) та антиангінальні (38 %) препарати та статини (68 %) і ацетилсаліцилову кислоту (38 %). Незважаючи на це, контроль глікемії та артеріального тиску був недостатнім (табл. 2.3). Жодних засобів для зменшення проявів ГБУ пацієнти не приймали, оскільки не мали типових скарг.

Тобто, узагальнений портрет пацієнта ОГ виглядає наступним чином: це пацієнт (частіше жінка) середнього (45-65 рр.) віку з ожирінням I ст. аліментарного генезу з переважним абдомінальним відкладенням жиру, що має АГ біля 10 років і діагностований ЦД2 біля 3-х років, скарги з приводу якого вийшли зараз на перший план; біля півтора роки тому було виявлено атеросклеротичне ураження судин, але гострих кардіоваскулярних подій ще не було зареєстровано.

У групу порівняння (ГП) було включено 13 пацієнтів з ЦД2, надвагою чи ожирінням, АГ та ІХС, але без ознак ГБУ (скарги на зміни з боку травної системи, збільшення розмірів печінки та підвищення її ехогенності, підвищення трансаміназ, структурні зміни ЖМ, камені та поліпи, сонографічні ознаки перенесеного чи наявного холециститу, видалений ЖМ), клінічна характеристика яких наведена у табл. 2.4. Пацієнти ГП найчастіше скаржились на підйоми артеріального тиску та поганий контроль тиску (51 %), сухість в роті і спрагу (63 %), затерпання/оніміння та замерзання пальців кінцівок (63 %), часті сечовиділення (53 %), задишку під час фізичного навантаження (36 %), погіршення зору (55 %). Групи були тотожні крім значення HbA_{1c}, яке в ОГ було меншим за рахунок включення пацієнтів з предіабетом, однак в обох групах вміст HbA_{1c} перевищував норму. Збільшити групу порівняння не було можливості, оскільки навіть за даними проведеного ретроспективного дослідження 220 пацієнтів, тільки 7,27 % осіб можуть бути віднесені у цю групу. Усі пацієнти ГП приймали постійно гіпоглікемічні засоби (100 %), антигіпертензивні (65 %) та антиангінальні (31 %) препарати та статини (62 %) і

ацетилсаліцилову кислоту (32 %), однак аналогічно ОГ контроль глікемії та артеріального тиску був недостатнім (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Порівняльна характеристика обстежених пацієнтів групи порівняння та основної групи

Показник	ГП, n =13	ОГ, n =90
Тривалість ЦД2, рр.	4,37 ± 1,55	3,37 ± 0,55
Тривалість АГ, рр.	8,83 ± 2,25	9,54 ± 2,57
Тривалість ІХС, рр.	4,76 ± 2,43	1,35 ± 0,52
Чоловіки, п/%	5/38,46 ± 13,49	39/40,01 ± 5,16
Жінки, п/%	8/61,54 ± 13,49	51/59,99 ± 5,16
Чол.-1, жін.-2	1,60 ± 0,11	1,60 ± 0,10
Вік, рр.	34,20 ± 3,47	49,54 ± 1,81
ІМТ, кг/м ²	29,56 ± 2,10	31,58 ± 1,22
ОТ/ОС	1,10 ± 0,10	1,00 ± 0,03
Систолічний тиск, мм рт.ст.	160,02 ± 2,56	153,82 ± 5,47
Діастолічний тиск, мм рт.ст.	92,56 ± 4,30	93,25 ± 3,67
НbA1c, %	7,36 ± 0,36*	6,57 ± 0,13*

Примітка: * - міжгрупова різниця істотна (p<0,05)

У групу контролю (ГК) було залучено 17 пацієнтів з АГ та ІХС, які не мали ЦД2 чи порушень толерантності до глюкози та не мали ГБУ (скарги на зміни з боку травної системи, збільшення розмірів печінки та підвищення її ехогенності, підвищення трансаміназ, структурні зміни ЖМ, камені та поліпи, сонографічні ознаки перенесеного чи наявного холециститу, видалений ЖМ).

Від основної групи вони відрізнялись за характеристиками вуглеводного метаболізму (табл. 2.5). Пацієнти ГК найчастіше мали скарги на коливання артеріального тиску (53 %), періодичні болі в ділянці серця (43 %), серцебиття (38 %), задишку під час фізичного навантаження (35 %), погіршення зору (13 %), слабкість (43 %). Усі пацієнти ГК приймали постійно антигіпертензивні (90 %) та антиангінальні (45 %) препарати та статини (65 %) і ацетилсаліцилову кислоту (40 %), тому контроль артеріального тиску у них був значно кращим (табл. 2.5)

Таблиця 2.5 – Порівняльна характеристика обстежених пацієнтів групи контролю та основної групи

Показник	ГК, n = 17	ОГ, n = 90
Тривалість ЦД2, рр.	0±0*	3,37 ± 0,55*
Тривалість АГ, рр.	9,25±3,05	9,54 ± 2,57
Тривалість ІХС, рр.	2,95±0,82	1,35 ± 0,52
Чоловіки, п/%	6/35,29±11,59	39/40,01 ± 5,16
Жінки, п/%	11/64,71±11,59	51/59,99 ± 5,16
Чол.-1, жін.-2	1,65±0,12	1,60 ± 0,10
Вік, рр.	48,24±2,60	49,54 ± 1,81
ІМТ	29,04±1,66	31,58 ± 1,22
ОТ/ОС	0,98±0,02	1,00 ± 0,03
Систолічний тиск, мм рт.ст.	145,00±3,24	153,82 ± 5,47
Діастолічний тиск, мм рт.ст.	85,00±3,54	93,25 ± 3,67
НbA1c, %	5,31± 0,08*	6,57 ± 0,13*

Примітка: * - міжгрупова різниця істотна (p<0,05)

Висновки до розділу 2:

Дисертаційне дуальне ретроспективно-проспективне дослідження виконувалась із 2021 по 2024 рік на кафедрі внутрішньої медицини №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького в рамках НДР кафедри із застосуванням клінічних, стандартних біохімічних, імуноферментних та геномних лабораторних обстежень, а також інструментальних та математично-статистичних методів. Під час проведення дослідження передбачені заходи по забезпеченню безпеки здоров'я людини, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. Проведена ретроспективна діагностика гепатобіліарних уражень у 220 пацієнтів з ЦД2. До проспективного етапу залучено 120 пацієнтів, поділених на основну групу (ОГ) та групи порівняння (ГП) і контролю (ГК).

Розділ 3 СТАН ОРГАНІВ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ЗОНИ ЗА УМОВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

За даними літератури, серед пацієнтів з ЦД2 часто реєструються МАСХП (38,4-65,0 %), фіброз печінкової тканини [54, 104], холелітіаз, біліарний сладж, холестероз та холангіти [131, 41], однак дані щодо поширеності конкретних змін часто суттєво різняться, що зумовлює актуальність та доцільність нашого дослідження.

3.1. Структурна-функціональна характеристика стану печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Ретроспективний аналіз стану печінки серед 220 пацієнтів з ЦД2 у стадії декомпенсації (віком $56,45 \pm 1,48$ рр.; ІМТ $31,44 \pm 1,29$ кг/м²; HbA1c $9,17 \pm 0,39$ %) показав, що пацієнти переважно не мали скарг на клінічні прояви з боку печінки. Тільки 4 % відмічали наявність болі чи важкості у правому підребір'ї, 3 % назвали закрепи та по 1 % осіб - проноси, нудоту, здуття живота. Тобто, типових скарг для ураження печінки пацієнти не фіксували.

Провідними змінами стану печінки були посилення ехогенності печінкової тканини (92,56 %) та гепатомегалія ≥ 170 мм (44,89 %). У 3/1,58 % діагностувались вірусні гепатити, у 1/0,46 % - гемангіома печінки (рис. 3.1).

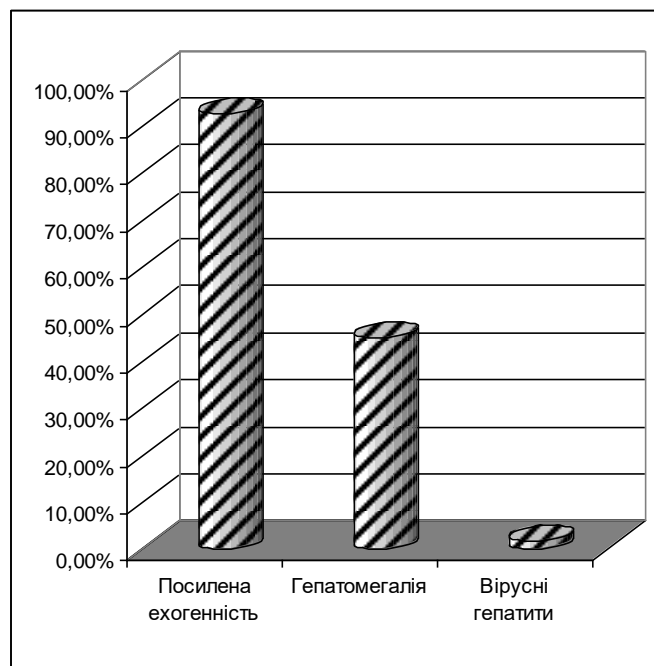


Рисунок 3.1 – Структура найчастіших змін печінки у пацієнтів з ЦД2 за даними ретроспективного дослідження

Застосування шкали візуальної оцінки ехогенності печінки (нормальна – 0, дещо підвищена порівняно з правою ниркою – 1; помірно підвищена – 2; значно підвищена – 3) показало, що у 7,44 % вона була звичайною, у 18,14 % дещо підвищеною, у 53,49 % помірно підвищеною та у 20,93 % - значно підвищеною (рис. 3.2). Середнє значення ехогенності серед пацієнтів з ЦД2 становило $1,92 \pm 0,10$ ум. од. Серед усіх пацієнтів ехогенність печінкової тканини прямо істотно корелювала з її вертикальним розміром ($r = 0,39$; $p < 0,01$), розміром лівої частки ($r = 0,69$; $p < 0,001$) та діаметром ворітної вени ($r = 0,56$; $p < 0,01$).

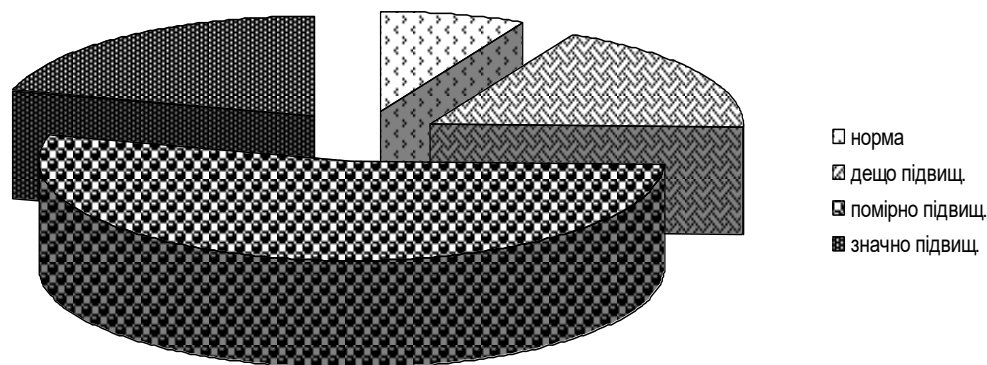


Рисунок 3.2 – Частота виявлення різної ехогенності печінки

Нормальна ехогенність печінки істотно частіше реєструвалась у жінок ($75,00 \pm 10,82$ %), ніж у чоловіків ($25,00 \pm 10,82$ %; $p < 0,05$). Середній вік пацієнтів становив $57,87 \pm 2,70$ рр., ІМТ $24,32 \pm 1,36$ кг/м², рівень HbA1c $9,37 \pm 2,11$ %. Вертикальний розмір печінки був в межах норми ($144,36 \pm 3,22$ мм), а розмір лівої частки становив $53,29 \pm 3,44$ мм, діаметр ворітної вени досяг $10,25 \pm 0,31$ мм. При цьому довжина ЖМ складала $62,75 \pm 10,29$, ширина його $25,75 \pm 0,26$ мм, об'єм ЖМ був $22,85 \pm 5,31$ мл³, товщина стінки міхура $2,97 \pm 0,39$ мм.

Серед пацієнтів з незначним підвищенням ехогенності печінки було $41,02 \pm 7,88$ % чоловіків та $58,98 \pm 7,88$ % жінок, тобто, гендерна відмінність була вже нівельована. Середній вік пацієнтів був $56,87 \pm 1,72$ рр. ($p_{\text{норм}} > 0,05$), ІМТ $29,57 \pm 1,08$ кг/м² ($p_{\text{норм}} < 0,05$), HbA1c $9,06 \pm 0,48$ % ($p_{\text{норм}} > 0,05$), тобто це були пацієнти з надмірною масою тіла на відміну від осіб з нормальною ехогенністю. Вертикальний розмір печінки у цій підгрупі становив $154,82 \pm 2,90$ мм ($p_{\text{норм}} < 0,05$), розмір лівої частки $60,29 \pm 2,08$ мм ($p_{\text{норм}} > 0,05$), діаметр ворітної вени $9,70 \pm 0,24$ мм ($p_{\text{норм}} > 0,05$). Поздовжній розмір ЖМ становив $53,83 \pm 3,30$ мм, поперечний $26,00 \pm 3,57$ мм, об'єм $25,23 \pm 9,23$ мл³, товщина стінки ЖМ $3,23 \pm 0,35$ мм (усі $p_{\text{норм}} > 0,05$). Тобто, від осіб з нормальною ехогенністю печінки пацієнти з ЦД2 та дещо підвищеною ехогенністю відрізнялись більшим ІМТ (надвага) та збільшенням вертикального розміру печінки.

Серед пацієнтів з помірно підвищеною ехогенністю печінкової тканини було $57,00 \pm 4,95$ % чоловіків та $43,00 \pm 4,95$ % ($p = 0,05$) жінок, тобто, по мірі збільшення ехогенності кількість пацієнтів чоловічої статі зростає. Середній вік пацієнтів цієї підгрупи становив $56,27 \pm 1,02$ рр. (обидва $p > 0,05$), ІМТ $31,42 \pm 0,77$ кг/м² ($p_{\text{норм}} < 0,05$), глікований гемоглобін $9,92 \pm 0,44$ % (обидва $p > 0,05$). Обидва визначені розміри печінки у цій підгрупі були істотно більшими, ніж у пацієнтів з нормальною та дещо підвищеною ехогенністю (вертикальний: $164,80 \pm 2,16$ мм проти $144,36 \pm 3,22$ мм та $154,82 \pm 2,90$ мм; ліва частка: $70,14 \pm 2,07$ мм проти $53,29 \pm 3,44$ мм та $60,29 \pm 2,08$ мм, усі $p < 0,05$), тоді як розмір ворітної вени істотно не відрізнявся ($10,67 \pm 0,32$ мм, обидва $p > 0,05$). У таких пацієнтів виміри розмірів ЖМ суттєво не відрізнялись від двох попередніх підгруп: довжина ЖМ становила $71,97 \pm 5,99$ мм,

ширина $25,43 \pm 1,29$ мм, об'єм $24,94 \pm 3,56$ мл³, товщина стінки $3,36 \pm 0,83$ мм (усі $p > 0,05$). Таким чином, пацієнти з помірним підвищенням ехогенності печінки відрізнялись від осіб з нормальною та дещо збільшеною ехогенністю істотно вищими значеннями ІМТ, вертикального розміру печінки та розміру лівої частки.

Значно підвищена ехогенність печінки була діагностована однаково часто у жінок та чоловіків ($51,02 \pm 7,14$ % та $48,98 \pm 7,14$ %; $p > 0,05$). Середній вік таких пацієнтів складав $59,16 \pm 1,33$ рр. (усі $p > 0,05$), ІМТ $32,02 \pm 0,88$ кг/м² ($p_{\text{норм.}}$, дещо підв. $< 0,05$), глікований гемоглобін $8,90 \pm 0,46$ % (усі $p > 0,05$). Вертикальний розмір печінки серед пацієнтів із значно підвищеною ехогенністю досягав $169,11 \pm 2,07$ мм (істотно більше, ніж в попередніх підгрупах, усі $p < 0,05$), розмір лівої частки $70,14 \pm 2,38$ мм (істотно більше, ніж в попередніх підгрупах, усі $p < 0,05$), діаметр ворітної вени був подібним ($10,70 \pm 0,18$ мм; усі $p > 0,05$). За умов значно підвищеної ехогенності печінки параметри ЖМ істотно не відрізнялись від груп з меншою ехогенністю (довжина $60,70 \pm 5,62$ мм, ширина $29,20 \pm 2,34$ мм, об'єм $31,36 \pm 8,13$ мл³, товщина стінки $3,08 \pm 0,24$ мм, усі $p > 0,05$). Таким чином, зростання ехогенності печінки відбувалось паралельно зі збільшенням маси тіла та розмірів печінки.

Вертикальний розмір печінки серед 220 проаналізованих пацієнтів був визначений за правилами стандартного протоколу УЗД-обстеження печінки [55] у 176 пацієнтів. Середнє його значення перевищувало норму і дорівнювало $168,51 \pm 1,24$ мм.

Майже у половини проаналізованих пацієнтів виявлялась гепатомегалія. Тому ми порівняли скринінгові параметри стану пацієнтів та печінки серед пацієнтів з нормальними розмірами печінки (≤ 150 мм; $138,17 \pm 2,21$ мм; $n = 36/20,45$ %) та з гепатомегалією (≥ 170 мм; $177,42 \pm 0,99$ мм; $n = 79/44,89$ %). Цікаво, що пацієнти з нормальними розмірами печінки були старшими за віком, хоча істотність відмінностей досягла рівня тенденції і обидві підгрупи знаходились у середній градації віку (45-65 рр.) за ВООЗ ($60,25 \pm 1,89$ рр. та $55,48 \pm 1,09$ рр.; $p = 0,06$).

Серед осіб з нормальним вертикальним розміром печінки чоловіків було істотно менше, ніж жінок ($19,44 \pm 6,59$ % проти $80,56 \pm 6,59$ %; $p < 0,05$), тоді як у підгрупі з гепатомегалією кількість чоловіків дещо переважала кількість жінок ($54,43 \pm 5,60$ %

проти $45,57 \pm 5,60$ %; $p > 0,05$). За умов нормальних розмірів печінки ІМТ був істотно меншим ($29,93 \pm 1,28$ кг/м² проти $33,03 \pm 0,93$ кг/м²; $p < 0,05$), тоді як контрольованість ЦД2 за вмістом HbA1c не відрізнялась у пацієнтів з різними розмірами печінки ($9,46 \pm 0,46$ % проти $8,90 \pm 0,33$ %; $p > 0,05$).

Цілком очікувано, що нормальні вертикальні розміри печінки ($138,17 \pm 2,21$ мм) асоціювались з меншими значеннями розміру лівої частки ($55,70 \pm 2,73$ мм) на відміну від пацієнтів з ЦД2 та гепатомегалією ($177,42 \pm 0,99$ мм та $70,96 \pm 2,13$ мм, обидва $p < 0,05$) та з меншим діаметром ворітної вени ($9,06 \pm 0,26$ мм проти $11,03 \pm 0,20$ мм; $p < 0,05$). Ехогенність печінки за умов нормального її вертикального розміру була істотно меншою ($1,23 \pm 0,15$ проти $2,15 \pm 0,07$ ум.од.; $p < 0,05$). Розміри ЖМ в обох підгрупах були подібними (довжина $58,10 \pm 4,24$ мм проти $60,43 \pm 3,88$ мм; ширина $23,90 \pm 1,88$ мм проти $29,00 \pm 2,80$ мм; товщина стінки $3,71 \pm 0,12$ мм проти $3,31 \pm 0,32$ мм; усі $p > 0,05$).

Проведено вивчення вікових с особливостей структурного стану печінки у пацієнтів з ЦД2. Встановлено, що по мірі зростання віку пацієнтів збільшувалась частка жінок серед підгруп, зменшувались ріст та маса пацієнтів, однак ІМТ залишався незмінним на рівні ожиріння І ст., як і рівень HbA1c. розміри печінки та діаметр ворітної вени з віком пацієнтів зменшувались, тоді як ехогенність печінки навіть дещо зростала (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Характеристика пацієнтів та структурні особливості печінки у пацієнтів з ЦД2 у різних вікових підгрупах

Показник	Пацієнти молодого віку до 45 рр., n = 26	Пацієнти середнього віку 46-65 рр., n = 100	Пацієнти похилого віку, n = 50
Вік	$40,65 \pm 0,92^{1,3}$	$54,45 \pm 0,53^{1,2}$	$71,38 \pm 0,56^{2,3}$
Стать	$1,27 \pm 0,06^{4,5}$	$1,46 \pm 0,05^{4,6}$	$1,76 \pm 0,06^{5,6}$
Ріст	$172,75 \pm 2,17^7$	$170,70 \pm 1,06^8$	$164,71 \pm 1,39^{7,8}$
Маса	$91,30 \pm 3,85^9$	$88,52 \pm 2,11^{10}$	$80,09 \pm 3,03^{9,10}$
ІМТ	$31,50 \pm 0,44$	$31,08 \pm 0,62$	$30,18 \pm 1,34$
Глікований	$8,95 \pm 0,94$	$9,70 \pm 0,38$	$8,89 \pm 0,38$
Печ. вертик	$164,48 \pm 3,47^{11}$	$164,56 \pm 1,94^{12}$	$154,78 \pm 2,88^{11,12}$
Ліва частка	$70,88 \pm 3,25^{13}$	$69,28 \pm 1,71^{14}$	$61,91 \pm 2,34^{13,14}$
Ехогенність	$1,69 \pm 0,15$	$1,88 \pm 0,08$	$1,96 \pm 0,13$
Ворітна вена	$10,33 \pm 0,38$	$10,57 \pm 0,22^{15}$	$9,86 \pm 0,26^{15}$

За кореляційним аналізом, серед молодих пацієнтів зі збільшенням маси тіла зростала ехогенність печінки, але більше серед чоловіків (табл. 3.2). Серед пацієнтів з ЦД2 середнього віку збільшення вертикального розміру печінки асоціювалось з чоловічою статтю, більшими зростом та масою тіла та ехогенність печінкової тканини. Аналогічні істотні кореляції були встановлені і для розміру лівої частки печінки крім того, що він ще істотно корелював з довжиною ЖМ, як і діаметр ворітної вени. У пацієнтів похилого віку розмір печінки був також більшим серед осіб чоловічої статі, а ехогенність печінки прямо корелювала з масою тіла та ІМТ (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Істотні та наближені до них кореляційні зв'язки структурних параметрів печінки серед пацієнтів з ЦД2 різного віку

Складова	Складова	t	r	p
1	2	3	4	5
Молоді пацієнти				
Ехогенність	Стать	-2,06	-0,43	< 0,05
	Маса	2,00	0,47	= 0,05
Ворітна вена	ІМТ	-2,05	-0,83	< 0,05
Пацієнти середнього віку				
Розмір, вертик.	Стать	-3,31	-0,36	< 0,01
	Ріст	2,99	0,37	< 0,05
	Маса	2,00	0,26	= 0,05
	Ехогенність	4,53	0,49	< 0,01
Ліва частка	Стать	-1,98	-0,26	= 0,06
	Маса	2,24	0,33	< 0,05
	Ехогенність	3,36	0,44	< 0,01
	Довжина ЖМ	2,37	0,61	< 0,05
Ворітна вена	Ехогенність	2,28	0,32	< 0,05
	Довжина ЖМ	1,97	0,53	= 0,06
Пацієнти похилого віку				
Розмір печінки	Стать	-2,07	-0,32	< 0,05
Ехогенність	Маса	3,00	0,53	< 0,05
	ІМТ	2,20	0,52	< 0,05

Для характеристики функціонального стану печінки проведено аналіз рівнів трансаміназ та індексу де Рітіса [143]. Було проведено аналіз відмінностей рівнів АЛТ та АСТ в ретроспективно проаналізованих пацієнтів із ЦД2 залежно від виявлення морфофункціональних змін печінки. Серед пацієнтів із ЦД 2 із

підвищеною ехогенністю печінки ($n = 126$) активність АЛТ становила $51,75 \pm 2,39$ Од/л, а у підгрупі з нормальною ехогенністю ($n = 16$) активність АЛТ була на верхній межі норми ($28,12 \pm 3,20$ Од/л; $p < 0,05$) (референтні значення: < 32 Од/л у жінок та < 42 Од/л у чоловіків).

Аналіз активності другої трансамінази – АСТ – у цих же підгрупах продемонстрував подібну картину: серед пацієнтів з ЦД 2 типу з підвищеною ехогенністю печінкової тканини активність АСТ становила $47,40 \pm 3,19$ Од/л, а у підгрупі з нормальною ехогенністю була істотно нижчою ($21,30 \pm 2,80$ Од/л; $p < 0,05$) (референтні значення: < 31 Од/л у жінок та < 37 Од/л у чоловіків).

Таким чином, за ретроспективним аналізом, у пацієнтів з ЦД2 спостерігалось помірне підвищення трансаміназ в межах до 1,5 разів, що не досягало значень ферментів за умов гепатитів; активність АЛТ перевищувала активність АСТ, що є типовим для стеатотичної хвороби печінки; а зростання рівня трансаміназ може слугувати надійним маркером прогресування стеатотичної хвороби печінки.

3.2. Стан жовчного міхура за умов цукрового діабету 2 типу

Проведений ретроспективний аналіз стану ЖМ у 220 пацієнтів з діагностованим ЦД2 показав, що майже у половині випадків (46,82 %) стан ЖМ не був охарактеризований взагалі, тому власне аналіз проведений за участю 117 пацієнтів з ЦД2 віком $55,49 \pm 1,11$ років з ІМТ $30,27 \pm 0,59$ кг/м² та HbA1c $8,96 \pm 0,33$ %.

Серед них було 55 чоловіків (46,75 %) віком $52,67 \pm 1,60$ років з ІМТ $32,67 \pm 1,60$ кг/м², HbA1c $8,86 \pm 0,47$ % та 62 жінок (53,25 %) віком $58,02 \pm 1,44$ pp. ($p < 0,05$) з ІМТ $30,94 \pm 0,81$ кг/м² ($p > 0,05$) та HbA1c $9,04 \pm 0,48$ % ($p > 0,05$). Контролем слугували 10 пацієнтів без ЦД2 та без порушень толерантності до глюкози (40,00 % чоловіків, 60,00 % жінок) аналогічного віку ($54,60 \pm 3,89$ pp.) та ІМТ ($28,64 \pm 1,20$ кг/м²), обидва $p > 0,05$.

Пацієнти з ЦД2 не маніфестували скарг, пов'язаних з роботою біліарної системи (гіркота в роті, нудота, блювання, непереносимість жирної їжі, болі у

правому підребер'ї), що, ймовірно, пов'язано з тим, що вони звертались на консультативний прийом та/або були госпіталізовані до профільного стаціонару у зв'язку з поганим контролем ЦД2, тому вони не звертали уваги на такі клінічні прояви.

Незважаючи на наявність ЦД2, надваги чи ожиріння та МАСХП, у $26,55 \pm 4,08$ % стан ЖМ можна було оцінити як такий, що відповідав нормі (розділ 2.1), однак істотно частіше були виявлені різноманітні зміни ЖМ – $73,45 \pm 4,08$ %; $p < 0,05$ (рис. 3.3).

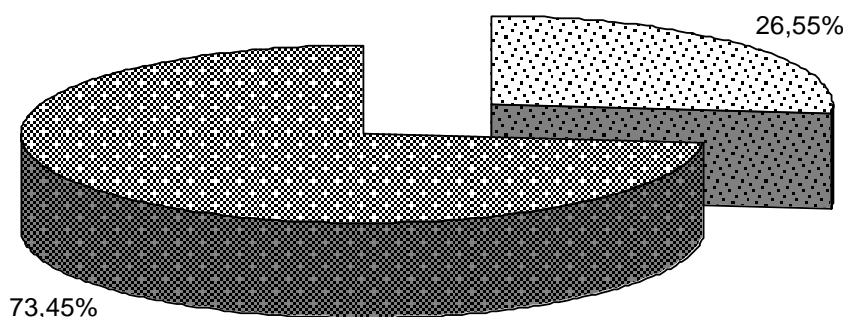


Рисунок 3.3 – Співвідношення частоти інтактного стану ЖМ (світлий тон) до частоти виявлених його змін (темний тон) у пацієнтів з діагностованим ЦД2 та надмірною масою тіла і ожирінням

Перш за все, у 3,42% пацієнтів з ЦД2 ЖМ був оперативно видалений з приводу холелітіазу. Найчастіше у пацієнтів з ЦД2 спостерігався біліарний сладж (34,51 %), який можна вважати передумовою виникнення холелітіазу. Часто реєструвались ущільнення стінки ЖМ (30,97 %) із збільшенням її ехогенності, що можна розцінювати як ознаку перенесеного в анамнезі хронічного холециститу. Явний активний хронічний холецистит був виявлений у 3,54 %, проте непрямі ознаки його спостерігались значно частіше - потовщення його стінки (10,62 %). Множинний холелітіаз був зафіксований у 19,66 % осіб з ЦД2, поодинокий камінь у ЖМ – 5,31 %. Враховуючи частоту холецистектомії, сумарна частота жовчекам'яної хвороби склала 28,39 %. Досить частою сонографічною знахідкою були перегини

тіла ЖМ, перетяжка у просвіті та перегини у ділянці шийки (ЖМ у формі фригійського ковпака) (14,16 %), а також інші деформації 2,65 %. Перетяжка у просвіті ЖМ може бути наслідком вираженого запального процесу, коли відкладення фібрину у рухомому органі з часом можуть потовщуватись та утворювати такі перешкоди току жовчі. Сумарно деформації тіла та шийки ЖМ, які створювали певні труднощі евакуаційній та депонувальній функціям ЖМ, спостерігались у 16,81 %. У 0,88% виявлено поліпи стінки ЖМ (рис. 3.4).

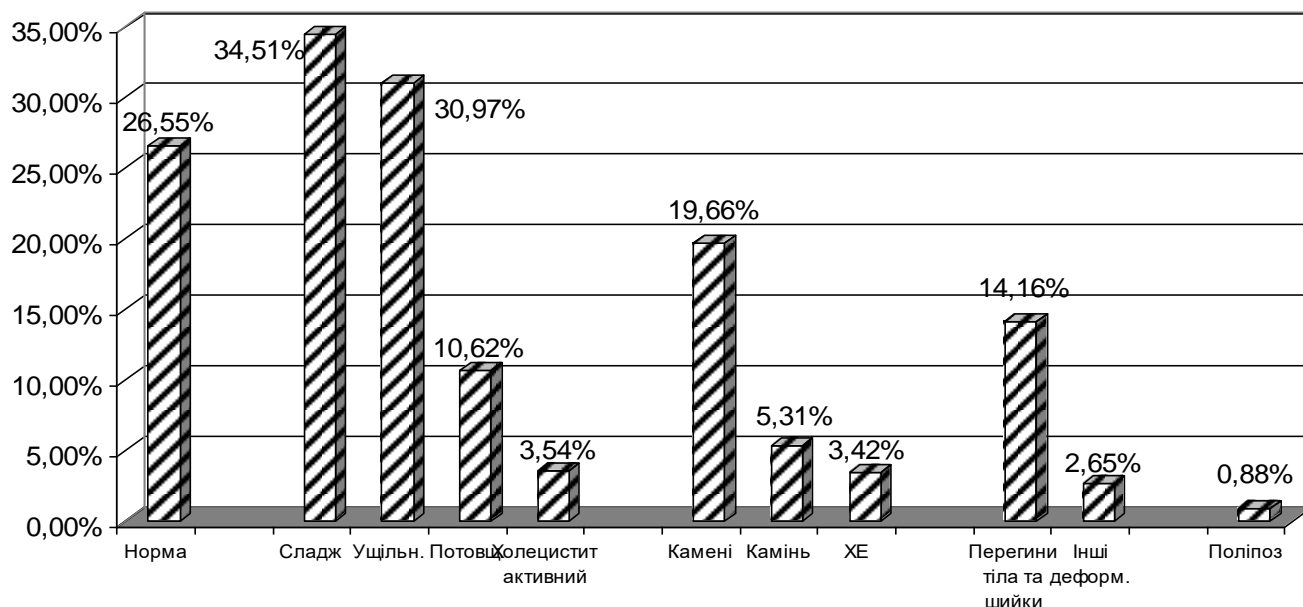


Рисунок 3.4 – Структура уражень ЖМ у пацієнтів з діагностованим ЦД 2 типу

Середня довжина ЖМ $61,84 \pm 2,86$ мм, що суттєво не відрізнялось від групи контролю ($60,90 \pm 4,06$ мм; 101,54 %; $p > 0,05$), як і ширина ЖМ $27,22 \pm 1,47$ мм ($24,40 \pm 1,82$ мм; 111,56 %; $p > 0,05$). Об'єм ЖМ перевищував значення групи контролю на 30,38 % ($27,42 \pm 4,24$ мл проти $21,03 \pm 4,10$ мл), хоча через значні індивідуальні коливання об'єму рівень істотності не досяг значущості. Довжина стінки ЖМ мала тенденцію до збільшення по мірі зростання розміру лівої частки печінки ($r = 0,36$; $p = 0,07$). Хоча потовщення стінки ЖМ візуально визначалось лікарем-сонографістом у 10,62 %, визначення цифрового значення товщини показало його значення на рівні норми $3,01 \pm 0,16$ мм, що дещо перевищувало дані контролю ($2,72 \pm 0,20$ мм; 110,66 %; $p > 0,05$).

Виявлені певні гендерні та вікові відмінностей у стані ЖМ серед пацієнтів з ЦД. Чоловіки характеризувались однаковою з жінками довжиною ЖМ ($61,33 \pm 3,89$ мм проти $61,36 \pm 4,36$ мм; $p > 0,05$), однак тенденцією до збільшення його ширини ($29,28 \pm 2,38$ мм проти $24,57 \pm 1,57$ мм; $p = 0,08$) та, відповідно, об'єму ($32,66 \pm 5,05$ мл проти $20,68 \pm 2,89$ мл, $p = 0,08$).

Вивчення вікових особливостей стану ЖМ у пацієнтів з ЦД2 показало, що у пацієнтів похилого віку спостерігалось незначне збільшення поздовжнього розміру ЖМ на 8,68 % ($59,81 \pm 3,00$ мм у пацієнтів молодого та середнього віку та $65,00 \pm 8,21$ мм у групі 2; $p > 0,05$) та істотне збільшення поперечного розміру на 26,34 % ($25,59 \pm 1,31$ мм проти $3,11 \pm 0,27$ мм; $p < 0,05$). Товщина стінки ЖМ при цьому була більшою на 4,71 % ($2,97 \pm 0,17$ мм у групі молодого-середнього віку та $3,11 \pm 0,27$ у групі пацієнтів похилого віку; $p > 0,05$), в яких вона прямо корелювала з масою тіла та ІМТ ($r_1 = 0,65$; $r_2 = 0,64$; обидва $p < 0,05$).

Натомість серед пацієнтів молодого та середнього віку товщина стінки ЖМ істотно асоціювалась з вертикальним розміром печінки ($r = 0,38$; $p < 0,05$). Таке збільшення поздовжнього та, особливо, поперечного розміру ЖМ призвело до того, що у пацієнтів з ЦД2 похилого віку об'єм ЖМ був істотно більшим на 73,44 % ($40,88 \pm 6,04$ мл³ проти $23,57 \pm 3,62$ мл³; $p < 0,05$). Отже, з збільшенням віку форма ЖМ наближається до кулястої, що змінює механіку скоротливості та призводить до його розтягнення і порушення функцій.

Пацієнти з ЦД2 та потовщенням стінки ЖМ понад 3 мм ($4,85 \pm 0,32$ мм) відрізнялись від пацієнтів з ЦД2 та нормальною товщиною та ехогенність стінки ЖМ ($2,41 \pm 0,07$ мм; $p < 0,05$) за істотно вищим ІМТ ($32,37 \pm 1,26$ проти $29,25 \pm 0,57$ кг/м²; $p < 0,05$). Ступінь контролюваності ЦД у них був однаковим (HbA1c $9,36 \pm 0,73$ проти $8,77 \pm 0,35$ %), розміри печінки та її ехогенність також не відрізнялись (вертикальний розмір $163,95 \pm 6,69$ мм проти $159,82 \pm 1,81$ мм; ліва частка $60,24 \pm 4,61$ мм проти $69,06 \pm 1,51$ мм; ехогенність $1,92 \pm 0,22$ проти $2,15 \pm 0,13$ ум.од.; усі $p > 0,05$).

3.3. Функціональні печінкові проби у пацієнтів проспективного дослідження

Враховуючи переважання стеатотичної хвороби печінки серед ретроспективних пацієнтів з ЦД2, ми також прицільно визначили функціональний стан печінки у пацієнтів проспективного дослідження залежно від наявності чи відсутності ГБУ. Встановлено, що активність печінкових трансаміназ варіювала залежно від коморбідних станів (табл. 3.3). Мінімальною кількістю АСТ та АЛТ виявилась у пацієнтів з ЦД2 з інтактною гепатобіліарною системою ($20,06 \pm 1,22$ од. та $21,29 \pm 2,03$ од.; обидва $p < 0,05$ порівняно з групою з наявними ГБУ) і досить низькою у пацієнтів не з ЦД2, а з порушенням толерантності до глюкози ($25,13 \pm 1,95$ од. та $25,13 \pm 3,39$ од. відповідно, обидва $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами з ЦД2). Слід нагадати, що за віком, статтю, ІМТ і наявністю супутніх АГ та ІХС усі підгрупи були тотожні (усі $p > 0,05$; розділ 2). Крім того, в обох цих групах з мінімальним вмістом печінкових трансаміназ значення індексу де Рітіса було максимальним та перевищувало 1,00 ($1,08 \pm 0,12$ та $1,06 \pm 0,14$ відповідно). Тобто, як сам ЦД2, так і супутні ГБУ при ньому призводять до збільшення трансаміназ, тобто, до активації запалення у печінці, що супроводжується зростанням індексу де Рітіса понад 1,0 (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 - Активність трансаміназ у пацієнтів проспективного дослідження з цукровим діабетом 2 типу (М \pm m)

Підгрупи	n	АСТ, од.	АЛТ, од.	Індекс де Рітіса
ЦД2 +ГБУ (+ожиріння +АГ+ІХС)	35	$32,54 \pm 2,98^1$	$36,43 \pm 3,33^5$	$0,96 \pm 0,06$
ЦД2+ГБУ (+ожиріння +АГ+ІХС)	38	$37,93 \pm 3,30^{3,9}$ max	$43,11 \pm 3,47^{6,10}$ max	$0,90 \pm 0,05$ min
Порушення толерантності до глюкози +ГБУ (+ожиріння +АГ+ІХС)	17	$25,13 \pm 1,95^{4,9}$	$25,13 \pm 3,39^{10}$	$1,06 \pm 0,14$
Разом	90	$31,87 \pm 2,54^2$	$34,89 \pm 3,39^7$	$0,97 \pm 0,07$
ГП	13	$20,06 \pm 1,22^{1,2,34}$ min	$21,29 \pm 2,03^{5,6,7}$ min	$1,08 \pm 0,12$ max

Примітка: ¹⁻¹⁰ – різниця між підгрупами істотна $p < 0,05$

Важливо, що активність АЛТ прямо корелювала з тривалістю анамнезу ЦД ($r = 0,38$; $p < 0,05$; рис. 3.5 А), а величина індексу де Рітиса – обернено з рівнем HbA1c ($r = -0,42$; $p < 0,05$; рис. 3.5 Б), тобто, стан вуглеводного метаболізму та функціональний стан печінки були тісно пов'язаними. Також індекс де Рітиса істотно обернено корелював з постпрандіальною глікемією ($r = -0,49$; $p < 0,05$), тобто, несприятливим для пацієнтів з ЦД2 є збільшення трансаміназ та зменшення індексу де Рітиса.

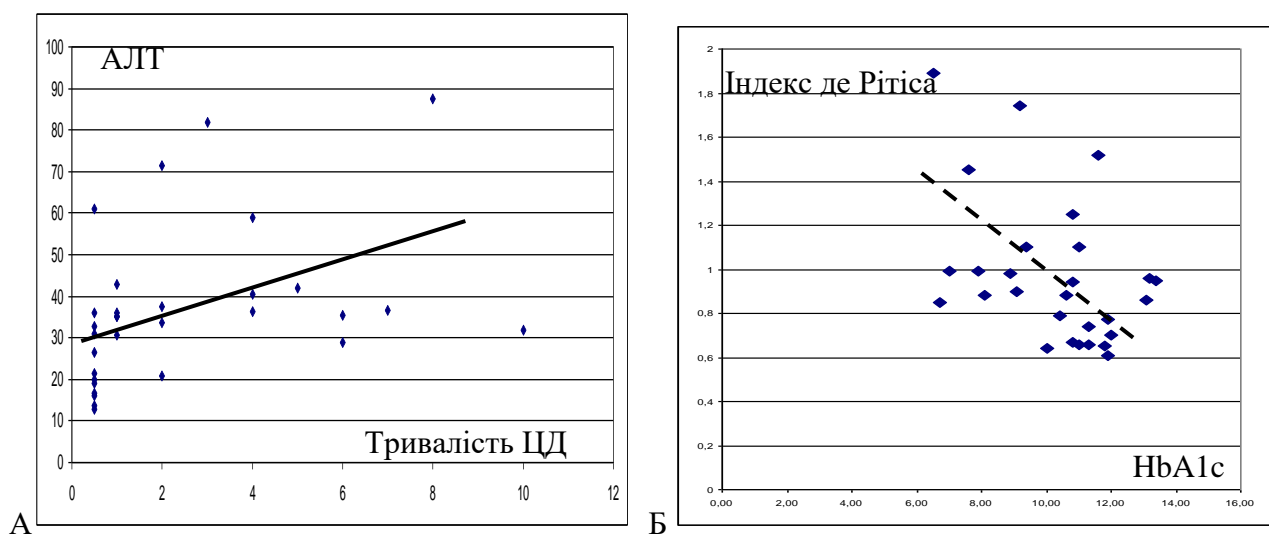


Рисунок 3.5 – Істотні кореляційні зв'язки між активністю АЛТ і тривалістю ЦД2 (А) та величиною індексу де Рітиса і рівнем глікованого гемоглобіну (Б)

Також у пацієнтів з ЦД2 активність АСТ прямо корелювала з С-пептидом ($r = 0,46$; $p < 0,05$), а АЛТ – з інсуліном та С-пептидом ($r = 0,42$; $p < 0,05$ та $r = 0,53$; $p < 0,01$). Оскільки рівня інсуліну та С-пептиду знаходились в верхніх межах норми (інсулін до 26: $22,86 \pm 1,88$ мМО/мл; С-пептид до 4,0: $3,67 \pm 1,88$ нг/мл), то це означає, що збільшення активності АЛТ, що притаманно прогресуванню стеатотичної хвороби печінки, буде супроводжуватись наростанням інсулінорезистентності із збільшенням вмісту інсуліну.

Оцінка інших функціональних проб печінки у пацієнтів ОГ проспективного дослідження показала, що у них межі норми перевищували рівні ГГТП (жін. до 32 од., чол до 50 од.: $62,79 \pm 9,29$ од.) та тимолової проби (до 4 од.: $4,67 \pm 3,17$), однак

через значні похибки різниці з ГП та ГК були неістотними (табл. 3.4). Таким чином, функціональний стан печінки у пацієнтів з ЦД2 характеризувався певною схильністю до холестазу та диспротеїнемії.

Таблиця 3.4 – Функціональні печінкові проби пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з гепатобіліарними ураженнями (ОГ) та без них (ГП) і у групі контролю (ГК) (М ± m)

Показник, одиниці	ОГ	ГП	ГК
1	2	3	4
Білірубін загальний, мкмоль/л	16,87 ± 1,95	14,89 ± 1,52	14,37 ± 0,94
ГГТП, од./л	62,79 ± 9,29	47,96 ± 6,62	46,40 ± 4,18
Лужна фосфатаза, од./л	109,33 ± 39,57	107,0 ± 13,40	100,20 ± 15,16
Загальний білок, г/л	75,24 ± 0,87	76,74 ± 1,15	74,70 ± 3,23
Альбуміни, г/л	50,37 ± 2,55	51,87 ± 1,72	50,10 ± 2,34
Тимолова проба, од.	4,67 ± 3,17 (↑)	2,73 ± 0,59	1,81 ± 0,40

Висновки до розділу 3:

Ретроспективний аналіз 220 пацієнтів з ЦД2 у стадії декомпенсації показав, що 4 % відмічали наявність болі чи важкості у правому підребр'ї, 3 % закрепи, а проноси, нудоту, здуття живота - по 1 %. Провідними змінами стану печінки були посилення ехогенності (92,56 %) та гепатомегалія ≥ 170 мм (44,89 %), у 1,58 % - вірусні гепатити, у 0,46 % - гемангіома. Середнє значення ехогенності становило $1,92 \pm 0,10$ ум. од. Ехогенність печінки прямо істотно корелювала з вертикальним розміром ($r = 0,39$; $p < 0,01$), розміром лівої частки ($r = 0,69$; $p < 0,001$) та діаметром ворітної вени ($r = 0,56$; $p < 0,01$). У 7,44 % пацієнтів ехогенність була звичайною, у 18,14 % дещо підвищеною, у 53,49 % помірно та у 20,93 % - значно підвищеною. Майже у половини проаналізованих пацієнтів (44,89 %) виявлялась гепатомегалія ≥ 170 мм ($177,42 \pm 0,99$ мм). Пацієнти з гепатомегалією були молодшими ($p = 0,06$) без гендерної відмінності (54,43 % чол. та 45,57 % жін.); у них були істотно більшими ІМТ ($33,03$ проти $29,93$ кг/м²), розмір лівої частки та ворітної вени ($70,96$

проти 55,70 мм; 11,03 проти 9,06 мм), ехогенність печінки (2,15 проти 1,23); усі $p < 0,05$.

По мірі зростання віку пацієнтів з ЦД2 збільшувалась частка жінок, зменшувались ріст та маса пацієнтів, однак ІМТ залишався незмінним на рівні ожиріння I ст., як і рівень HbA1c. Розміри печінки та діаметр ворітної вени з віком пацієнтів зменшувались, тоді як ехогенність печінки дещо зростала.

Пацієнти з підвищеною ехогенністю печінки мали істотно вищі рівні трансаміназ, які, проте, не досягали рівня стеатогепатитів (АЛТ $51,75 \pm 2,39$ проти $28,12 \pm 3,20$ Од/л; АСТ $47,40 \pm 3,19$ Од/л проти $21,30 \pm 2,80$ Од/л; обидва $p < 0,05$). У пацієнтів з ЦД2 спостерігалось помірне підвищення трансаміназ в межах до 1,5 разів, що не досягало значень ферментів за умов гепатитів; активність АЛТ перевищувала активність АСТ.

За ретроспективним аналізом, у $73,45 \pm 4,08$ % пацієнтів з ЦД2 були виявлені сонографічні зміни ЖМ, істотно частіше, ніж інтактний його стан ($26,55 \pm 4,08$ %; $p < 0,05$). Серед пацієнтів з ЦД2 у 3,42 % ЖМ був оперативно видалений з приводу холелітіазу та були діагностовані біліарний сладж (34,51 %), ущільнення стінки ЖМ (30,97 %), хронічний холецистит (3,54 %), потовщення стінки ЖМ (10,62 %), холелітіаз (28,39 %), деформації тіла та шийки ЖМ (16,81 %), поліпоз ЖМ (0,88 %). Розміри ЖМ за умов ЦД2 перевищували аналогічні у групі контролю, однак різниця не досягла рівня істотності. Об'єм ЖМ перевищував значення групи контролю на 30,38 % ($p > 0,05$). Довжина стінки ЖМ мала тенденцію до збільшення по мірі зростання розміру лівої частки печінки ($r = 0,36$; $p = 0,07$). Пацієнти з ЦД2 та потовщенням стінки ЖМ понад 3 мм ($4,85 \pm 0,32$ мм) відрізнялись від пацієнтів з ЦД2 та нормальною товщиною та ехогенністю стінки ЖМ ($2,41 \pm 0,07$ мм; $p < 0,05$) за істотно вищим ІМТ ($32,37 \pm 1,26$ проти $29,25 \pm 0,57$ кг/м²; $p < 0,05$).

Вивчення вікових особливостей стану ЖМ у пацієнтів з ЦД2 показало, що у пацієнтів похилого віку спостерігалось істотне збільшення поперечного розміру на 26,34 % ($25,59 \pm 1,31$ мм проти $3,11 \pm 0,27$ мм; $p < 0,05$) та об'єму ЖМ на 73,44 % ($40,88 \pm 6,04$ мл³ проти $23,57 \pm 3,62$ мл³; $p < 0,05$).

Мінімальною кількістю АСТ та АЛТ виявилась у пацієнтів з ЦД2 з інтактною гепатобіліарною системою (20,06 од. та 21,29 од.; обидва $p < 0,05$ порівняно з

підгрупою з ГБУ) і досить низькою у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози (25,13 од. та 25,13 од., обидва $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами з ЦД2 та ГБУ. Активність АЛТ прямо корелювала з тривалістю анамнезу ЦД ($r = 0,38$), величина індексу де Рітіса – обернено з HbA1c ($r = -0,42$) та постпрандіальною глікемією ($r = -0,49$); усі $p < 0,05$. Також функціональний стан печінки у пацієнтів з ЦД2 характеризувався певною схильністю до холестазу та диспротеїнемії (за тенденцією до збільшення ГГТП та тимолової проби понад норму).

Результати розділу оприлюднені у наступних публікаціях:

1. Радченко ОМ, Урбанович АМ, Комариця ОЙ, Сяська Л.В., Боровець М.О. Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного генезу. Ендокринологія. 2023;28(4): 327-334. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-4.327> [10]
2. Боровець МО. Супутні гепатобіліарні ураження при цукровому діабеті. VI науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», 16 листопада 2023 р. Харків, Україна. 2023:116-117 [2]
3. Боровець МО. Коморбідність метаболічно асоційованої хвороби печінки та цукрового діабету 2 типу: вплив на стан контролю діабету. «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», Харків, березень-травень 2023; Харків: 90-91 [3].
4. Боровець МО. Цитокіновий профіль пацієнтів з метаболічним синдромом, поєднаним з стеатозом печінки. V науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», Харків, 17.11.2022; Харків: 90 [4].
5. Боровець МО, Радченко ОМ, Москва ХА, Комариця ОЙ, Урбанович АМ. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023; 28(3):270-275. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-3.270 [5]
6. Боровець МО. Особливості стану жовчного міхура у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: віковий аспект. Матеріали науково-практичної конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті», Київ, 21-22.11.2024. Київ, 2024 [1]

Розділ 4 ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЯК МЕХАНІЗМ ГЕПАТОБІЛІАРНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Відомо, що ЦД2 практично завжди призводить до змішаних дисліпідемій. Найчастіше спостерігаються збільшення ТГ та проатерогенних часточок ХС-ЛПНЩ та зменшення ХС-ЛПВЩ [19], що збільшує кардіоваскулярний ризик через процеси оксидації та активації прозапального ефекту цитокінів. Також описано зменшення *apo M the molecular consort sphingosine-1-phosphate (S1P)*, біологічна роль якого полягає в активації інсулінового сигнального шляху через протеїн-кіназу В та 5-AMP активовану протеїн-кіназу та мітохондріальну відповідь, зміни сфінголіпідів та вільних жирних кислот [100]. Однак особливості ліпідного метаболізму у пацієнтів з ЦД2 та супутніми ГБУ описані недостатньо, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

4.1. Скринінгові та розрахункові показники ліпідного метаболізму за умов поєднання цукрового діабету 2 типу з гепатобіліарними ураженнями

На першому етапі проведено порівняння параметрів ліпідного метаболізму у пацієнтів з діагностованим ЦД2 та у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози для стандартизації по ІМТ ($32,34 \pm 0,79$ та $30,04 \pm 1,66$ кг/м²), по ОТ/ОС ($1,02 \pm 0,04$ та $0,98 \pm 0,02$), по гендерній ознаці (чол.-1, жін.-2: $1,57 \pm 0,08$ та $1,65 \pm 0,12$), по тривалості анамнезу АГ ($10,47 \pm 1,94$ та $9,25 \pm 3,05$ років) та ІХС ($0,94 \pm 0,28$ та $0,94 \pm 0,62$ років), усі $p > 0,05$. Було встановлено, що пацієнти з встановленим діагнозом ЦД2 відрізнялись від тотожних осіб з ОГ(б) лише за істотно вищим вмістом ТГ ($3,03 \pm 0,54$ проти $1,73 \pm 0,23$ ммоль/л, $p < 0,05$) та їх відношенням та часточок високої густини (ТГ/ЛПВЩ: $2,38 \pm 0,40$ проти $1,38 \pm 0,25$ $p < 0,05$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Показники ліпідного метаболізму у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та порушенням толерантності до глюкози з супутніми гепатобіліарними ураженнями

Показник, одиниці	ОГ(а), n = 35	ОГ(б), n = 17	p
ЗХС, ммоль/л	5,68±0,31	5,08±0,26	> 0,05
ТГ, ммоль/л	3,03±0,54	1,73±0,23	< 0,05
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,08	1,31±0,08	> 0,05
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,00±0,22	2,83±0,24	> 0,05
ХС-ЛПнеВЩ, ммоль/л	4,25±0,32	3,69±0,32	> 0,05
НЕЖК, ммоль/л	0,92±0,06	1,00±0,08	> 0,05
Індекс Кастеллі 1	4,64±0,35	4,04±0,36	> 0,05
Індекс Кастеллі 2	2,69±0,27	2,55±0,30	> 0,05
Індекс ТГ/ЛПВЩ	2,38±0,40	1,38±0,25	< 0,05
Коефіцієнт атерогенності	3,55±0,33	3,03±0,36	> 0,05

Аналогічна картина спостерігалась і тоді, коли пацієнтів з ЦД2 поділили за наявністю супутніх ГБУ (підгрупа ОГ(9а) та ГП). Статистично достовірною значущістю була встановлена лише за вмістом ТГ. На відміну від пацієнтів групи контролю з інтактними печінкою та ЖМ серед осіб з супутніми ГБУ істотно вищими були значення ТГ сироватки ($3,13 \pm 0,52$ проти $2,08 \pm 0,39$ ммоль/л, $p < 0,05$) та відношення ТГ/ЛПВЩ ($2,50 \pm 0,41$ проти $1,68 \pm 0,25$, $p < 0,05$). За умов супутніх ГБУ практично в усіх у пацієнтів з ЦД2 можна діагностувати порушення ліпідного метаболізму ($93,75 \pm 4,28$ %), адже оптимальні значення норми перевищували вмісти ЗХС, ТГ, ХС-неЛПВЩ, НЕЖК, а кількість ХС-ЛПВЩ не досягала оптимального рівня (табл. 4.2). У групі без ГПУ пацієнтів без порушень ліпідного метаболізму було в 1,35 разів менше ($69,23 \pm 12,80$ %).

Таблиця 4.2 – Параметри ліпідного метаболізму у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності гепатобіліарних уражень

Показник, одиниці	Межі оптим норми	Верх. межа норми	ОГ(а) ; n = 38	ГП; n = 13	p
1	2	3	4	5	6
ЗХС, ммоль/л	< 5,20	6,20	5,67 ± 0,31	5,33 ± 0,28	> 0,05
ТГ, ммоль/л	< 1,69	2,25	3,13 ± 0,52	2,08 ± 0,39	< 0,05
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	> 1,55	1,03	1,28 ± 0,05	1,41 ± 0,19	> 0,05
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	< 3,36	4,11	3,01 ± 0,22	3,20 ± 0,30	> 0,05
ХС-ЛПнеВЩ, ммоль/л	< 3,30	3,80	4,20 ± 0,34	4,11 ± 0,30	> 0,05

Продовження табл. 4.2					
1	2	3	4	5	6
НЕЖК, ммоль/л		0,50	0,93 ± 0,07	0,97 ± 0,12	> 0,05
Індекс Castelli 1		3,45*	4,56 ± 0,36	4,51 ± 0,48	> 0,05
Індекс Castelli 2		2,00*	2,64 ± 0,26	2,72 ± 0,44	> 0,05
Індекс ТГ/ЛПВЩ	< 1,33	1,68	2,50 ± 0,41	1,68 ± 0,25	< 0,05
Коеф. атерогенності А.М.Клімова		3,00	3,47 ± 0,34	3,51 ± 0,48	> 0,05

Примітка: * - за [170]

Порівняно з оптимальними рівнями параметрів ліпідного метаболізму обидві дослідні групи (основна ОГ та контрольна ГК) характеризувались помірним збільшенням ЗХС, зменшенням ХС-ЛПВЩ та збільшенням проатерогенних часточок ХС-неЛПВЩ на 125% у середньому, що супроводжувалось приблизно таким же зростанням коефіцієнта атерогенності та обох індексів Castelli. Звертають увагу зростання НЕЖК в межах 200% та зміни вмісту ТГ та їх відношення до ЛПВЩ, за якими спостерігаються суттєві відмінності між групою з супутніми ГБУ та без них (рис. 4.1). Якщо у пацієнтів з ЦД2 ці два параметри збільшилися тільки в межах 125 %, то за умов супутніх ГБУ рівень їх зростання досяг 185 % (ТГ) та навіть 188 % (ТГ/ЛПВЩ).

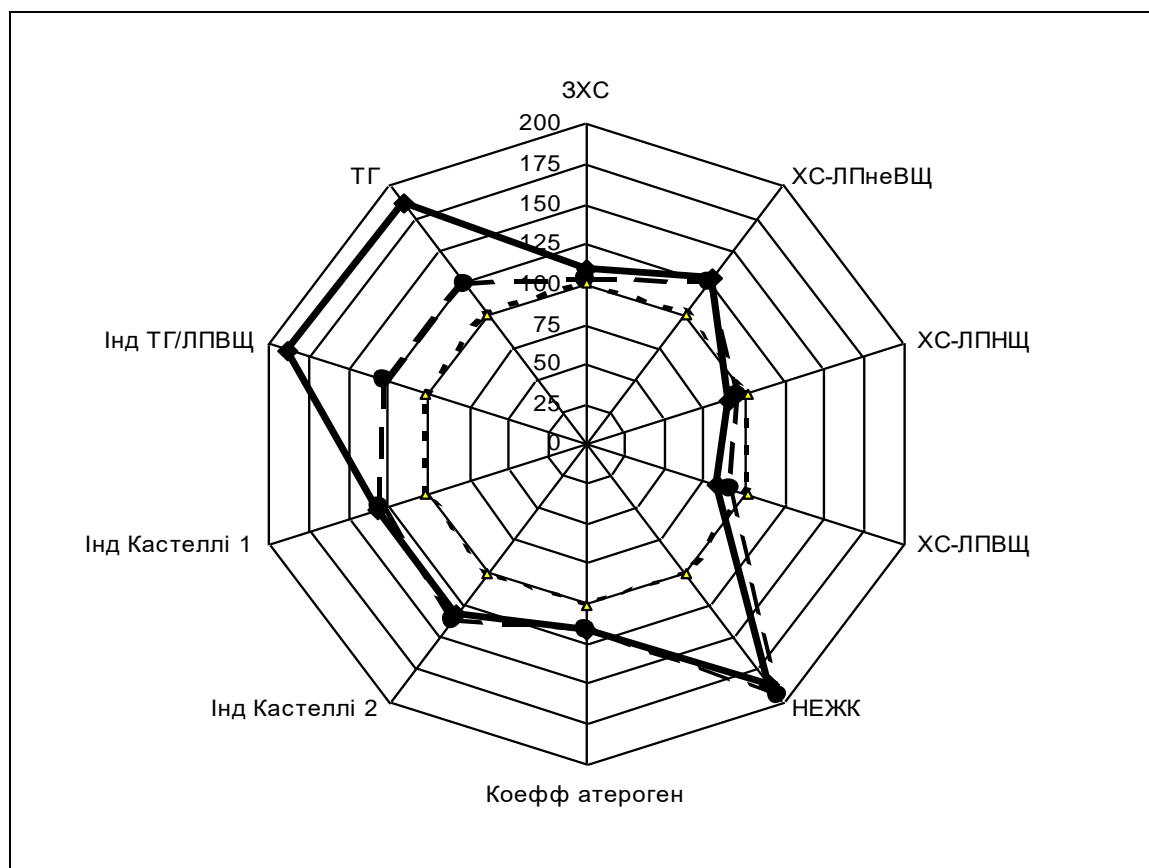


Рисунок 4.1 – Відносні зміни параметрів ліпідного метаболізму у пацієнтів з ЦД2 та супутніми гепатобіліарними ураженнями (пряма лінія) або без них (великий пунктир). За 100% (точковий пунктир прийнято оптимальні межі параметрів)

Проведений кореляційний аналіз параметрів ліпідного метаболізму показав, що крім тісних істотних зв'язків між собою, вони істотно корелювали з антропометричними критеріями (ОТ/ОС, стать), показниками вуглеводного метаболізму (тривалість ЦД, глюкоза натще, С-пептид), цитокінами (ІЛ2, резистин) та ендогенної інтоксикації (креатинін) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Істотні та наближені до них коефіцієнти кореляції параметрів ліпідного метаболізму з іншими показниками у пацієнтів основної групи

Складова	Складова	t	r	p
1	2	3	4	5
ЗХС	ОТ/ОС	2,98	0,57	< 0,05
	Глюкоза натще	2,40	0,47	< 0,05
ТГ	ОТ/ОС	4,65	0,77	< 0,01
	ІЛ2	-1,93	-0,40	=0,07
	Глюкоза натще	3,16	0,60	< 0,01
ЛПНЩ	Стать	-2,07	-0,38	< 0,05

Продовження табл. 4.3				
1	2	3	4	5
ЛПНЦ	Тривалість ЦД2	2,40	0,50	< 0,05
	С-пептид	1,90	0,39	=0,07
	Креатинін	2,42	0,45	< 0,05
ЛПнеВЦ	ОТ/ОС	2,69	0,53	< 0,05
	Глюкоза натще	2,22	0,44	< 0,05
НЕЖК	ІЛ2	-1,91	-0,34	=0,07
	ОТ/ОС	3,12	0,59	< 0,01
ТГ/ЛПВЦ	ОТ/ОС	2,79	0,54	< 0,05
	Глюкоза натще	2,94	0,57	< 0,05
Castelli 2	Резистин	1,94	0,40	=0,07
	Креатинін	2,49	0,53	< 0,05

Цікаво, що до кореляційної плеяди не увійшло значення ІМТ, а лише параметр абдомінального ожиріння - відношення ОТ/ОС, зростання якого істотно асоціювалось з кількістю ЗХС ($r = 0,57$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,77$; $p < 0,01$), ХС-неЛПВЦ ($r = 0,53$; $p < 0,05$), НЕЖК ($r = 0,59$; $p < 0,01$) та з відношенням ТГ/ЛПВЦ ($r = 0,54$; $p < 0,05$). Більш вираженими проатерогенні зміни кількості ХС-ЛПНЦ були у чоловіків ($r = -0,38$; $p < 0,05$) (табл. 4.3).

За кореляційним аналізом, погіршення ліпідного обміну відбувалось паралельно з погіршенням вуглеводного метаболізму. По мірі зростання тривалості анамнезу ЦД наростав вміст проатерогенних частинок ХС-ЛПНЦ ($r = 0,50$; $p < 0,05$). Погіршення контрольованості ЦД зі збільшенням рівня глікемії натще істотно асоціювався зі збільшенням кількості ЗХС ($r = 0,47$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,60$; $p < 0,01$), ХС-неЛПВЦ ($r = 0,44$; $p < 0,05$) та відношення ТГ/ЛПВЦ ($r = 0,57$; $p < 0,05$), а збільшення С-пептиду – тенденцією до підвищення ХС-ЛПНЦ ($r = 0,39$; $p = 0,07$) (рис. 4.2 4.3).

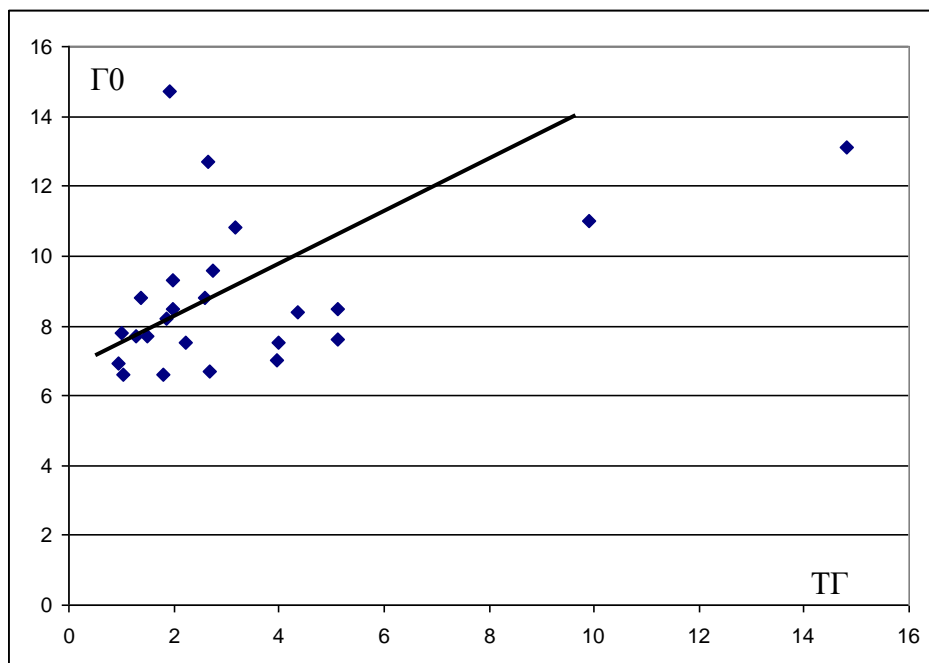


Рисунок 4.2 – Істотна кореляція вмістів тригліцеридів та глюкози крові натще

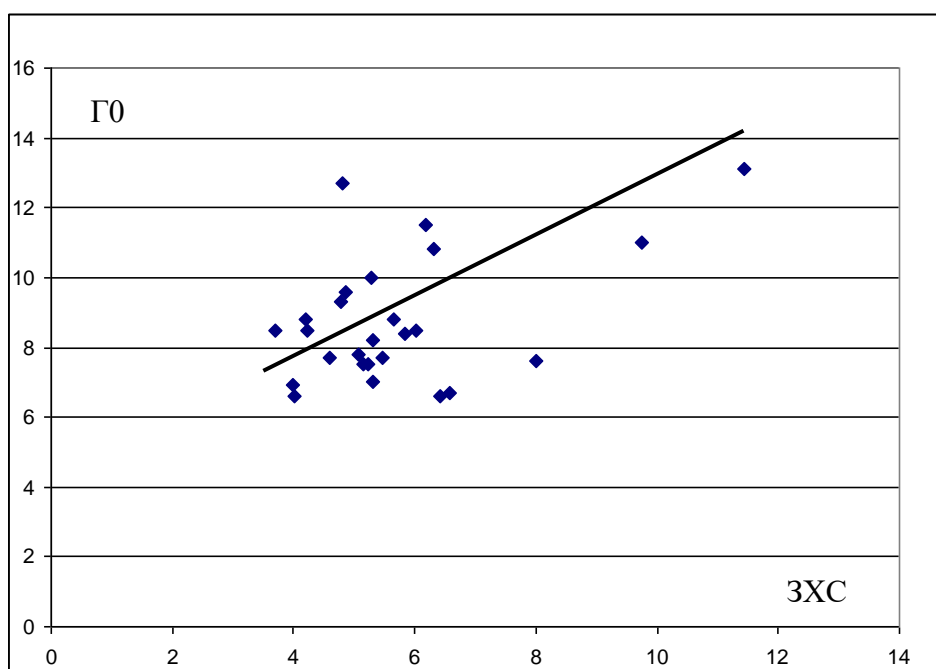


Рис. 4.3 - Істотна кореляція вмістів холестерину та глюкози крові натще

Встановлені також тенденції до паралельних обернених змін НЕЖК з кількістю прозапального цитокіну ІЛ2 ($r = -0,34$; $p = 0,07$) та прямих змін індексу Castelli-2 з вмістом резистину ($r = 0,40$; $p < 0,05$). Крім того, зростання ХС-ЛПНЩ та індексу Castelli-2 прямо асоціювались з креатиніном крові як параметру ендогенної інтоксикації ($r = 0,45$ та $r = 0,53$; обидва $p < 0,05$).

Тобто, за кореляційним аналізом, погіршення ліпідного метаболізму зі збільшенням проатерогенних його параметрів істотно корелювало з чоловічою статтю, абдомінальними ожирінням зі збільшеною продукцією адипоцитокіну резистину, погіршенням вуглеводного метаболізму з глікемією натще, активацією системного запалення цитокіном ІЛ2 та посиленням ендогенної інтоксикації.

Основна та контрольна групи не відрізнялись за частотою змін основних параметрів ліпідограми, крім змін рівня ХС-ЛПнВЩ. Так, значення вмісту ЗХС перевищували оптимальний рівень у $56,67 \pm 9,04$ % пацієнтів основної групи та у $54,54 \pm 15,02$ % в контролі, ТГ – у $64,29 \pm 9,05$ % та $60,00 \pm 15,49$ %, ЛПНЩ – у $30,55 \pm 13,88$ % та $30,77 \pm 12,80$ %, а кількість ЛПВЩ не досягала рекомендованих значень у $81,25 \pm 6,91$ % пацієнтів основної та у $76,92 \pm 11,69$ % пацієнтів контрольної груп, усі $p > 0,05$. Однак, вміст проатерогенних часточок невисокої щільності в осіб з супутніми ГПУ був вищий у 2,2 рази частіше ($68,75 \pm 8,20$ % проти $30,77 \pm 12,80$ %, $p < 0,05$).

4.2. Тригліцеридоглюкозний індекс як комплексний маркер порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму і гепатобіліарних уражень

За даними літератури, індекси краще відображують кардіоваскулярний ризик, ніж окремі параметри ліпідограми [170]. Тому крім традиційних комплексних індексів ліпідного метаболізму (коефіцієнт атерогенності, ТГ/ХС-ЛПВЩ, індекси Castelli), ми оцінили значення ТГГІ, який також є достовірним маркером МАСХП [195, 124], метаболічного стану [162] та інсулінорезистентності [121].

У пацієнтів з діагностованим ЦД2 порівняно з особами з порушенням толерантності до глюкози значення ТГГІ було істотно більшим: $16,52 \pm 4,09$ проти $4,64 \pm 0,80$ ($p < 0,05$) і дуже тісно корелювало з маркером абдомінального ожиріння (з ОТ/ОС: $r = 0,81$; $p < 0,001$), з кількістю НЕЖК ($r = 0,65$; $p < 0,015$) та вмістом ЗХС ($r = 0,85$; $p < 0,001$).

Проведено визначення ТГГІ у пацієнтів основної групи з супутніми змінами печінки та ЖМ і у ГП з інтактними печінкою та ЖМ. Встановлено, що у пацієнтів з

ЦД2 за умов супутніх ГБУ визначений індекс був більшим у 2,1 разів: $16,72 \pm 4,28$ проти $7,72 \pm 1,55$ ($p < 0,05$) (рис. 4.4).

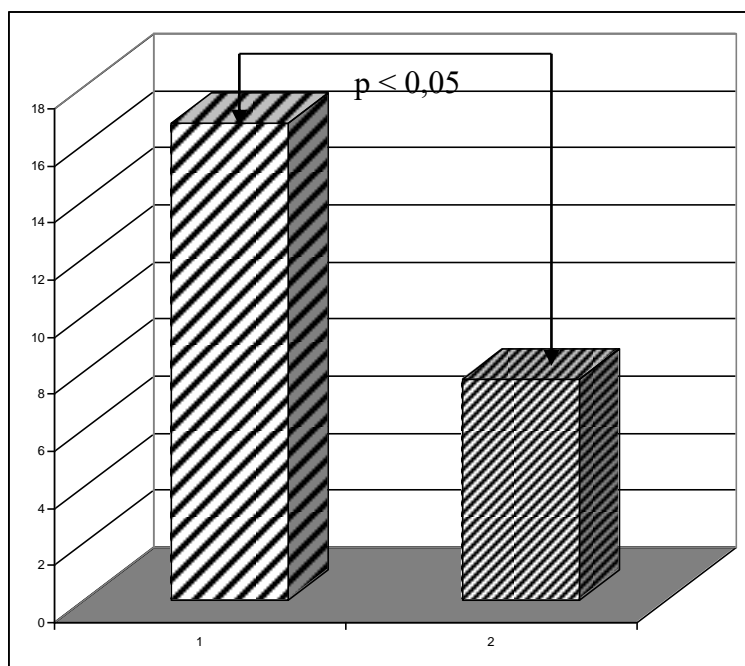


Рисунок 4.4 - Значення тригліцеридоглюкозного індексу у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та супутніми гепатобіліарними ураженнями (1) або без них (2)

Доказом того, що ТГГІ є маркером обох видів метаболізму є його кореляційні зв'язки високої сили (табл. 4.3, рис. 4.5). Так, зростання ТГГІ було прямо пропорційним абдомінальному ожирінню (ОТ/ОС: $r = 0,83$; $p < 0,001$) зі збільшенням у крові ЗХС ($r = 0,85$; $p < 0,001$), НЕЖК ($r = 0,60$; $p < 0,05$), проатерогенних ХС-ЛПнеВЩ ($r = 0,80$; $p < 0,001$) та вмісту глюкози натще ($r = 0,66$; $p < 0,01$), а також було паралельним збільшенню комплексних ліпідних показників – КА А.М.Клімова ($r = 0,53$; $p < 0,05$), індексу Castelli-1 ($r = 0,51$; $p < 0,05$) та відношенню ТГ/ЛПВЩ ($r = 0,87$; $p < 0,001$) (табл. 4.3, рис. 4.5).

Таблиця 4.3 – Істотні кореляційні зв'язки рівня тригліцеридоглюкозного індексу з іншими метаболічними параметрами

Складова	Складова	t	r	p
1	2	3	4	5
ТГГІ	ОТ/ОС	4,78	0,83	$p < 0,001$

Продовження табл. 4.3				
1	2	3	4	5
ТГГІ	НЕЖК	2,77	0,60	$p < 0,05$
	Глюкоза натще	3,47	0,66	$p < 0,01$
	ХС-ЛПнеВЩ	4,86	0,80	$p < 0,001$
	ЗХС	5,51	0,85	$p < 0,001$
	Індекс Castelli-1	2,44	0,51	$p < 0,05$
	ТГ/ЛПВЩ	5,78	0,87	$p < 0,001$
	КА	2,58	0,53	$p < 0,05$

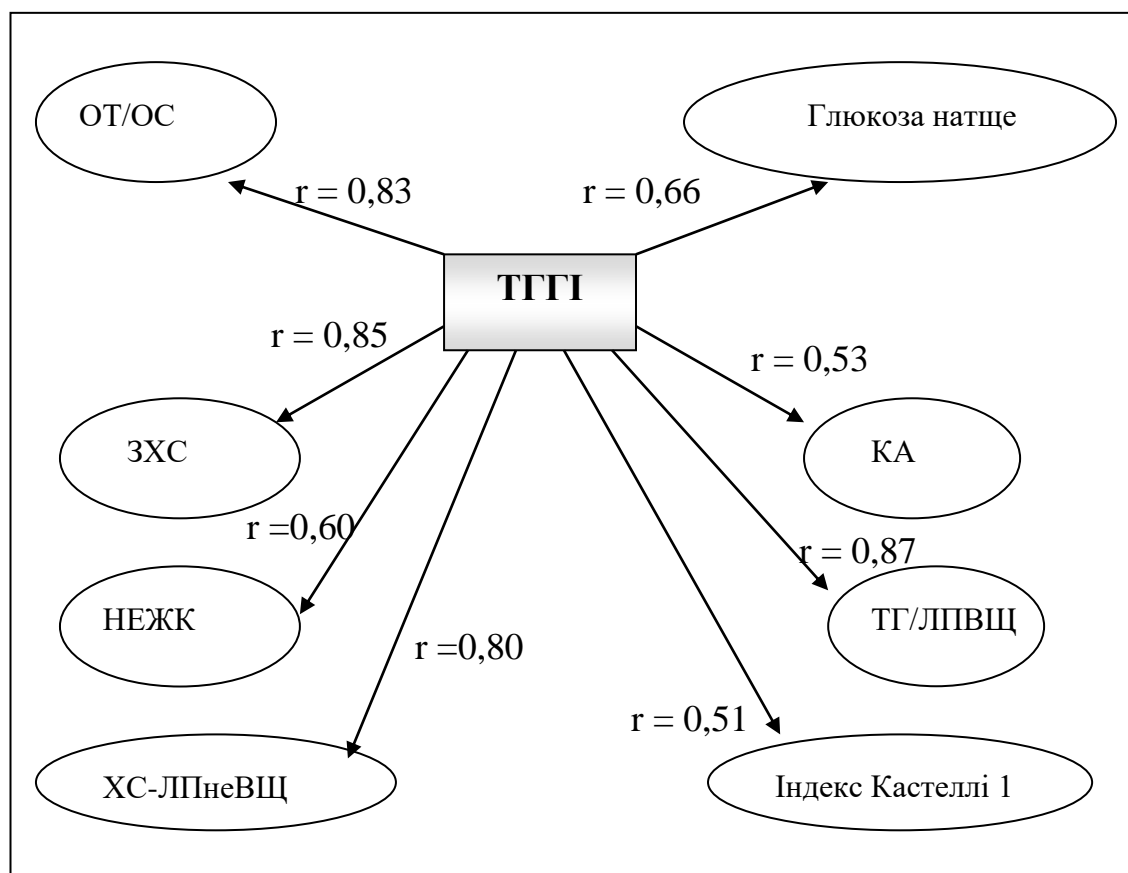


Рисунок 4.5 – Істотні кореляційні зв'язки ТГГІ з метаболічними параметрами у пацієнтів з ЦД2 та супутніми гепатобіліарними ураженнями

Цікаво, що вищий рівень ТГГІ спостерігався у пацієнтів з більш коротким анамнезом тривалості ІХС ($0,58 \pm 0,15$ проти $2,14 \pm 0,68$ років, $p < 0,05$), а подальше зростання вже підвищеного рівня ТГГІ було більш притаманним пацієнтам старшого віку ($r = 0,81$; $p < 0,05$).

Висновки до розділу 4:

Цукровий діабет 2 типу характеризувався істотно вищим вмістом ТГ ($3,03 \pm 0,54$ проти $1,73 \pm 0,23$ ммоль/л, $p < 0,05$) та ТГ/ЛПВЩ ($2,38 \pm 0,40$ проти $1,38 \pm 0,25$ $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з метаболічним синдромом і лише порушеннями толерантності до глюкози.

Серед пацієнтів з ЦД2 наявність супутніх ГБУ, на відміну від пацієнтів групи контролю з інтактними печінкою та ЖМ, призвела до істотного зростання значень ТГ сироватки ($3,13 \pm 0,52$ проти $2,08 \pm 0,39$ ммоль/л, $p < 0,05$), відношення ТГ/ЛПВЩ ($2,50 \pm 0,41$ проти $1,68 \pm 0,25$, $p < 0,05$) та ТГГІ ($16,72 \pm 4,28$ проти $7,72 \pm 1,55$; $p < 0,05$) та у 2,2 рази частішого зростання кількості проатерогенних часточок невисокої щільності ($68,75 \pm 8,20$ % проти $30,77 \pm 12,80$ %, $p < 0,05$).

За кореляційним аналізом, погіршення ліпідного метаболізму зі збільшенням проатерогенних його параметрів істотно корелювало з чоловічою статтю, абдомінальними ожирінням (ОТ/ОС з ЗХС: $r = 0,57$; $p < 0,05$; ТГ: $r = 0,77$; $p < 0,01$; ХС-неЛПВЩ: $r = 0,53$; $p < 0,05$; НЕЖК: $r = 0,59$; $p < 0,01$; ТГ/ЛПВЩ: $r = 0,54$; $p < 0,05$) з збільшеною продукцією адипоцитокіну резистину (з Кастеллі 2: $r = 0,40$; $p < 0,05$), погіршенням вуглеводного метаболізму з глікемією натще (з ЗХС: $r = 0,47$; $p < 0,05$; ТГ: $r = 0,60$; $p < 0,01$; ХС-неЛПВЩ: $r = 0,44$; $p < 0,05$ та ТГ/ЛПВЩ: $r = 0,57$; $p < 0,05$), активацією системного запалення цитокином ІЛ2 (з НЕЖК $r = -0,34$; $p = 0,07$) та посиленням ендогенної інтоксикації (ХС-ЛПВЩ та індекс Castelli-2 з креатиніном: $r = 0,45$ та $r = 0,53$; обидва $p < 0,05$).

Зростання ТГГІ було прямо пропорційним абдомінальному ожирінню (ОТ/ОС: $r = 0,83$; $p < 0,001$) зі збільшенням у крові ЗХС ($r = 0,85$; $p < 0,001$), НЕЖК ($r = 0,60$; $p < 0,05$), проатерогенних ХС-ЛПВЩ ($r = 0,80$; $p < 0,001$) та вмісту глюкози натще ($r = 0,66$; $p < 0,01$), а також було паралельним збільшенню КА А.М.Клімова ($r = 0,53$; $p < 0,05$), індексу Castelli-1 ($r = 0,51$; $p < 0,05$) та відношенню ТГ/ЛПВЩ ($r = 0,87$; $p < 0,001$).

Результати розділу оприлюднені у наступних публікаціях:

1. Радченко ОМ, Урбанович АМ, Комариця ОЙ, Сяська Л.В., Боровець М.О. Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного генезу. Ендокринологія. 2023;28(4): 327-334. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-4.327> [10]
2. Боровець М.О. Коморбідність метаболічно асоційованої хвороби печінки та цукрового діабету 2 типу: вплив на стан контролю діабету. «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», Харків, березень-травень 2023; Харків: 90-91 [3].

Розділ 5 РОЛЬ ЦИТОКІНОВОГО ДИСБАЛАНСУ У ПРОГРЕСУВАННІ ГЕПАТОБІЛІАРНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Відомо, що жирова тканина і печінка є активними продуцентами біологічно активних гормоноподібних речовин – цитокінів-регуляторів багатьох фізіологічних та патологічних процесів в організмі, у тому числі, ліпідного метаболізму, запалення, окиснення, ендогенної інтоксикації. До них відносяться адипоцитокіни лептин, адипонектин та резистин, прозапальні та протизапальні інтерлейкіни, тумор-некротичний фактор, селектин тощо [81, 51]. Однак їх роль у прогресуванні як ЦД2, так і ГБУ остаточно не вивчена [53, 144], що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

5.1. Рівні цитокінів за умов поєднання цукрового діабету 2 типу з гепатобіліарними ураженнями

Встановлено, що у пацієнтів ОГ(а) на відміну від осіб з порушенням толерантності до глюкози (ОГ(в)) спостерігались істотно вищі вмісти селектину ($231,08 \pm 20,22$ проти $177,98 \pm 17,36$, нг/мл, $p = 0,05$) та ІЛ6 ($3,41 \pm 0,58$ проти $1,55 \pm 0,31$, пг/мл, $p < 0,05$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Вміст цитокінів та розрахункові відношення лептину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та порушенням толерантності до глюкози

Показник, одиниці	ОГ(а), n =35	ОГ(в), n = 17	p
Лептин, нг/мл	$21,14 \pm 3,17$	$29,20 \pm 7,29$	$> 0,05$
Резистин, нг/мл	$2,80 \pm 0,25$	$3,15 \pm 0,78$	$> 0,05$
Селектин, нг/мл	$231,08 \pm 20,22$	$177,98 \pm 17,36$	= 0,05
ІЛ2, пг/мл	$6,31 \pm 0,54$	$5,30 \pm 0,43$	$> 0,05$
ІЛ6, пг/мл	$3,41 \pm 0,58$	$1,55 \pm 0,31$	< 0,05
ТНФа, пг/мл	$6,54 \pm 0,72$	$6,80 \pm 1,52$	$> 0,05$
Л/ТГ	$10,08 \pm 1,90$	$16,87 \pm 5,54$	$> 0,05$
Частота Л/ТГ>2,7; %	$80,77 \pm 7,72$	$85,71 \pm 13,23$	$> 0,05$
Л/ІМТ	$0,62 \pm 0,08$	$0,98 \pm 0,24$	$> 0,05$

Л/Р	10,11 ± 2,23	17,18 ± 7,24	> 0,05
-----	--------------	--------------	--------

Цілков зрозуміло, що серед пацієнтів з ЦД2 вміст лептину істотно корелював з статтю – був вищим у жінок ($r = 0,54$; $p < 0,01$) та з ІМТ ($r = 0,58$; $p < 0,01$). Однак виявилось, що рівень адипоцитокіну лептину також істотно був пов'язаний з тривалістю анамнезу ЦД2 ($r = 0,36$; $p = 0,07$) та кількістю інсуліну крові ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Тобто, по мірі зростання тривалості анамнезу ЦД2 спостерігалась явна тенденція до збільшення лептину, яке було прямо пропорційним збільшенню вмісту інсуліну, тобто, наростанню інсулінорезистентності.

Показник лептинорезистентності - відношення Л/ТГ - істотно корелював зі статтю (вище у жінок; $r = 0,53$; $p < 0,05$), інсуліном крові ($r = 0,40$; $p < 0,05$); відношення Л/ІМТ – також зі статтю ($r = 0,56$; $p < 0,01$) та інсуліном ($r = 0,40$; $p < 0,05$); тоді як відношення Л/Р – зі статтю ($r = 0,35$; $p = 0,07$), ІМТ ($r = 0,48$; $p < 0,05$) та тривалістю анамнезу ЦД2 ($r = 0,57$; $p < 0,01$).

Цікаво, що кореляційний аналіз вмісту резистину у пацієнтів з ЦД2 показав його статистично достовірні асоціації з параметрами запалення, вуглеводного та ліпідного метаболізмів (з ІЛ2: $r = 0,46$; $p < 0,05$; з С-пептидом: $r = 0,39$; $p < 0,05$ та з індексом Кастеллі 2: $r = 0,36$; $p < 0,05$), що може вказувати на універсальність його регуляторної дії.

Незважаючи на те, що вміст селектину у пацієнтів з встановленим діагнозом ЦД2 був істотно вищим, ніж за умов порушення толерантності до глюкози, істотних кореляцій з метаболічними та прозапальними параметрами виявлено не було. Рівень прозапального ІЛ2 істотно корелював не тільки з кількістю резистину, як було зазначено вище, а й з вмістом іншого потужного прозапального агента ТНФа ($r = 0,59$; $p < 0,01$), тоді як рівень ІЛ6 не мав статистично значимих кореляційних зв'язків.

Другим кроком було встановлення рівнів вивчених цитокінів у хворих на ЦД2 за умов супутніх уражень гепатобіліарної системи. Виявлено, що супутні ГБУ у пацієнтів з ЦД2 призвели до істотно вищого вмісту лептину ($26,09 \pm 3,81$ проти $15,45 \pm 3,44$ нг/мл, $p < 0,05$), що проявлялось також у 2,23 рази частішою лептинорезистентністю за відношенням Л/ТГ ($95,65 \pm 4,28$ % проти $42,86 \pm 18,71$ %, $p < 0,05$) (табл. 5.2, рис. 5.1).

Таблиця 5.2 – Вміст цитокінів та розрахункові відношення лептину у пацієнтів з ЦД2 та супутніми ураженнями печінки і жовчного міхура чи без них (контроль)

Показник, одиниці	ОГ, n = 38	ГП, n = 13	p
Лептин, нг/мл	26,09 ± 3,81	15,45 ± 3,44	< 0,05
Резистин, нг/мл	2,81 ± 0,27	2,92 ± 0,52	> 0,05
Селектин, нг/мл	205,48 ± 27,05	303,24 ± 57,42	> 0,05
ІЛ2, пг/мл	6,52 ± 0,67	5,62 ± 0,54	> 0,05
ІЛ6, пг/мл	3,22 ± 0,67	3,23 ± 0,84	> 0,05
ТНФа, пг/мл	7,07 ± 0,90	5,68 ± 0,86	> 0,05
Л/ТГ	12,27 ± 2,80	5,71 ± 2,25	> 0,05
Частота Л/ТГ>2,7; %	95,65 ± 4,28	42,86 ± 18,71	< 0,05
Л/ІМТ	0,76 ± 0,10	0,53 ± 0,17	> 0,05
Л/Р	12,40 ± 2,74	7,07 ± 2,52	> 0,05

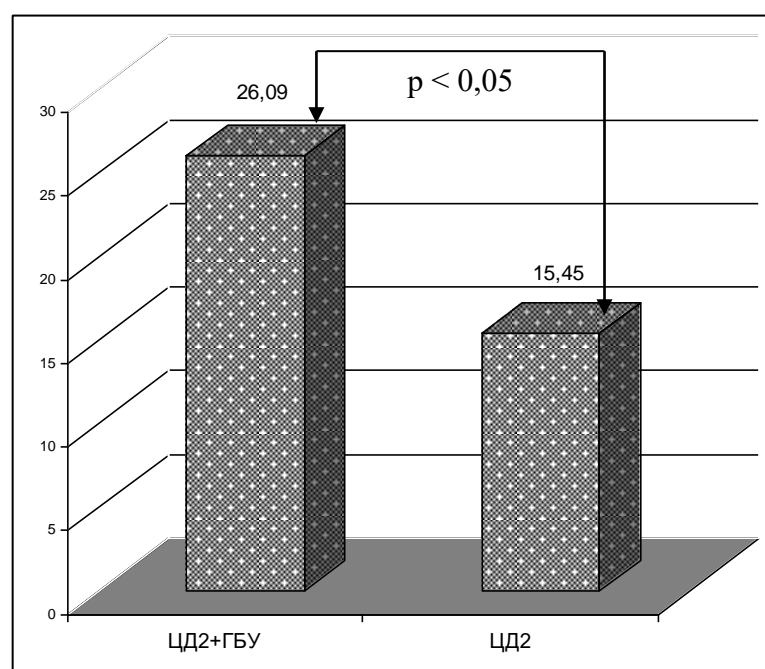


Рисунок 5.1 - Уміст лептину у пацієнтів з ЦД2 та супутніми гепатобіліарними ураженнями та без них

За кореляційним аналізом, у пацієнтів з ЦД2 та ГБУ кількість лептину крові корелювала зі статтю (вище у жінок; $r = 0,44$; $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,46$; $p < 0,05$); показник лептинорезистентності Л/ТГ – зі статтю ($r = 0,51$; $p < 0,05$) та рівнями глюкози натще та постпрандіальним (обидва $r = -0,48$; $p < 0,05$), відношення Л/ІМТ – за статтю ($r = 0,52$; $p < 0,05$) та показником лептинорезистентності ($r = 0,77$; $p <$

0,001), а відношення Л/Р – з тривалістю анамнезу ЦД2 ($r = 0,46$; $p < 0,05$). Тобто, зростання лептину, що супроводжувало розвиток ГБУ у пацієнтів з ЦД2 асоціювалось з жіночою статтю та тривалішим анамнезом ЦД2, зростанням маси тіла, лептинорезистентністю та порушеннями вуглеводного метаболізму.

Кількість адипоцитокіну резистину істотно корелювала з кількістю прозапальних маркерів ІЛ2 ($r = 0,62$; $p < 0,01$) та ТНФа ($r = 0,50$; $p < 0,05$) та інтегрального ліпідного індексу Castelli-2 ($r = 0,40$; $p = 0,07$).

Рівень маркера клітинної взаємодії селектину достовірно обернено корелював з постпрандіальним вмістом глюкози ($r = -0,46$; $p < 0,05$). Прозапальний маркер ІЛ2 виявився прямо пропорційним не тільки кількості резистину, а й іншому маркеру запалення – ТНФа ($r = 0,54$; $p < 0,05$) та параметрам ліпідограми – ТГ та НЕЖК ($r = -0,40$; $p = 0,07$ та $r = -0,34$; $p = 0,08$).

Тобто, за умов ЦД2 та ГБУ адипоцитокін резистин був з'єднувальною ланкою між ліпідним метаболізмом та запаленням, маркер клітинної взаємодії селектин асоціювався із вуглеводним метаболізмом, а прозапальні маркери – залучались до змін ліпідного метаболізму (рис. 5.2).

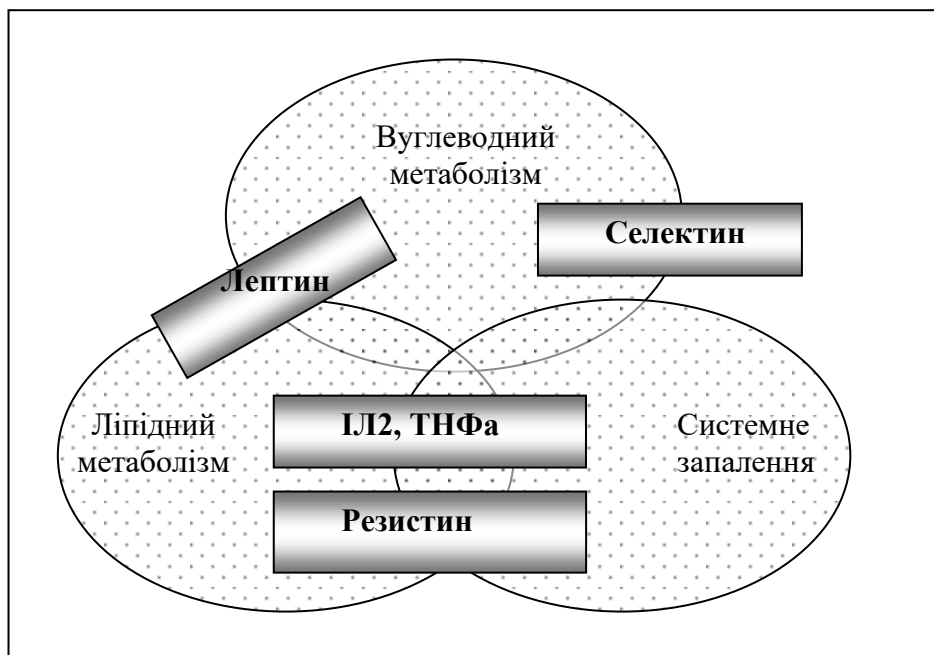


Рисунок 5.2 – Патогенетична роль провідних цитокінів у пацієнтів з ЦД2 та супутніми ураженнями гепатобіліарної системи за кореляційним аналізом

Якщо параметри цитокінів за умов ЦД2 та відсутності ГБУ прийняти за 100 %, то можна встановити, що супутні ГБУ супроводжувались зростанням лептину до 168,9%, ТНФа до 124,5% та ІЛ2 до 116,0%, тоді як вміст селектину зменшився до 74,5%, а кількості ІЛ6 та резистину практично не змінилися (99,7 % та 96,2 % відповідно). Тому формула цитокінового дисбалансу за умов супутніх ГБУ для пацієнтів з ЦД2 виглядає наступним чином: лептин⁽⁺³⁾; резистин⁽⁰⁾; селектин⁽⁻¹⁾; ІЛ2⁽⁺¹⁾; ІЛ6⁽⁰⁾; ТНФа⁽⁺¹⁾.

5.2. Клінічно-лабораторні особливості за умов різного вмісту окремих цитокінів

Таким чином, наявність уражень гепатоболіарної системи у пацієнтів з ЦД2 впливала на зміну вмісту лептину, селектину, ІЛ2 та ТНФа, тому ми розглянули метаболічний статус та функціональний стан печінки за умов різних їх рівнів

Наявність ГБУ характеризувалась істотним збільшенням вмісту лептину третього ступеня. Однак незважаючи на підвищену масу тіла, наявність ЦД2 та ГБУ, у $37,50 \pm 9,88$ % хворих вміст лептину крові був нормальним ($10,58 \pm 1,35$ нг/мл), тоді як у $62,50 \pm 9,88$ % його значення перевищувало норму ($35,40 \pm 4,60$ нг/мл; $p < 0,001$). Цілком очікувано пацієнти з підвищеним вмістом лептином відрізнялись істотно більшою масою тіла ($35,29 \pm 1,10$ проти $30,42 \pm 1,54$ кг/м²; $p < 0,05$) та вищими значеннями розрахункових відношень лептину: маркером лептинорезистентності Л/ТГ ($15,65 \pm 3,10$ проти $5,95 \pm 1,50$; $p < 0,05$), Л/ІМТ ($1,00 \pm 0,12$ проти $0,36 \pm 0,05$; $p < 0,05$), Л/Р ($16,44 \pm 3,45$ проти $5,66 \pm 1,75$; $p < 0,05$). Інших істотних відмінностей виявлено не було.

За кореляційним аналізом, кількість лептину у межах його нормального значення прямо асоціювалась з рівнем селектину ($r = 0,73$; $p < 0,05$). Має клінічне значення і те, що зростання вмісту лептину спостерігалось по мірі зростання тривалості анамнезу АГ і за умов нормальної кількості лептину і за умов її підвищеної кількості. Так, серед пацієнтів з нормальним вмістом лептину крові здовження анамнезу тривалості АГ істотно корелювало з його збільшенням ($r = 0,79$; $p < 0,05$) та збільшенням відношення Л/ІМТ ($r = 0,72$; $p < 0,05$), зростанням кількості

маркери міжклітинної взаємодії селектину ($r = 0,79$; $p < 0,05$), що вказує на те, що АГ є важливою мішенню терапевтичного впливу у таких метаболічно компрометованих пацієнтів.

Також у пацієнтів з ЦД2, ГБУ та нормальним вмістом лептину визначались множинні міжцитокінові кореляції. Так, кількість резистину корелювала з ТНФа ($r = 0,90$; $p < 0,01$) та відношенням Л/Р ($r = -0,72$; $p < 0,05$); селектину – з Л/ІМТ ($r = 0,66$; $p < 0,05$); ІЛ2 – з вмістом глюкози крові натще ($r = -0,72$; $p < 0,05$) та Л/Р ($r = -0,69$; $p < 0,05$); ІЛ6 – зі статтю, був вищим у жінок ($r = 0,74$; $p < 0,05$); ТНФа – крім резистину також з Л/Р ($r = -0,69$; $p < 0,05$).

Дуже щільні кореляції були знайдені у комбінованого лептинорезистинного відношення, яке істотно корелювало з вмістом глюкози крові натще ($r = 0,98$; $p < 0,001$) та практично усіма параметрами ліпідного метаболізму (рис. 5.3). Таким чином, у пацієнтів з ЦД2 та ГБУ і нормальним вмістом лептину крові відношення лептину до резистину є чітким маркером метаболічного стану, оскільки зростає за умов погіршення контролю за вуглеводним та ліпідним метаболізмом з розвитком абдомінального ожиріння.

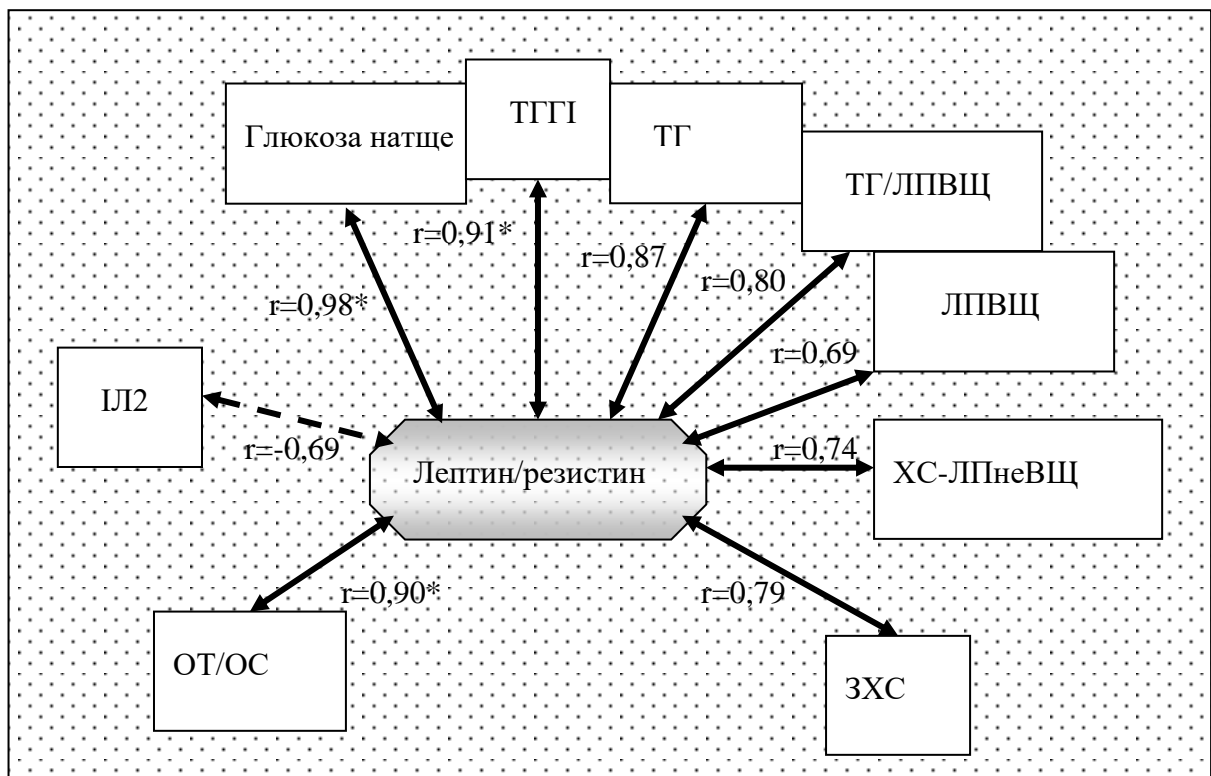


Рисунок 5.3 – Істотні кореляційні зв'язки відношення лептин/резистин у пацієнтів з ЦД2 та змінами гепатобіліарної системи і нормальним вмістом лептину (* - $p < 0,01$)

За умов підвищеного лептину кількість істотних кореляцій була дещо нижчою, ніж за умов нормального його вмісту. Сам лептин був прямо пропорційним тривалості анамнезу цукрового діабету ($r = 0,61$; $p < 0,05$), кількості ХС-ЛПНЩ ($r = 0,74$; $p < 0,01$) та вмісту креатиніну ($r = 0,53$; $p = 0,06$). Показник лептинорезистентності Л/ТГ був обернено пропорційним вмісту глюкози натще ($r = -0,62$; $p < 0,05$), ТГГІ ($r = -0,63$; $p < 0,05$), ТГ/ЛПВЩ ($r = -0,53$; $p < 0,05$). Відношення Л/ІМТ істотно корелювало з жіночою статтю ($r = 0,57$; $p < 0,05$), тривалістю анамнезу ЦД2 ($r = 0,54$; $p < 0,05$) та кількістю атерогенних часточок ЛПНЩ ($r = 0,64$; $p < 0,05$), а відношення двох цитокінів – Л/Р – з тривалістю тривалості анамнезу ЦД2. Натомість кількості прозапальних цитокінів з умов підвищеного вмісту лептину корелювали між собою (резистин-ІЛ2 $r = 0,72$; $p < 0,0$; ІЛ2-ТНФа $r = 0,56$; $p < 0,05$) та вже не з тривалістю ЦД2, а з тривалістю анамнезу АГ: ІЛ2 ($r = 0,69$; $p < 0,05$), ТНФа ($r = 0,53$; $p = 0,07$), резистин ($r = 0,72$; $p < 0,01$).

Нормальним вміст селектину вважається за умов його кількості до 233,0 нг/мл. За нашими даними, таким вміст селектину був дещо частіше за умов супутніх уражень печінки та ЖМ ($70,83 \pm 9,28$ %), тоді як у пацієнтів ГП без ГБУ він реєструвався лише у половини випадків ($50,00 \pm 15,81$ %; $p > 0,05$). Враховуючи те, що ГБУ супроводжуються зменшенням селектину 1 ступеня, ми також дослідили метаболічний статус за умов різних рівнів селектину і виявили, що підгрупи з нормальним та підвищеним вмістом селектину істотно не відрізнялись між собою ані за вуглеводно-ліпідним метаболізмом, ані за параметрами запалення, трансаміазами та критеріями синдрому ендогенної інтоксикації.

За кореляційним аналізом, за умов нормального вмісту селектину ($141,68 \pm 13,48$ нг/мл) у пацієнтів основної групи кількість лептину, Л/ТГ, Л/ІМТ корелювали з жіночою статтю ($r = 0,50$; $r = 0,59$; $r = 0,54$; усі $p < 0,05$). Крім того, показник лептинорезистентності Л/ТГ виявився обернено пропорційним кількості глюкози крові натще ($r = -0,59$; $p < 0,05$). Вміст резистину корелював з ІЛ2 та ТНФа ($r = 0,62$; $r = 0,51$; $p < 0,05$), які змінювались пропорційно ($r = 0,48$; $p = 0,07$). Кількість ІЛ6 була прямо пропорційна вмісту постпрандіальної глюкози ($r = 0,54$; $p < 0,05$).

Натомість за умов підвищеної ($360,44 \pm 52,82$ нг/мл, $p < 0,001$) кількості селектину в осіб основної групи з супутніми ГБУ лептин та усі його відношення (Л/ТГ, Л/ІМТ, Л/Р) істотно корелювали з кількістю інсуліну ($r = 0,87$; $r = 0,81$; $r = 0,82$; $r = 0,77$ відповідно; усі $p < 0,05$). Крім цього відношення Л/Р було обернено пропорційним тривалості анамнезу АГ ($r = -0,78$; $p < 0,05$). Решта вивчених цитокінів та лептинові відношення виявились щільно пов'язані між собою (рис. 5.4).

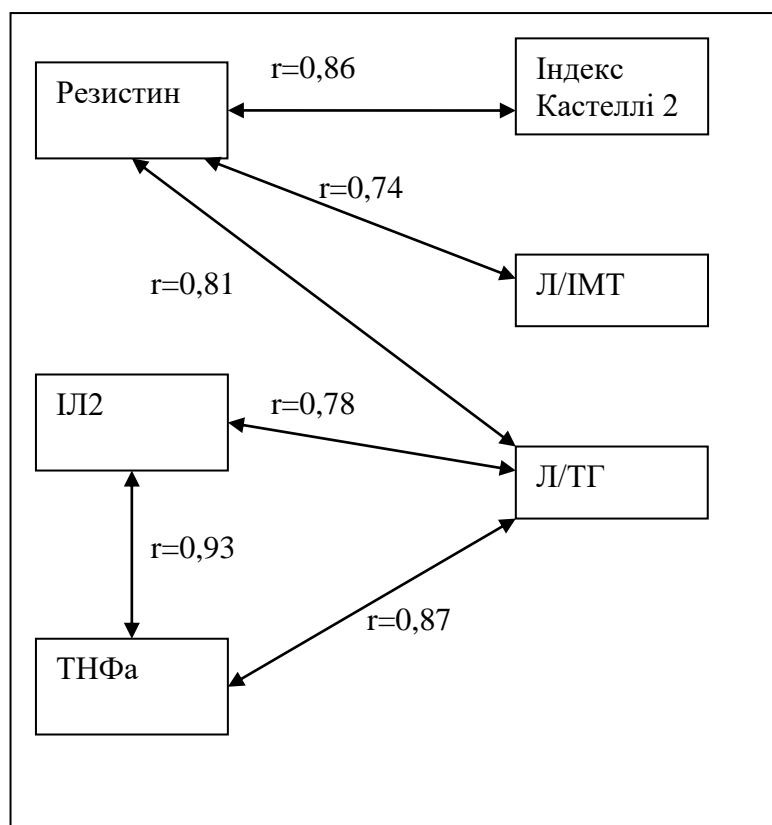


Рисунок 5.4 – Міждитокінові істотні кореляційні зв'язки за умов підвищеного вмісту селектину у пацієнтів основної групи

Нормальним вміст ТНФа вважається за умов значень, що не перевищують $13,30$ пг/мл, що спостерігалось у нашому дослідження серед $86,96 \pm 7,03$ % пацієнтів ОГ та у $100,0 \pm 0,0$ % ПГ ($p = 0,07$). Тому ми порівняли вивчені показники у пацієнтів основної групи окремо з рівнями ТНФа менше та більше середнього рівня ($7,1$ пг/мл). Групи з низьким ($3,87 \pm 0,38$ пг/мл) та підвищеним ($11,24 \pm 0,96$ пг/мл) вмістом ТНФа істотно відрізнялись між собою лише за кількістю ЛПВЩ, вміст яких був істотно більшим у пацієнтів з вищою кількістю ТНФа у крові ($1,34 \pm 0,09$ проти $1,12 \pm 0,06$ пг/мл, $p < 0,05$).

За кореляційним аналізом, за умов нижчої кількості ТНФа вміст лептину істотно асоціювався з жіночою статтю ($r = 0,61$), ЛПНЩ ($r = 0,64$) та індексом Кастеллі 2 ($r = 0,66$); усі $p < 0,05$. Показник лептинорезистентності Л/ТГ було обернено пропорційним кількості глюкози натще ($r = -0,81$; $p < 0,01$), відношення Л/ІМТ та Л/Р – вмісту ЛПНЩ ($r = 0,57$; $r = 0,70$) та індексу Castelli 2 ($r = 0,65$; $r = 0,61$); усі $p < 0,05$. Кількість резистину була прямо пропорційна рівню ІЛ2 ($r = 0,58$; $p < 0,05$), який, своєю чергою, істотно корелював з вмістом ІЛ6 ($r = 0,66$; $p < 0,05$) та ЛПВЩ ($r = 0,57$; $p < 0,05$). Крім того, встановлена чітка тенденція до асоціації ІЛ2 зі значеннями ЛПнеВЩ та ТГ/ЛПВЩ ($r = 0,56$; $p = 0,06$).

За умов вищого вмісту ТНФа його кількість була прямо пропорційна параметру ендогенної інтоксикації – вмісту сечовини ($r = 0,78$; $p < 0,05$). Найбільше істотних кореляцій було зафіксовано у рівня резистину. Зокрема, його вміст виявився прямо пропорційним тривалості ІХС ($r = 0,72$; $p < 0,05$), кількості С-пептиду ($r = 0,63$; $p = 0,07$), креатиніну ($r = 0,71$; $p < 0,05$) та низці параметрів ліпідного метаболізму: ЗХС ($r = 0,77$), ЛПнеВЩ ($r = 0,75$), індекс Castelli 1 ($r = 0,65$), КА ($r = 0,65$); усі $p < 0,05$. Кількість селектину була обернено пропорційна кількості постпрандіальної глюкози ($r = -0,67$; $p = 0,06$). Істотні кореляції вмісту прозапального ІЛ2 були дещо подібними до кореляцій резистину. Вміст ІД2 був прямо пропорційним тривалості АГ ($r = 0,75$; $p < 0,05$) та низці параметрів ліпідного метаболізму: ЗХС ($r = 0,88$), ЛПнеВЩ ($r = 0,89$), індекс Castelli 1 ($r = 0,905$), КА ($r = 0,91$); усі $p < 0,01$.

Пацієнти ОГ з вищим вмістом ІЛ2 ($>6,50$ пг/мл; $n = 10$; $9,57 \pm 0,78$ пг/мл) відрізнялись від пацієнтів з його нижчим ($\leq 6,50$ пг/мл; $n = 14$; $4,34 \pm 0,41$ пг/мл) вмістом меншою тривалістю анамнезу ІХС ($0,78 \pm 0,17$ проти $2,46 \pm 0,68$ років; $p < 0,05$), вищим вмістом ТНФа у крові ($8,94 \pm 1,34$ проти $5,63 \pm 1,10$ пг/мл, $p = 0,07$), а також вищою активністю АСТ ($46,46 \pm 6,79$ проти $31,84 \pm 1,86$ од), нижчими кількостями глікованого гемоглобіну ($8,64 \pm 0,63$ проти $10,44 \pm 0,53$ %) та креатиніну ($81,37 \pm 3,56$ проти $94,56 \pm 5,02$ мкмоль/л); усі $p < 0,05$.

На відміну від інших вивчених цитокінів, кореляційні зв'язки цитокінів були досить численними, особливо за умов вищого вмісту ІЛ2. У пацієнтів з ЦД2, ГБУ та вищим вмістом ІЛ2 його подальше зростання прямо асоціювалось з тривалістю

анамнезу АГ ($r = 0,64$; $p = 0,06$), вмістом резистину ($r = 0,74$; $p < 0,05$), постпрандіальною кількістю глюкози крові ($r = 0,66$; $p < 0,05$), а також з низкою параметрів ліпідного метаболізму: ЗХС ($r = 0,74$), ЛПнеВЩ ($r = 0,73$), індексом Castelli 1 ($r = 0,73$) та КА ($r = 0,72$); усі $p < 0,05$. При чому збільшення ІЛ2 було обернено пропорційно кількості селектину ($r = -0,65$; $p < 0,05$).

Велика кількість істотних кореляцій пов'язувала усі інші інтерлейкіни між собою та з вивченими метаболічними параметрами (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Істотні кореляційні зв'язки інтерлейкінів між собою та з іншими метаболічними параметрами за умов підвищеного вмісту інтерлейкіну 2

Складова	Складова	t	r	p
1	2	3	4	5
ІЛ2	Резистин	2,49	0,74	< 0,05
	Селектин	-2,03	-0,65	< 0,05
	Тривалість АГ	1,99	0,64	= 0,06
	Глюкоза постпрандіальна	2,12	0,66	< 0,05
	ЛПнеВЩ	2,46	0,73	< 0,05
	ЗХС	2,51	0,74	< 0,05
	Індекс Castelli 1	2,43	0,73	< 0,05
	КА	2,39	0,72	< 0,05
	Лептин	НЕЖК	2,03	0,65
Інсулін		2,74	0,78	< 0,05
Резистин	ІЛ2	2,49	0,74	< 0,05
	ТНФа	2,17	0,67	< 0,05
	ЛПнеВЩ	4,74	0,95	< 0,001
	ЗХС	4,03	0,91	< 0,01
	Індекс Castelli 1	3,26	0,84	< 0,01
	Креатинін	2,82	0,82	< 0,05
	КА	3,26	0,84	< 0,01
Селектин	ІЛ2	-2,03	-0,64	< 0,05
	Глюкоза постпрандіальна	-1,99	-0,64	= 0,06
ТНФа	ЛПнеВЩ	2,77	0,78	< 0,05
	Індекс Castelli 1	3,12	0,83	< 0,01
	Індекс Castelli 2	2,34	0,71	< 0,05
	Креатинін	3,21	0,86	< 0,01
	КА	3,36	0,85	< 0,01
Л/ТГ	ОТ/ОС	-1,99	-0,67	= 0,06
	Глікований гемоглобін	-1,91	-0,65	= 0,08
	ТГГІ	-2,02	-0,68	< 0,05
Л/ІМТ	Глікований гемоглобін	-1,99	-0,67	= 0,06
	Інсулін	2,17	0,68	< 0,05

Л/Р	Глюкоза постпрандіальна	-2,19	-0,68	< 0,05
	Креатинін	-2,07	-0,69	< 0,05

Однак, за умов нижчого вмісту ІЛ2 кількість істотних кореляційних зв'язків була значно меншою. Так, була виявлена тенденція до його вищої кількості за умов нижчого вмісту ЗХС ($r = -0,55$; $p = 0,07$), що підтверджує факт зменшення кількості ЗХС при зростанні активності запалення. Кількість селектину та лептину крові істотно асоціювались з ІМТ ($r = 0,53$; $r = 0,65$ відповідно; обидва $p < 0,05$), відношення Л/ІМТ – з жіночою статтю ($r = 0,57$; $p < 0,05$), а Л/Р – з тривалістю анамнезу ЦД2, яка, своєю чергою, була прямо пропорційною вмісту ТНФа ($r = 0,67$; $p < 0,05$).

5.3. Вміст трансаміназ за умов цитокінового дисбалансу

Вивчена активність трансаміназ за умов різних значень ТГГІ та вивчених цитокінів серед пацієнтів основної групи з ЦД2 та супутніми ГБУ, надвагою чи ожирінням І ст., АГ 2 ст., хронічними формами ІХС. Максимальною кількістю АСТ та АЛТ виявилась за умов зростання ТГГІ $>16,72$ ($46,35 \pm 9,09$ та $54,15 \pm 8,21$ од) та збільшення вмісту ІЛ2 у крові $>6,50$ пг/мл ($46,46 \pm 6,79$ та $50,82 \pm 7,35$ од відповідно). Індекс де Рітіса був мінімальним за умов високих значень ТГГІ ($>16,72$) та лептину ($>15,00$ нг/мл) та низького вмісту селектину ($\leq 233,00$ нг/мл) та ТНФа ($\leq 7,1$ пг/мл); усі значення 0,84 (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 - Активність трансаміназ за різних умов різного вмісту цитокінів

Умова	п	АСТ	АЛТ	Індекс де Рітіса
1	2	3	4	5
ТГГІ $>16,72$	7	$46,35 \pm 9,09$ max	$54,15 \pm 8,21$ max	$0,84 \pm 0,08$ min
ТГГІ $\leq 16,72$	15	$37,09 \pm 4,13$	$41,45 \pm 4,68$	$0,94 \pm 0,09$
Лептин $>15,00$	15	$36,85 \pm 4,11$	$43,73 \pm 4,05$	$0,84 \pm 0,04$ min
Лептин $\leq 15,00$	9	$39,73 \pm 5,80$	$42,09 \pm 6,63$	$1,00 \pm 0,12$
Селектин $>233,00$	7	$37,71 \pm 4,93$	$38,46 \pm 6,02$	$1,05 \pm 0,15$
Селектин $\leq 233,00$	17	$38,02 \pm 4,29$	$45,03 \pm 4,24$	$0,84 \pm 0,03$ min
ТНФа $>7,10$	13	$41,88 \pm 5,48$	$47,23 \pm 6,71$	$0,95 \pm 0,11$
ТНФа $\leq 7,1$	10	$35,12 \pm 4,42$	$40,94 \pm 3,73$	$0,84 \pm 0,04$ min
ІЛ2 $>6,50$	14	$46,46 \pm 6,79$ max	$50,82 \pm 7,35$ max	$0,96 \pm 0,11$

ІЛ2 ≤6,50	10	31,84 ± 1,86*	37,61 ± 1,95	0,85 ± 0,04
-----------	----	---------------	--------------	-------------

Примітка: §,@,*,#,& - істотні відмінності (p < 0,05)

Вивчені асоціації активності трансаміназ за умов різного вмісту цитокінів, зміни яких були суттєвими за умов наявності супутніх ГБУ у пацієнтів основної групи. Встановлено, що в осіб з нормальним вмістом лептину функціональний стан печінки достовірно асоціювався з параметрами ліпідно-вуглеводного метаболізму та вираженістю ендогенної інтоксикації. Так, рівень АСТ істотно корелював з обома індексами Castelli (r = 0,83 та r = 0,70), КА (r = 0,83) та з інсуліном крові (r = 0,75) усі p < 0,05; а кількість АЛТ – з інсуліном (r = 0,94; p < 0,001) та С-пептидом (r = 0,67; p = 0,06). Індекс де Рітіса був обернено пропорційним постпрандіальному вмісту глюкози (r = -0,73; p < 0,05) та кількості сечовини крові (r = -0,70; p < 0,05) і прямо пропорційним показнику лептинорезистентності (r = 0,71; p = 0,06).

Натомість за умов підвищеної кількості лептину і наявних супутніх змін гепатобіліарної системи у пацієнтів з ЦД2 втрачаються асоціації з вуглеводним метаболізмом, а з'являється асоціація з віком пацієнтів. Зокрема, АСТ корелювала з віком (r = -0,51; p = 0,07) та ЛПВЩ (r = 0,66; p < 0,05), а індекс де Рітіса – з сечовиною (r = -0,52; p = 0,06), тоді як печінковоспецифічна трансфераза АЛТ втраила усі попередньо описані кореляції.

У пацієнтів основної групи з нормальним вмістом селектину активність АСТ корелювала лише з інсуліном крові (r = 0,66; p < 0,05), а активність АЛТ - з інсуліном та С-пептидом (r = 0,70; p < 0,01; r = 0,52; p < 0,05). Їх відношення - індекс де Рітіса – виявився прямо пропорційним вмісту ТГ та ТГГІ (r = 0,56; p < 0,05; r = 0,55; p = 0,06). Натомість за умов підвищеної кількості селектину істотні кореляції виявлені лише між вмістом АСТ та параметрами ліпідного метаболізму (з ЛПнеВЩ: r = -0,77; з ЗХС: r = -0,76; КА: r = -0,76 відповідно; усі p < 0,05), тоді як кількість АЛТ та індекс де Рітіса взагалі не асоціювались з метаболічними параметрами. Але тільки за умов підвищеного вмісту селектину з'явилися істотні кореляції кількості обох трансаміназ з ІЛ6 (r = 0,92; p < 0,01 та r = 0,90; p < 0,05), який взагалі дуже рідко утворював істотні кореляційні зв'язки з вивченими параметрами.

За умов низького вмісту ТНФа печінкові трансамінази істотно корелювали з параметрами ліпідного метаболізму: обидві трансамінази були прямо пропорційні

вмісту ЛПВЩ ($r = 0,66$ та $r = 0,59$; обидва $p < 0,05$), а індекс де Рітиса – відношенню обводів талії та стегон ($r = 0,54$; $p = 0,07$). За умов підвищеної кількості ТНФа АСТ з віком пацієнтів зменшувалась ($r = -0,65$; $p < 0,05$), а кількість АЛТ була прямо пропорційною параметрам ліпідного метаболізму (ОТ/ОС: $r = 0,63$; $p < 0,05$; ТГ: $r = 0,66$; $p = 0,07$; ТГ/ЛПВЩ: $r = 0,77$; $p < 0,05$) та С-пептиду ($r = 0,64$; $p < 0,05$). Однак їх відношення не було пов'язаним з метаболічними та цитокіновими показниками.

За умов нижчого вмісту ІЛ2 кількість АСТ істотно асоціювалась з параметрами ліпідного метаболізму – з ОТ/ОС ($r = 0,54$; $p < 0,05$) та вмістом часточок високої щільності ($r = 0,57$; $p < 0,05$), тоді як печінково специфічна АЛТ прямо корелювала з інсуліном крові ($r = 0,63$; $p < 0,05$) та кількістю ІЛ6 ($r = 0,86$; $p < 0,001$). Індекс де Рітиса виявився прямо пропорційним кількості ЛПВЩ ($r = 0,71$; $p < 0,05$) та обернено пропорційним постпрандіальному рівню глюкози ($r = -0,71$; $p < 0,05$). Натомість за умов вищої кількості прозапального ІЛ2 у крові обидві трансамінази істотно корелювали з відношенням ОТ/ОС ($r = 0,75$ та $r = 0,74$; обидва $p < 0,05$). Крім того, із зростанням віку пацієнтів зменшувалась здатність збільшувати вміст АСТ ($r = -0,65$; $p < 0,05$). Кількість АЛТ була прямо пропорційною вмісту С-пептиду ($r = 0,69$; $p < 0,05$), кількості ТГ ($r = 0,73$; $p < 0,05$) та іфіх відношення до антиатерогенних часточок – ТГ/ЛПВЩ ($r = 0,68$; $p < 0,05$).

Висновки до розділу 5:

У пацієнтів з ЦД2 на відміну від осіб з порушенням толерантності до глюкози спостерігались істотно вищі вмісти селектину ($231,08 \pm 20,22$ проти $177,98 \pm 17,36$, нг/мл, $p = 0,05$) та ІЛ6 ($3,41 \pm 0,58$ проти $1,55 \pm 0,31$, пг/мл, $p < 0,05$).

Супутні ГБУ у пацієнтів з ЦД2 призвели до істотно вищого вмісту лептину ($26,09 \pm 3,81$ проти $15,45 \pm 3,44$ нг/мл, $p < 0,05$), що проявлялось також у 2,23 рази частішою лептинорезистентністю за відношенням Л/ТГ ($95,65 \pm 4,28$ % проти $42,86 \pm 18,71$ %, $p < 0,05$), ніж в аналогічних осіб з ЦД2 та інтактними печінкою та ЖМ. Формула цитокінового дисбалансу для пацієнтів з ЦД2 та ГБУ: лептин⁽⁺³⁾; резистин⁽⁰⁾; селектин⁽⁻¹⁾; ІЛ2⁽⁺¹⁾; ІЛ6⁽⁰⁾; ТНФа⁽⁺¹⁾.

Незважаючи на підвищену масу тіла, наявність ЦД2 та ГБУ, у $37,50 \pm 9,88$ % хворих вміст лептину крові був нормальним ($10,58 \pm 1,35$ нг/мл), тоді як у $62,50 \pm 9,88$ % його значення перевищувало норму ($35,40 \pm 4,60$ нг/мл; $p < 0,001$). Пацієнти з підвищеним вмістом лептином відрізнялись істотно більшою масою тіла ($35,29 \pm 1,10$ проти $30,42 \pm 1,54$ кг/м²; $p < 0,05$) та вищими значеннями розрахункових відношень лептину: маркером лептинорезистентності Л/ТГ ($15,65 \pm 3,10$ проти $5,95 \pm 1,50$; $p < 0,05$), Л/ІМТ ($1,00 \pm 0,12$ проти $0,36 \pm 0,05$; $p < 0,05$), Л/Р ($16,44 \pm 3,45$ проти $5,66 \pm 1,75$; $p < 0,05$). У цих пацієнтів відношення лептину до резистину було чітким маркером метаболічного стану, оскільки зростало за умов погіршення контролю за вуглеводним та ліпідним метаболізмом з абдомінальним ожирінням.

Пацієнти з ЦД2 та ГБУ і нормальним чи підвищеним вмістом селектину істотно не відрізнялись між собою. Хворі на ЦД2 та ГБУ з низьким ($3,87 \pm 0,38$ пг/мл) та підвищеним ($11,24 \pm 0,96$ пг/мл) вмістом ТНФа істотно відрізнялись між собою лише за кількістю ЛПВЩ, вміст яких був істотно більшим у пацієнтів з вищою кількістю ТНФа у крові ($1,34 \pm 0,09$ проти $1,12 \pm 0,06$ пг/мл, $p < 0,05$). Пацієнти з ЦД2 та ГБУ з підвищеним вмістом ІЛ2 відрізнялись від пацієнтів з його нижчим вмістом меншою тривалістю анамнезу ІХС ($0,78 \pm 0,17$ проти $2,46 \pm 0,68$ років; $p < 0,05$), вищим вмістом ТНФа у крові ($8,94 \pm 1,34$ проти $5,63 \pm 1,10$ пг/мл, $p = 0,07$), а також вищою активністю АСТ ($46,46 \pm 6,79$ проти $31,84 \pm 1,86$ од), нижчими кількостями глікованого гемоглобіну ($8,64 \pm 0,63$ проти $10,44 \pm 0,53$ %) та креатиніну ($81,37 \pm 3,56$ проти $94,56 \pm 5,02$ мкмоль/л); усі $p < 0,05$. На відміну від інших вивчених цитокінів, кореляційні зв'язки цитокінів були досить численними, особливо за умов вищого вмісту ІЛ2, коли виявлені істотні достовірні множинні кореляції цитокінів між собою, тривалістю ЦД2 та АГ і з метаболічними ліпідно-вуглеводними показниками.

Мінімальною кількістю АСТ та АЛТ виявилась у пацієнтів з ЦД2 без ГБУ ($20,06$ та $21,29$ од) і досить низькою у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози ($25,13$ та $25,13$ од), тобто, і ЦД2, і супутні ГБУ призводять до суттєвого збільшення трансаміназ зі збільшенням індексу де Рітіса понад 1,0. Натомість максимальною кількістю АСТ та АЛТ виявилась за умов зростання ТГГІ $>16,72$ ($46,35$ та $54,15$ од) та збільшення вмісту ІЛ2 у крові $>6,50$ пг/мл ($46,46$ та $50,82$ од).

Індекс де Рітіса був мінімальним за умов високих значень ТГГІ ($>16,72$) та лептину ($>15,00$ нг/мл) та низького вмісту селектину ($\leq 233,00$ нг/мл) та ТНФа ($\leq 7,1$ пг/мл); усі $p < 0,05$.

Результати розділу оприлюднені у наступних публікаціях:

1. Komarytsia O, Radchenko O, Borovets M. Selektyna u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą przy współwyzyszącej metabolicznej stłuszczeniowej chorobie wątroby. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2024;15(1):28-33 [108]
2. Komarytsia O, Radchenko O, Borovets M., Strilchuk L., Stadnik S. Changes in the cytokine profile in patients with a combination of type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease and hepatic steatosis under conditions of obesity. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2023; 30(4):460–465. DOI:<https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1373>[109]
3. Radchenko OM, Komarytsia OJ, Borovets MO, Ivasivka RS, Guta RR. Proinflammatory interleukins 2, 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with hypertension and diabetes mellitus depending on the presence of metabolic-associated liver steatosis. *Miżnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024;20(3):200-203. DOI: 10.22141/2224-0721.20.3.2024.1389 [161]
4. Комариця ОЙ, Радченко ОМ, Боровець МО. Адипоцитокіни лептин та резистин у хворих на цукровий діабет і артеріальну гіпертензію залежно від наявності супутнього метаболічно-асоційованого стеатозу печінки. *Проблеми ендокринної патології*. 2023; 80(3): 55-60. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PER.2023.3.07> [8]
5. Урбанович АМ, Боровець МО. Гендерні відмінності у вмісті лептину та резистину в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від наявності ожиріння. *Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» 2 березня 2017*. Київ, 2017: 131-132 [11]
6. Urbanovych MO. Adipocytokines and non-esterified fatty acids in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease depending on obesity. *Abstract book Juvenes pro medicina, Lodz, 24-25.05.2019*. Lodz, 2019:156 [190]

Розділ 6 СТАН КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНИМИ ПОРУШЕННЯМИ

Сучасна наука розглядає зміни кишкової мікробіоти як патогенетичну ланку розвитку багатьох хвороб, у тому числі і цукрового діабету 2 типу, ожиріння, метаболічного синдрому [89, 217], метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки, жовчекам'яної хвороби [86], запалення біліарних шляхів [149]. Метаболіти та бактеріальні компоненти мікробіоти кишок ініціюють та викликають прогресування ЦД2 та ГБУ через зміни у регуляції запалення, імунітету та метаболізму [217]. Такі дані підтверджені і в експериментах [168, 76]. Проте, метагеномні дослідження мікробіоти за умов поєднаного перебігу ЦД2 та ГБУ тільки накопичуються, що зумовлює актуальність та доцільність нашого дослідження.

На першому етапі проведено оцінку метагеному мікробіоти кишок у пацієнтів з ЦД2 (n = 14) відповідно норми та порівняно його з даними пацієнтів з нормальною регуляцією вуглеводного метаболізму (n = 7). Пацієнти обох підгруп не відрізнялись за гендерно-віковим розподілом (стать: $1,60 \pm 0,16$ проти $1,86 \pm 0,14$ (чол. – 1; жін. – 2); вік $43,90 \pm 3,01$ проти $36,86 \pm 2,96$ pp.), параметрами гемодинаміки (САТ $136,60 \pm 5,96$ проти $130,83 \pm 4,36$ мм рт.ст.; ДАТ $86,60 \pm 2,98$ проти $81,33 \pm 4,70$ мм рт.ст.), рівнями показників ліпидограми, креатиніну та сечової кислоти, усі $p < 0,05$. Перебіг ЦД2 у пацієнтів був компенсований, пацієнти приймали лікування, глікований гемоглобін становив $5,57 \pm 0,23$ %, однак на момент звернення на обстеження глюкоза натще була підвищеною ($8,11 \pm 2,30$ ммоль/л), що вимагало корекції медикаментозної терапії.

Було встановлено, що у пацієнтів з ЦД2 спостерігались певні зміни мікробіому кишок порівняно з нормою (табл. 6.1). Це стосувалось передусім збільшення загальної бактеріальної маси у 100 разів при відносно збереженого відсоткового вмісту ДНК основних бактерійних груп (Firmicuts, Bacteroidetes, Actinobacteria, інші групи). Однак відношення *Bacteroides fragilis*

group/*Faecalibacterium prausnitzii* перевищувало норму у 3000 разів, що свідчить про явну перевагу бактерій групи *Bacteroides fragilis* і було підтверджено абсолютною кількістю цих бактерій ($12,01 \pm 7,27 \cdot 10^{14}$ КУО/см³). З облігатних представників у пацієнтів з ЦД2 були збільшені не тільки *Bacteroides fragilis group*, а й кількості *Lactobacillus spp.*, *Escherichia coli* та *Faecalibacterium prausnitzii*, тоді як вміст *Bifidobacterium spp.* був нижчим за норму (табл. 6.1). Крім того, метагеном мікробіоти пацієнтів з ЦД2 характеризувався збільшенням вмісту умовно патогенних *Clostridium difficile*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.* та збільшенням відношення *Enterobacter spp./Citrobacter spp.* (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Параметри мікробіому кишок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Показник	ЦД2, n =14	Відносно до норми
1	2	3
Загальні показники ентеротипу		
Загальна бактеріальна маса, 10^{14}	$1,40 \pm 0,94$	↑ у 100 р
<i>Firmicuts</i> , % from bacterial DNA	$31,85 \pm 3,66$	N
<i>Bacteroidetes</i> , %	$51,00 \pm 4,40$	↑ на 10 %
<i>Actinobacteria</i> , %	$8,33 \pm 3,76$	↓ на 1-2 %
Інші групи, %	$12,45 \pm 1,77$	↑ на 2-4 %
<i>Firmicuts/ Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	$0,75 \pm 0,17$	↓ на 0,2
<i>Bacteroides fragilis group/ Faecalibacterium prausnitzii</i>	$3216,13 \pm 2976,77$	↑ у 3000 разів
Облігатні представники		
<i>Lactobacillus spp.</i> , 10^{12}	$3,01 \pm 2,13$	↑ у 100 разів
<i>Bifidobacterium spp.</i> , 10^9	$10,30 \pm 9,97$	↓ у 10 разів
<i>Escherichia coli</i> , 10^{12}	$4,00 \pm 3,05$	↑ у 100 разів
<i>Bacteroides fragilis group</i> , 10^{14}	$12,01 \pm 7,27$	↑ у 1000 разів
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , 10^{13}	$7,79 \pm 7,78$	N
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , 10^{13}	$7,01 \pm 3,96$	↑ у 100 разів
<i>Akkemansia muciniphila</i> , 10^9	$0,22 \pm 0,22$	N
Умовні патогени та патогени		
<i>Clostridium difficile</i> , 10^{10}	$4,44 \pm 4,44$	↑↑ (від 0)
<i>Klebsiella pneumonia</i> , 10^{13}	$4,00 \pm 4,00$	↑ у 3500 разів
<i>Klebsiella oxytoca</i> , 10^{14}	$24,00 \pm 19,95$	↑ у 3000 разів
<i>Escherichia coli enteropathog.</i> , 10^7	$4,00 \pm 3,99$	↑ у 1000 разів
<i>Enterococcus spp.</i> , 10^5	$0,60 \pm 0,16$	↓ у 1000 разів
<i>Shigella spp.</i> , 10^{10}	$50,00 \pm 49,99$	↑↑ (від 0)
<i>Proteus spp.</i> , 10^{11}	$200,20 \pm 199,98$	↑ у 1000 разів

Продовження табл. 6.1		
1	2	3
<i>Enterobacter spp./Citrobacter spp.</i> , 10^8	$2,01 \pm 1,99$	↑ у 100 разів
<i>Staphylococcus aureus</i> , 10^4	$0,37 \pm 0,08$	N
<i>Salmonella spp.</i> , 10^{14}	$1,00 \pm 1,00$	↑ у 1000 разів
<i>Candida spp.</i> , 10^4	$0,22 \pm 0,08$	N
<i>Clostridium perfringens</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>DNA H.pylori</i> ,	Не виявлено	N

Примітка: ↑/↓/ N – збільшення/зменшення/норма, ↑↑ - поява бактерій, що мають бути відсутні

Порівняння абсолютних значень параметрів метагеному мікробіому кишок у пацієнтів з ЦД2 та без нього не показало істотних відмінностей (табл. 6.2) через значні похибки, хоча можна відмітити, що у пацієнтів з ЦД2 у декілька разів були меншими кількість *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, тоді як вмісти *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Klebsiella oxytoca*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.* були збільшені у сотні тисяч разів (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Порівняльна характеристика мікробіому кишок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та без нього

Показник	ЦД2, n = 14	Без ЦД2, n = 7
1	2	3
Загальні показники енетротипу		
Загальна бактеріальна маса, 10^{14}	$1,40 \pm 0,94$	$1,17 \pm 0,74$
<i>Firmicuts</i> , % from bacterial DNA	$31,85 \pm 3,66$	$33,65 \pm 5,62$
<i>Bacteroidetes</i> , %	$51,00 \pm 4,40$	$49,50 \pm 5,88$
<i>Actinobacteria</i> , %	$8,33 \pm 3,76$	$5,37 \pm 1,02$
Інші групи, %	$12,45 \pm 1,77$	$11,47 \pm 1,56$
<i>Firmicuts/ Bacteroidetes (F/B ratio)</i>	$0,75 \pm 0,17$	$0,85 \pm 0,24$
<i>Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	$3216,13 \pm 2976,77$	$302,76 \pm 125,78$
Облігатні представники		
<i>Lactobacillus spp.</i> , 10^{10}	$300,60 \pm 213,34$	$285,71 \pm 285,71$
<i>Bifidobacterium spp.</i> , 10^8	$103,00 \pm 99,67$	$2144,86 \pm 1261,11$
<i>Escherichia coli</i> , 10^{10}	$400,30 \pm 305,46$	$3285,86 \pm 1782,33$
<i>Bacteroides fragilis group</i> , 10^{12}	$1201,80 \pm 726,91$	$572,71 \pm 368,52$
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , 10^{11}	$778,67 \pm 777,67$	$0,83 \pm 0,54$
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , 10^{11}	$700,80 \pm 395,65$	$429,29 \pm 428,45$
<i>Akkemansia muciniphila</i> , 10^9	$0,22 \pm 0,22$	$0,57 \pm 0,37$
Умовні патогени та патогени		

Продовження табл. 6.2		
1	2	3
<i>Clostridium difficile</i> , 10^{10}	4,44 ± 4,44	142,86 ± 142,86
<i>Klebsiella pneumonia</i> , 10^{13}	4,00 ± 4,00	128,57 ± 128,57
<i>Klebsiella oxytoca</i> , 10^{12}	2400,00 ± 1995,55	0,71 ± 0,71
<i>Escherichia coli enteropathog.</i> , 10^5	400,40 ± 399,36	0,50 ± 0,00
<i>Enterococcus spp.</i> , 10^5	0,60 ± 0,16	0,50 ± 0,27
<i>Shigella spp.</i> , 10^7	50000,0 ± 49999,99	0,002 ± 0,001
<i>Proteus spp.</i> , 10^7	2002000,01 ± 1999778,76	0,0021 ± 0,0010
<i>Enterobacter spp./Citrobacter spp.</i> , 10^6	200,80 ± 199,91	286,71 ± 285,55
<i>Staphylococcus aureus</i> , 10^4	0,37 ± 0,08	0,21 ± 0,10
<i>Salmonella spp.</i> , 10^{12}	100,00 ± 100,00	0,00 ± 0,00
<i>Candida spp.</i> , 10^4	0,22 ± 0,08	0,07 ± 0,07
<i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Clostridium</i> <i>perfringens</i> , <i>Fusobacterium</i> <i>nucleatum</i> , <i>Parvimonas micra</i> DNA <i>H.pylori</i> , 10^4	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00

Примітка: усі міжгрупові $p > 0,05$

На другому етапі ми оцінили склад мікробіоти кишок у пацієнтів з супутніми ГБУ ($n = 14$) та порівняли його з нормативними даними (табл. 6.3). Наявність супутніх ГБУ у пацієнтів з ЦД2 призвела до збільшення загальної бактерійної маси у 200 разів із збільшенням відсоткового вмісту ДНК *Bacteroidetes* на 10 %; відношення *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* перевищувало норму у 30 разів. З облігатних бактерій норму перевищували вміст *Escherichia coli* (у 10000 разів), *Bacteroides fragilis group* (у 1000 разів) та *Faecalibacterium prausnitzii* (у 500 разів), тоді як кількість інших облігатів відповідала нормі. Що стосується умовних патогенів та явних патогенів за умов супутніх ГБУ, то встановлена поява *Clostridium difficile*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* та *Candida spp.*, які мали би бути взагалі відсутні у нормі. Крім того, була у сотні тисяч разів підвищена кількість *Klebsiella pneumonia et oxytoca*, *Proteus spp.* У 200 разів були підвищеними вміст *Escherichia coli enteropathogenic* та відношення *Enterobacter spp./Citrobacter spp.* (табл. 6.3, рис. 6.1).

Таблиця 6.3 - Параметри мікробіому кишок у пацієнтів з ЦД2 та супутніми гепатобіліарними ураженнями та порівняння даних з нормою

Показник, одиниці	Результат	Відносно норми
1	2	3
Загальні показники ентеротипу		
Загальна бактеріальна маса, 10^{14}	2,43 ± 0,95	↑ у 200 p
<i>Firmicuts</i> , % from bacterial DNA	32,03 ± 3,08	N
<i>Bacteroidetes</i> , %	50,62 ± 3,54	↑ на 10%
<i>Actinobacteria</i> , %	7,25 ± 2,69	↓ на 3%
Інші групи, %	12,68 ± 1,34	↑ на 3%
<i>Firmicuts</i> / <i>Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	0,74 ± 0,13	↓ на 0,25
<i>Bacteroides fragilis</i> group/ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	3290,31 ± 2257,24	↑ у 30 p
Облігатні представники		
<i>Lactobacillus spp.</i> , 10^{15}	3,57±1,99	N
<i>Bifidobacterium spp.</i> , 10^{10}	3,60±2,25	N
<i>Escherichia coli</i> , 10^{12}	10,00±7,26	↑ у 10000 p
<i>Bacteroides fragilis</i> group, 10^{15}	10,01±5,37	↑ у 1000 p
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , 10^{11}	53,91±53,84	N
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , 10^{13}	5,01±2,92	↑ у 500 p
<i>Akkemansia muciniphila</i> , 10^9	0,31±0,21	N
Умовні патогени та патогени		
<i>Clostridium difficile</i> , 10^8	30,77±30,77	↑↑ (від 0)
<i>Clostridium perfringens</i> , 10^6	0±0	N
<i>Klebsiella pneumonia</i> , 10^{10}	28,57±28,57	↑у 1000000p
<i>Klebsiella oxytoca</i> , 10^{13}	1,71±1,43	↑ у 1000000 p
<i>Fusobacterium nucleatum</i> , 10^4	0±0	N
<i>Escherichia coli enteropathog.</i> , 10^5	28,61±28,57	↑ у 200 p
<i>Enterococcus spp.</i> , 10^8	0,64±0,16	N
<i>Shigella spp.</i> , 10^6	35714,29±35714,29	↑↑ (від 0)
<i>Proteus spp.</i> , 10^{10}	1,43±1,42	↑ 1000000 p
<i>Enterobacter spp./Citrobacter spp.</i>	286,43±194,02	↑ у 200 p
<i>Staphylococcus aureus</i> , 10^4	0,37±0,06	N
<i>Salmonella spp.</i> , 10^{13}	71,43±71,43	↑↑ (від 0)
<i>Candida spp.</i> , 10^4	0,23±0,07	↑↑ (від 0)
<i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Parvimonas micra</i> , DNA <i>H.pylori</i> , 10^4	0±0	N

Примітка: ↑/↓/ N – збільшення/зменшення/норма, ↑↑ - поява бактерій, що мають бути відсутні

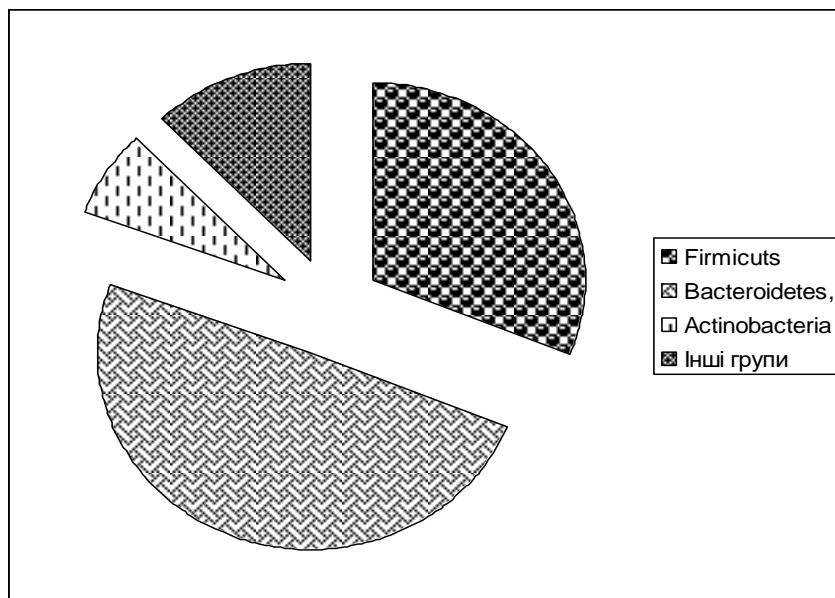


Рисунок 6.1 – Питома характеристика метагеному мікробіоти кишок у пацієнтів з ЦД2 та супутніми гепатобіліарними ураженнями

Порівняння мікробіому кишок у пацієнтів з супутніми ГБУ та в аналогічних пацієнтів з інтактними печінкою та жовчовивідною системою показав, що істотні відмінності стосувались лише значно збільшеного вмісту грибів *Candida spp.* за умов ГБУ, а за іншими бактеріями істотності не було досягнуто через значні похибки. Незважаючи на це, звертає увагу факт збільшення загальної бактеріальної маси та співвідношення бактерій *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii*. Серед облигатних представників за умов ГБУ на відміну від пацієнтів з інтактною гепатобілірною системою спостерігалось значне зростання кількості *Lactobacillus spp.* З умовно патогенних та патогенних представників збільшувався вміст *Klebsiella oxytoca*, *Shigella spp.* та *Proteus spp.* у сотні тисяч разів (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Порівняльна характеристика мікробіому кишок у пацієнтів з супутніми гепатобіліарними ураженнями та в аналогічних пацієнтів з інтактними печінкою та жовчовивідною системою

Показник, одиниці	ЦД2+ГБУ	ЦД2 з інтактною печінкою та ЖМ
1	2	3
Загальна бактеріальна маса, 10^{14}	$2,43 \pm 0,95$	$0,80 \pm 0,80$
<i>Firmicuts</i> , % from bacterial DNA	$32,03 \pm 3,08$	$35,71 \pm 6,59$
<i>Bacteroidetes</i> , %	$50,62 \pm 3,54$	$46,88 \pm 6,96$

Продовження табл. 6.4		
1	2	3
<i>Actinobacteria</i> , %	7,25 ± 2,69	5,95 ± 1,35
Інші групи, %	12,68 ± 1,34	11,46 ± 2,24
<i>Firmicuts/ Bacteroidetes (F/B ratio)</i>	0,74 ± 0,13	0,95 ± 0,32
<i>Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	3290,31 ± 2257,24	323,86 ± 174,42
<i>Lactobacillus spp.</i> , 10 ⁷	3575,73 ± 1990,36	0,005 ± 0,00
<i>Bifidobacterium spp.</i> , 10 ¹⁰	3,60 ± 2,25	24,02 ± 17,48
<i>Escherichia coli</i> , 10 ¹²	10,00 ± 7,26	26,00 ± 19,39
<i>Bacteroides fragilis group</i> , 10 ¹⁵	10,01 ± 5,37	4,01 ± 3,99
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , 10 ¹¹	53,91 ± 53,84	0,12 ± 0,07
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , 10 ¹³	5,01 ± 2,92	6,01 ± 5,99
<i>Akkemansia muciniphila</i> , 10 ⁹	0,31 ± 0,21	0,40 ± 0,40
<i>Clostridium difficile</i> , 10 ⁸	30,77 ± 30,77	2000,00 ± 1999,00
<i>Klebsiella pneumonia</i> , 10 ¹⁰	28,57 ± 28,57	1800,00 ± 1795,99
<i>Klebsiella oxytoca</i> , 10 ¹⁰	1714,28 ± 1435,15	1,00 ± 0,99
<i>Escherichia coli enteropathog.</i> , 10 ⁵	28,61 ± 28,57	0,05 ± 0,00
<i>Enterococcus spp.</i> , 10 ⁸	0,64 ± 0,16	0,30 ± 0,12
<i>Shigella spp.</i> , 10 ⁶	35714,29 ± 35714,29	0,002 ± 0,001
<i>Proteus spp.</i> , 10 ⁶	1430000,01 ± 1428462,25	0,002 ± 0,001
<i>Enterobacter spp./Citrobacter spp.</i> , 10 ⁶	286,43 ± 194,02	1,40 ± 1,40
<i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ⁴	0,37 ± 0,06	0,20 ± 0,12
<i>Salmonella spp.</i> , 10 ¹³	71,43 ± 71,43	0 ± 0
<i>Candida spp.</i> , 10 ⁴	0,23 ± 0,07*	0 ± 0*
<i>Clostridium perfringens</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>DNA H.pylori</i> , 10 ⁴	0 ± 0	0 ± 0

Примітка: * - p<0,05, усі решта p>0,05

Для того, щоб знівелювати ймовірний вплив ЦД2 на стан метагеному мікробіоти кишок, проведено порівняння відношення до норми стану у пацієнтів тільки з ЦД2 та за умов поєднання ЦД2 з ГБУ (табл. 6.5). Встановлено, що наявність супутніх ГБУ у пацієнтів з ЦД призводило до зростання загальної бактеріальної маси у 2 рази та зменшення виявлення переваги *Bacteroides fragilis group* над *Faecalibacterium prausnitzii*. Спостерігалось зростання кількості *Escherichia coli* у 100 разів та *Faecalibacterium prausnitzii* у 5 разів, тоді як підвищений вміст *Bacteroides fragilis group* не змінився, а кількість *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.*, навпаки, нормалізувалась. Тут слід звернути увагу на те, що у

пацієнтів з супутніми ГБУ ЦД2 був добре компенсованим з нормальним вмістом глюкози натще і ці пацієнти не потребували корекції медикаментозного антигіперглікемічного лікування. Крім того, за умов супутніх ГБУ порівняно з підгрупою з ЦД2 реєструвалась у збільшення *Klebsiella spp.* та *Proteus spp.* у сотні разів та вмісту *Escherichia coli enteropathogenic* і відношення *Enterobacter spp./Citrobacter spp.* у 2-5 разів (табл. 6.5).

Таблиця 6.5 – порівняння стану мікробіому кишок відносно норми у пацієнтів з ізольованим ЦД2 та поєднаним перебігом ЦД2 та ГБУ

Показник, одиниці	ЦД2	ЦД2+ГБУ	Дельта
1	2	3	4
Загальні показники енетротипу			
Загальна бактеріальна маса, 10^{14}	↑ у 100 р	↑ у 200 р	↑ у 2 р
<i>Firmicuts</i> , % from bacterial DNA	N	N	0
<i>Bacteroidetes</i> , %	↑ на 10 %	↑ на 10%	0
<i>Actinobacteria</i> , %	↓ на 1-2 %	↓ на 3%	0
Інші групи, %	↑ на 2-4 %	↑ на 3%	0
<i>Firmicuts/ Bacteroidetes (F/B ratio)</i>	↓ на 0,2	↓ на 0,25	0
<i>Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	↑ у 3000 р	↑ у 30 р	↓ у 100 р
Облігатні представники			
<i>Lactobacillus spp.</i> , 10^{12}	↑ у 100 р	N	норм
<i>Bifidobacterium spp.</i> , 10^{10}	↓ у 10 р	N	норм
<i>Escherichia coli</i> , 10^{12}	↑ у 100 р	↑ у 10000 р	↑ у 100 р
<i>Bacteroides fragilis group</i> , 10^{15}	↑ у 1000 р	↑ у 1000 р	0
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , 10^{11}	N	N	0
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , 10^{13}	↑ у 100 р	↑ у 500 р	↑ у 5 р
<i>Akkemansia muciniphila</i> , 10^9	N	N	0
Умовні патогени та патогени			
<i>Clostridium difficile</i> , 10^8	↑↑ (від 0)	↑↑ (від 0)	0
<i>Clostridium perfringens</i> , 10^6	N	N	0
<i>Klebsiella pneumonia</i> , 10^{10}	↑ у 3500 р	↑ у 1000000 р	↑ у 300 р
<i>Klebsiella oxytoca</i> , 10^{10}	↑ у 3000 р	↑ у 1000000 р	↑ у 300 р
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ,	↑ у 1000 р	N	норм
<i>Escherichia coli enteropathog.</i> , 10^5	↑ у 1000 р	↑ у 200 р	↓ у 5 р
<i>Enterococcus spp.</i> , 10^8	↓ у 1000 р	N	норм
<i>Shigella spp.</i> , 10^6	↑↑ (від 0)	↑↑ (від 0)	0
<i>Proteus spp.</i> , 10^6	↑ у 1000 р	↑ 1000000 р	↑ у 1000 р
<i>Enterobacter spp./Citrobacter spp.</i> , 10^6	↑ у 100 р	↑ у 200 р	↑ у 2 р
<i>Staphylococcus aureus</i> , 10^4	N	N	
<i>Salmonella spp.</i> , 10^{13}	↑↑ (від 0)	↑↑ (від 0)	0

Продовження табл. 6.5			
1	2	3	4
<i>Parvimonas micra</i>	N	N	0
<i>Candida spp.</i> , 10 ⁴	↑↑ (від 0)	↑↑ (від 0)	0
<i>Candida albicans</i> , 10 ⁴	N	N	0
<i>Candida glabrata</i> , 10 ⁴	N	N	0
<i>Candida krusei</i> , 10 ⁴	N	N	0
DNA <i>H.pylori</i> , 10 ⁴	N	N	0

У пацієнтів основної групи з ЦД2 та супутніми ГБУ проведено кореляційний аналіз параметрів метагеному мікробіоти кишок (табл. 6.3). Серед міжбактерійних зв'язків, питома вага відносного вмісту ДНК інших груп енетротипу (крім *Firmicuts*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*) обернено корелювала з кількістю *Klebsiella oxytoca* та *Escherichia coli enteropathogenic* ($r = -0,61$; $r = -0,57$; обидва $p < 0,05$), відношення *Firmicuts/Bacteroidetes* – з *Proteus spp.* ($r = 0,78$; $p < 0,05$), *Bifidobacterium spp.* – з *Escherichia coli enteropathogenic* ($r = 0,84$; $p < 0,01$), а вміст *Bacteroides fragilis group* – з *Faecalibacterium prausnitzii* ($r = 0,95$; $p < 0,01$) (табл. 6.6).

Таблиця 6.6 – Істотні кореляційні зв'язки параметрів мікробіоти кишок у пацієнтів з ЦД2 та супутніми гепатобіліарними ураженнями

Складова	Складова	t	r	p
Міжбактерійні				
Інші групи енетротипу, %	<i>Klebsiella oxytoca</i>	-2,21	-0,61	<0,05
	<i>Escherichia coli enteropathog.</i>	-2,04	-0,57	<0,05
<i>Firmicuts/Bacteroidetes</i>	<i>Proteus spp.</i>	2,55	0,78	<0,05
<i>Bifidobacterium spp.</i>	<i>Escherichia coli enteropathog.</i>	4,06	0,84	<0,01
<i>Bacteroides fragilis group</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5,83	0,95	<0,01
З клінічно-лабораторними показниками				
Інші групи енетротипу, %	ІМТ	2,31	0,62	<0,05
	Глікований гемоглобін	2,61	0,90	<0,05
<i>Bacteroides fragilis group/ Faecalibacterium prausnitzii</i>	Креатинін крові	2,06	0,90	<0,05
<i>Bacteroides fragilis group</i>	Сечова к-та	2,61	0,95	<0,05
	КА	2,98	0,87	<0,05
	ТГ	2,68	0,87	<0,05
	САТ	4,32	0,86	<0,01
	ДАТ	3,48	0,78	<0,01

Натомість більший клінічний інтерес мають істотні кореляції параметрів метагеному мікробіоти кишок у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД2 та ГБУ з певними клінічними та лабораторними показниками. Так, за проведеним кореляційним аналізом, зростання відносного вмісту ДНК інших груп енетротипу (крім *Firmicuts*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*) було паралельним ІМТ ($r = 0,62$; $p < 0,05$) (рис. 6.2) та глікованому гемоглобіну ($r = 0,90$; $p < 0,05$) (рис 6.3), тобто, їхнє збільшення відбувалось по мірі наростання ожиріння та погіршення контролю за цукровим діабетом.

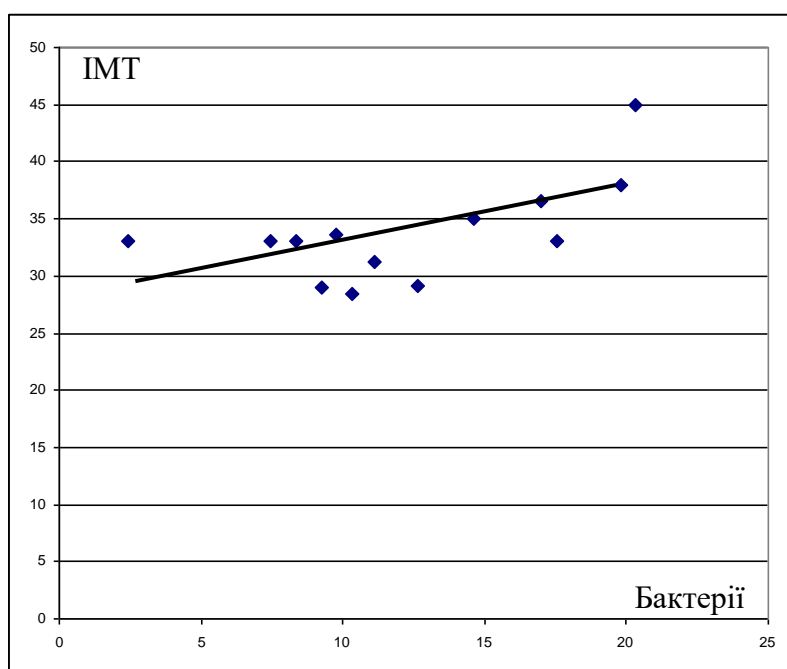


Рисунок 6.2 – Кореляційні зв'язки вмісту бактерій іншого типу (крім *Firmicuts*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*) та індексу маси тіла

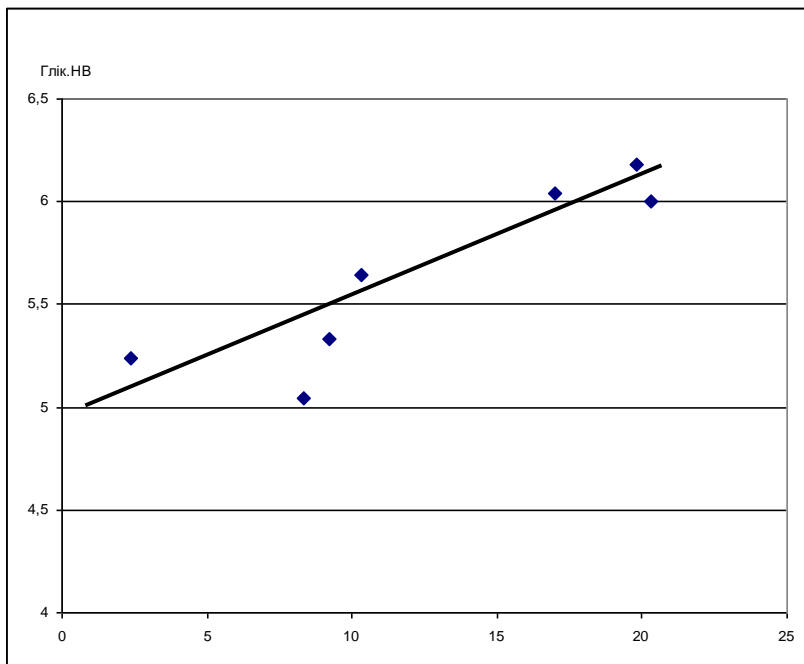


Рисунок 6.3 – Кореляційні зв'язки вмісту бактерій іншого типу (крім *Firmicuts*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*) та глікованого гемоглобіну

Відношення *Bacteroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii* було прямо пропорційним показнику ендогенної інтоксикації - креатиніну крові ($r = 0,90$; $p < 0,05$). Найбільше істотних кореляцій виявлено у *Bacteroides fragilis group*, кількість яких була прямо пропорційною коефіцієнту атерогенності Клімова А.М. ($r = 0,87$; $p < 0,05$) та кількості тригліцеридів крові ($r = 0,87$; $p < 0,05$), вмісту сечової кислоти ($r = 0,95$; $p < 0,05$), систолічному ($r = 0,86$; $p < 0,01$) та діастолічному ($r = 0,78$; $p < 0,05$) артеріальним тискам.

Тобто, у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД2 та ГБУ за умов збільшення маси тіла та погіршення контролю за перебігом ЦД2 зростав відносний вміст ДНК інших груп енетротипу (крім *Firmicuts*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*); а збільшення ендогенної інтоксикації, погіршення ліпідного метаболізму та артеріальна гіпертензія супроводжувались збільшенням *Bacteroides fragilis group* та їх відношення до *Faecalibacterium prausnitzii*. Це відкриває шляхи до нормалізації цих патофізіологічних та клінічних процесів.

Висновки до розділу 6:

Порівняння абсолютних значень параметрів метагеному мікробіому кишок у пацієнтів з ЦД2 та без нього не показало істотних відмінностей, хоча у пацієнтів з ЦД2 була зменшена кількість *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, тоді як вмісти *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Klebsiella oxytoca*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.* були збільшені.

Наявність супутніх ГБУ у пацієнтів з ЦД2 призвела до збільшення загальної бактерійної маси у 200 разів із збільшенням відсоткового вмісту *Bacteroidetes* на 10 %; відношення *Bacteroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii* перевищувало норму у 30 разів. З облігатних бактерій норму перевищували вміст *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis group* та *Faecalibacterium prausnitzii*.

Також супутні ГБУ супроводжувались появою відсутніх у нормі *Clostridium difficile*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* та *Candida spp.* та підвищенням кількості *Klebsiella spp.* та *Proteus spp.* Порівняння мікробіому кишок у пацієнтів з супутніми ГБУ та в аналогічних пацієнтів з інтактними печінкою та жовчовивідною системою показав, що істотні відмінності стосувались лише значно збільшеного вмісту грибів *Candida spp.* за умов ГБУ. Крім того, спостерігалось зростання кількості *Escherichia coli* у 100 разів та *Faecalibacterium prausnitzii* у 5 разів, *Klebsiella spp.* та *Proteus spp.* у сотні разів.

За кореляційним аналізом, у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД2 та ГБУ за умов збільшення маси тіла та погіршення контролю за перебігом ЦД2 зростав відносний вміст ДНК інших груп енетротипу (крім *Firmicuts*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*); а збільшення ендогенної інтоксикації, погіршення ліпідного метаболізму та артеріальна гіпертензія супроводжувались збільшенням *Bacteroides fragilis group* та їх відношення до *Faecalibacterium prausnitzii*. Це відкриває шляхи до нормалізації цих патофізіологічних та клінічних процесів.

Результати розділу оприлюднені у наступних публікаціях:

1. Боровець МО, Урбанович АМ. Мікробіота та ендокринно-метаболічні захворювання. Діабет Ожиріння Метаболічний синдром. 2020;(1):28-34 [6]

2. Комариця ОЙ, Радченко ОМ, Москва ХА, Боровець МО. Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19(6):419-423. DOI: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309 [9]

Розділ 7 ОПТИМІЗАЦІЯ СТРАТЕГІЇ ВЕДЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНИХ УРАЖЕНЬ ЗА УМОВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Стратегія лікування коморбідних пацієнтів з поєднанням ЦД2 та ГБУ остаточно не встановлена [62], вона має враховувати як засади ведення ЦД2 [26], так і враховувати стан органів гепатобіліарної зони [52, 93] та ожиріння [187] і кардіоваскулярної патології за її наявності; бути комплексним та індивідуалізованим [44].

7.1. Обґрунтування модифікованого комплексного індивідуалізованого лікування з врахуванням отриманих даних

Враховуючи те, що у 92,56% пацієнтів з ЦД2 виявлені зміни печінки, а у 73,45% зміни ЖМ, можемо стверджувати, що корекція медикаментозного лікування з врахуванням ГБУ має проводитись усім пацієнтам з ЦД2 без винятку.

Найчастішою патологією була МАСХП, тому рекомендовані для її лікування засоби, що зменшують інсулінорезистентність [52, 93], завжди використовуються пацієнтами з ЦД2. Можна сказати, що ефективний суворий глікемічний контроль є спільним кроком у лікуванні ЦД2 та МАСХП. З цією метою запропоновані бігуаніди та тiazолідиндіони [52, 93], агоністи рецептору глюкагон-подібного пептиду-1 [26, 78], інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 [26], інгібітори дипептидил-пептидази-4, інсулін тощо. Однак деякі джерела відмічають, що лікування агоністами рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 у великих дозах асоційовані з появою чи прогресуванням біліарних хвороб (зокрема, холелітазу), особливо за умов тривалого прийому та використання препарату для зменшення маси тіла [78], тому за умов виявлення біліарного сладжу, згущення жовчі та холелітазу слід обрати інші групи (табл. 7.1).

Таблиця 7.1 - Обґрунтування показань та протипоказань для призначення медикаментозного лікування пацієнтам з поєднанням ЦД2 та гепатобілярних уражень

Напрямок	Група препаратів	Додаткові показання	Обмеження
1	2	3	4
Корекція вуглеводного метаболізму	Бігуаніди	МАСХП, нормалізація трансаміназ, інсулінорезистентність, ожиріння	НН важкого ступеня, виражена печінкова недостатність, алкоголізм
	Тіазолідиндіони	МАСХП, інсулінорезистентність	Виражене ожиріння, значна серцева недостатність, набряковий синдром, виражена печінкова недостатність (↑ трансаміназ), анемічний синдром; ↑ остеопороз; піоглітазон не бажано з фібратом геміфіброзілом
	Агоністи рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 (ліраглутид)	МАСХП, кардіоваскулярні та нефрологічні зміни, АГ, дисмікробіоз, ожиріння, обструктивне апное сну, брадикардія	Біліарний сладж, холелітіаз, холецистит, збільшений ЖМ. Виражена печінкова недостатність, НН важкого ступеня. Тахікардія
	Інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру-2 (дапагліфлозин)	МАСХП; біліарний сладж, холелітіаз, ↑ сечової кислоти, кардіоваскулярні та нефрологічні зміни, АГ, ожиріння	ШКФ <25 мл/хв. Обережно за умов артеріальної гіпотонії, уrogenітальних інфекцій, для дапагліфлозину - непереносимість лактози
Корекція ліпідного метаболізму	Фібрати	МАСХП, гіперТГ, гіперХС, ↑ сечової кислоти	Біліарний сладж, холелітіаз, холецистит, збільшений ЖМ. Потенціюють гіпоглікемії. Важкі печінкова недостатність та НН.

			Фібрат геміфіброзил не бажано з піоглітазоном. Не комбінувати з статином
	Урсодезоксихолева кислота	МАСХП, біліарний сладж, холелітіаз, ↑ ЖМ, дисмікробіоз; діабетична кардіопатія	Непрохідність жовчних протоків, не одночасно з секвестрантами жовчних кислот
	Статини	ГіперХС, ↑ синдрому запалення, високий кардіоваскулярний ризик, кардіопатія	Збільшення трансаміназ, холестаза (↑ лужної фосфатази). Важка печінка та НН. Виражені міопія, гіпотиреоз, алкоголізм. Не комбінувати з фібратом. Непереносимість лактози
	Секвестранти жирних кислот	МАСХП, гіперХС	Обструкція жовчних шляхів. Не одночасно з урсодезоксихолевою кислотою. Закрепи. Дефіцити вітамінів А, D, К
	Омега-3 жирні кислоти	МАСХП, гіперХС, гіперТГ, високий кардіоваскулярний ризик, кардіопатія, АГ, когнітивні порушення	Важка печінка та НН, загострення холециститу та панкреатиту
Корекція дисбіозу кишок	Пробіотики	МАСХП, біліарний сладж, холелітіаз, ↑ ЖМ, діарея	Не приймати за умов наявності венозного катетеру, онкологія, імуносупресія. Непереносимість лактози, фруктози, галактози
	Пребіотики	МАСХП, біліарний сладж, холелітіаз, ↑ ЖМ, діарея	↑ шлункової кислотності, непереносимість лактози, фруктози, галактози

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, НН - ниркова недостатність, гіперХС – гіперхолестеринемія, гіперТГ – гіпертригліцеридемія, ↑ - збільшення

Важливим напрямком терапії є нормалізація ліпідного метаболізму, оскільки поєднання ЦД2 з БВУ посилювало прояви дисліпідемій (розділ 4), передусім ТГ, ТГ/ЛПВЩ, ХС-ЛПнеВЩ. З цією метою запропоновані фібрати, статини, урсодезоксихолева кислота, секвестранти жовчних кислот, омега-3 жирні кислоти. Додатковими показаннями для цієї групи засобів крім МАСХП є гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, високий кардіоваскулярний ризик та діабетична кардіопатія. Однак засоби цього напрямку потребують визначення стану ЖМ та врахування його під час призначення. Обмеження включають біліарний сладж, холелітіаз, холецистит, збільшений ЖМ, високий ризик гіпоглікемії; важку печінкову чи ниркову недостатність, не бажано комбінувати засоби цього напрямку між собою (табл. 7.1).

Ми виявили основні ланки цитокинового дисбалансу для пацієнтів з ЦД2 та ГБУ, до яких відносились значне збільшення лептину, помірні збільшення ІЛ2 та ТНФа і незначне зменшення селектину (розділ 5). Цитокиновий дисбаланс є наслідком основних патогенетичних механізмів, який потенціює подальші зміни та підтримує каскад внутрішньоклітинних та позаклітинних змін. Зменшення лептину відбудеться за умов зменшення маси тіла, тому скерованість на нормалізацію маси тіла та зменшення ІМТ має бути постійним та обов'язковим.

Провідне значення при цьому мають оптимізація харчування зі зменшенням калорійності, системне збільшення фізичного навантаження, активізація способу життя та зменшення статичного навантаження, нормалізація режиму дня та сну. Зменшення прозапальних цитокінів відбудеться внаслідок нормалізації вуглеводного метаболізму та покращення кишкової мікрофлори зі зменшенням маси тіла. Незначне зменшення селектину також не вимагає окремого лікування, оскільки є взаємопов'язаним з іншими цитокінами (що підтвердили виявлені нами міжкореляційні зв'язки) та нормалізується за умов покращення метаболізму.

Враховуючи виявлені нами зміни мікробіоти, описані у розділі 6 (наявність супутніх ГБУ у пацієнтів з ЦД2 призвела до збільшення загальної бактерійної маси у 200 разів із збільшенням вмісту *Bacteroidetes* на 10% та відношення *Bacteroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii*; збільшення кількості облигатних штамів *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis group* та *Faecalibacterium prausnitzii*, появою

відсутніх у нормі *Clostridium difficile*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* та *Candida spp.* та підвищенням кількості *Klebsiella spp.* та *Proteus spp.*), для пацієнтів з поєднанням ЦД2 та ГБУ показані засоби нормалізації дисбіозу. Перш за все, препаратами вибору є пробіотики, що містять *Bacillus clausii* (Ентерожерміна), *Saccharomyces boulardii CNCM I-745* (Ентерол 250), молочнокислі *Lactobacillus acidophilus (LA-5)* і *Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)* (Лінекс). Ці пробіотики є частиною нормальної кишкової мікрофлори людини, мають антагоністичну активність проти грампозитивних *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium*, а також проти *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а також *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*; *Enterovirus*, *Rotavirus*.

Таким чином, медикаментозне лікування поєданого перебігу ЦД2 та ГБУ можна підсумувати наступним чином: 1) постійний суворий глікемічний контроль із застосуванням рекомендованих комбінацій засобів чи монотерапії з обережністю для агоністів рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 у випадках біліарного сладжу і холелітазу; 2) постійно для корекції ліпідного дисметаболізму урсодезоксихолева кислота тривалістю 6 міс. чередувати з фібратом (за умов відсутності змін ЖМ), омега-3 ЖК, секвестрантом жовчних кислот тривалістю по 2 міс.; 3) пробіотик курсами по 2 міс. з перервами.

7.2. Аналіз ефективності модифікованого лікування

Запропонований модифікований індивідуалізований медикаментозний комплекс лікування розрахований на тривале застосування, тому оцінка його ефективності, яка проведена через $11,5 \pm 2,4$ днів, може вважатись попередньою. До початку лікування рівень НbA1c становив $9,17 \pm 0,39$ %, ІМТ $31,44 \pm 1,29$ кг/м². Пацієнти мали скарги на сухість в роті і спрагу (73 %), затерпання та замерзання пальців кінцівок (73 %), часте сечовиділення (63 %), болі в ногах (53 %),

погіршення зору (53 %), судоми в литкових м'язах (24 %), болі чи важкості у правому підребір'ї (4 %), закрепи (3 %).

Під час лікування пацієнтів відкореговано дози та найменування гіпоглікемічних засобів, до комплексу лікування додатково включені гіполіпідемічні препарати та пробіотики. Проведено навчання пацієнтів засадам раціонального харчування, фізичної активності та режиму дня із наданням пам'ятки «Основні рекомендації правильного харчування при ЦД2». Після проведеного лікування ІМТ практично не змінився ($30,86 \pm 2,16$ кг/м²; $p > 0,05$), що можна пояснити коротким терміном спостереження, хоча відмічалось збільшення прихильності пацієнтів до контролю кількості та якості продуктів та підрахунку хлібних одиниць.

Застосування запропонованого модифікованого індивідуалізованого медикаментозного комплексу лікування ЦД2 та ГБУ призвело до досягнення субкомпенсації ЦД2 (глікемія натще 6,1-6,5 ммоль/л, постпрандіальна глікемія 8,1-9,0 ммоль/л, глікемія перед сном 7,1-7,5 ммоль/л). Це супроводжувалось зменшенням презентації типових діабетичних скарг, зокрема, покращилась чутливість дистальних відділів кінцівок зі зменшенням м'язевих болів та затерпання, мерзлякуватості у ногах (50 %), зменшилась частота сечопускань (49 %). Скарги, що могли би свідчити про зміни травної системи (болі чи важкість у правому підребір'ї, закрепи, проноси, нудота, здуття живота) були повністю усунені.

Стандартизована оцінка за Наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 (Цукровий діабет 2 типу. Уніфікований клінічний протокол) показала, що ефективність запропонованого модифікованого індивідуалізованого медикаментозного комплексу лікування ЦД2 та ГБУ може бути оцінені як $2,21 \pm 0,10$ (1 - одужання, 2 - покращення, 3 – погіршення, 4 – без змін, 5- летальний наслідок).

Пацієнтам рекомендовано продовжити дотримуватись раціонального харчування, фізичної активності та режиму дня, постійно приймати модифікований індивідуалізований медикаментозний комплекс лікування з щоденним контролем глікемії та артеріального тиску, щоквартальним контролем HbA1c, що півроку трансаміназ, ліпідного профілю та ЕКГ за умов високого кардіоваскулярного ризику; сонографії органів травної системи.

Висновки до розділу 7:

Постійне та обов'язкове ведення скеровано на нормалізацію маси тіла чи хоча би зменшення ІМТ (оптимізація харчування зі зменшенням калорійності, системне збільшення фізичного навантаження, активізація способу життя та зменшення статичного навантаження, нормалізація режиму дня та сну).

Модифіковане індивідуалізоване медикаментозне лікування поєданого перебігу ЦД2 та ГБУ: 1) постійний суворий глікемічний контроль із застосуванням рекомендованих комбінацій засобів чи монотерапії з обережністю для агоністів рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 у випадках біліарного сладжу і холелітіазу; 2) постійна корекція ліпідного дисметаболізму: урсодезоксихолева кислота тривалістю 6 міс. чередувати з фібратом (за умов відсутності змін ЖМ), омега-3 ЖК та секвестрантом жовчних кислот тривалістю по 2 міс.; 3) курсові застосування пробіотика курсами по 2 міс. з перервами.

Застосування запропонованого модифікованого індивідуалізованого медикаментозного комплексу лікування ЦД2 та ГБУ призвело до досягнення субкомпенсації ЦД2, зменшення діабетичних та зникнення диспепсичних скарг, що супроводжувалось покращенням стану.

Результати розділу оприлюднені у наступних публікаціях:

1. Радченко ОМ, Урбанович АМ, Комариця ОЙ, Сяська Л.В., Боровець М.О. Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного генезу. Ендокринологія. 2023;28(4): 327-334. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-4.327> [10]

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Основною тенденцією сучасного популяційного здоров'я є зростання захворюваності на ЦД2 - хвороби обміну речовин зі стійкою гіперглікемією, інсулінорезистентністю та дефектом секреції інсуліну, що набула особливої гостроти в Україні після пандемії ковіду в умовах нестабільних соціо-економічних, політичних та військових обставин. Згідно з даними 10-го Діабетичного Атласу, в Україні нараховано 2 млн 325 тис. дорослих осіб із ЦД2, причому кількість пацієнтів подвоїлась за останні 10 років [133].

Найбільш вагоме значення ЦД2 полягає у тому, що він викликає низку ускладнень, виникнення та розвиток яких часто і зумовлюють поганий прогноз та високий ризик передчасної смертності пацієнтів. Зокрема, ЦД2 викликає ангіопатію та васкулопатію [96], нейропатію [196], нефропатію [122], кардіопатію [221], тривогу та депресію [67, 28], важкі затяжні інфекції [83, 176]. Крім того, ЦД2, ожиріння і метаболічний синдром супроводжуються появою та/або прогресуванням уражень печінки, жовчного міхура та жовчевивідної системи [160, 38]. Типовими ураженнями гепатобіліарної системи серед пацієнтів з ЦД2 вважаються асоційована з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки (МАСХП) [54], стеатогепатит [73], дискінезії ЖМ [208], холелітіаз [131] тощо, однак їх поширеність серед пацієнтів з ЦД2 української популяції точно не встановлена.

Механізми розвитку та прогресування ГБУ за умов ЦД2 остаточно не окреслені. На думку науковців, вони є багатофакторними. Зокрема, визнається роль генетичних місенс-мутацій, тривалого млявого запалення, ендогенної інтоксикації, імунного запалення, окисного стресу, інсулінорезистентності, змін проникності кишкової стінки та судин, нейропатія та порушення іннервації гладеньких м'язів судин та жовчних протоків тощо [46, 79, 116, 173]. Однак провідними механізмами можна вважати ліпідний дистрес та ліпотоксичність [100], цитокінетичний дисбаланс [192] та зміни кишкової мікробіоти [191, 175], які, власне, і запускають та підтримують усі названі вище патогенетичні ланки.

Роль та значення цих провідних механізмів розвитку та прогресування ГБУ за умов ЦД2 описані недостатньо. Зараз накопичується фактичний матеріал зі змін та впливу окремих цитокінів та адипоцитокінів, застосування новітнього методу секвенування (*NGS*) для геномного аналізу мікробіоти кишок за умов поєднання ЦД2 та ГБУ, що дозволились відкрити нові перспективи для індивідуалізації та корекції стратегії та тактики лікування поєднаної коморбідної патології. Такі невирішені питання зумовлюють доцільність та актуальність нашого дослідження.

Метою дослідження стало дослідження стану гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД2 та визначення ролі провідних патогенетичних механізмів їх прогресування для вдосконалення діагностики та лікування. Для цього була поставлена низка завдань.

1. Вивчити поширеність патології гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД2 та визначити клінічні особливості стану печінки та жовчного міхура в осіб із ЦД2.
2. Встановити зв'язок розладів гепатобіліарної системи з порушеннями ліпідного метаболізму серед пацієнтів з ЦД2.
3. Дослідити роль дисбалансу цитокінів (лептин, резистин, селектин, інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин-альфа) як патогенетичної ланки розвитку уражень гепатобіліарної системи та ЦД2.
4. Оцінити стан мікробіоти кишківника за геномним аналізом за умов наявності чи відсутності ЦД2.
5. Вдосконалити підходи до лікування уражень гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД2.

Дисертаційне дуальне ретроспективно-проспективне дослідження виконувалась із 2021 по 2024 рік на кафедрі внутрішньої медицини №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького. Застосовувались методи дослідження: антропометричні, клінічні, стандартні інструментальні та лабораторні біохімічні, імуноферментні (лептин, резистин, селектин, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин альфа, інсулін, С-пептид), геномні (мікробіота кишок), аналітичні (обґрунтування стратегії та тактики лікування), розрахункові (індекси та відношення), статистичні.

Під час проведення дослідження передбачені заходи по забезпеченню безпеки здоров'я людини, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до

принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. Проведена ретроспективна діагностика гепатобіліарних уражень у 220 пацієнтів з ЦД2. До проспективного етапу залучено 120 пацієнтів, поділених на основну групу (ОГ) та групи порівняння (ГП) і контролю (ГК). Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №2 ЛНМУ «Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки» (2022-2025; № держреєстрації 0122U00016), де дисертантка була співвиконавицею.

Першим завданням нашого дослідження було вивчення поширеності уражень гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД2 та визначення клінічних особливостей стану печінки та жовчного міхура в осіб із ЦД2.

Проведений ретроспективний аналіз обстежень 220 пацієнтів з ЦД2 у стадії декомпенсації показав, що загалом зміни печінки виявлені у 92,56 %, а зміни ЖМ – у 73,45 %, тоді як інтактний стан цих органів визначався істотно рідше (7,44 % та 26,55 %, обидва $p < 0,05$). Тобто, ГБУ були наявні практично в усіх пацієнтів з ЦД2 (92,56 %). Наші дані перевищують описану в літературі поширеність, згідно якій частота стеатозу коливалась в межах 63-65 % [54, 38]. Ймовірно, це можна пояснити тим, що у нашому дослідженні пацієнти з ЦД2 мали і ожиріння (ІМТ у них становив $31,44 \pm 1,29$ кг/м²), а за умов поєднання ЦД2 та ожиріння частота МАСХП досягає 100 % [33].

У проаналізованих нами пацієнтів провідними змінами печінки були посилення ехогенності (92,56 %) та гепатомегалія ≥ 170 мм (44,89 %), рідко діагностувались вірусні гепатити (1,58 %) та гемангіома (0,46 %). Тобто, найчастіше виявлялись класичні сонографічні ознаки МАСХП [60, 55] з чіткою візуалізацією нерозширених судин та внутрішньопечінкових жовчних протоків та діаметром ворітної вени до 10 мм.

Визначення характеру клінічних проявів уражень печінки показало, що незважаючи на наявність таких уражень у переважної більшості пацієнтів, вони не звертали особливої уваги на їх стан. Так, тільки 4 % відмічали наявність болі чи важкості у правому підребір'ї, 3 % закрепи. Це відповідає даним літератури про те,

що клініка МАСХП є малосимптомною [206]. Практично у всіх пацієнтів з ЦД2 виявлено посилення ехогенності (92,56 %), середнє значення якої становило $1,92 \pm 0,10$ ум. од. Ехогенність печінки прямо істотно корелювала з вертикальним розміром ($r = 0,39$; $p < 0,01$), розміром лівої частки ($r = 0,69$; $p < 0,001$) та діаметром ворітної вени ($r = 0,56$; $p < 0,01$). У 7,44 % пацієнтів ехогенність була звичайною, у 18,14 % дещо підвищеною, у 53,49 % помірно та у 20,93 % - значно підвищеною.

Тобто, сонографічні характеристики стану печінки у пацієнтів з ЦД2 свідчать, що супутня МАСХП є типовою супутньою патологією, оскільки її критерії відповідають описаним у фундаментальних керівництвах [55]: неоднорідність паренхіми внаслідок згасання звуку з підвищенням щільності порівняно з правою ниркою та помірне збільшення розмірів печінки. Це відповідає даним літератури про те, що найбільш тісно патогенетично пов'язаною з ЦД2 виявилась метаболічно асоційована стеатотична (жирова, неалкогольна) хвороба печінки [26, 38, 146].

Майже у половини проаналізованих пацієнтів (44,89 %) виявлялась гепатомегалія ≥ 170 мм ($177,42 \pm 0,99$ мм). Типово гепатомегалія не є притаманною для МАСХП, однак у цьому випадку пацієнти мають поєднання з ЦД2 та ожирінням, що укупі і може зумовлювати таку частоту гепатомегалії. За нашими даними, пацієнти з гепатомегалією були молодшими ($p = 0,06$), 54,43 % становили чоловіки та 45,57 % жінки; у них були істотно більшими ІМТ (33,03 проти 29,93 $\text{кг}/\text{м}^2$; $p < 0,05$, що, ймовірно, і частково зумовило таке збільшення органу), розмір лівої частки та ворітної вени (70,96 проти 55,70 мм; 11,03 проти 9,06 мм; обидва $p < 0,05$), ехогенність печінки (2,15 проти 1,23; $p < 0,05$).

Також ми оцінили вікові особливості стану печінки у пацієнтів з ЦД2 і встановили, що по мірі зростання віку пацієнтів з ЦД2 збільшувалась частка жінок, зменшувались ріст та маса пацієнтів, однак ІМТ залишався незмінним на рівні ожиріння I ст., як і рівень HbA1c. Розміри печінки та діаметр ворітної вени з віком пацієнтів зменшувались, тоді як ехогенність печінки дещо зростала. За даними літератури, стеатогепатит діагностували частіше серед жінок, переважно у середньому та старшому віці, хоча може розвиватись у всіх вікових групах [206]. У науковій літературі зараз активно вивчаються клітинні основи старіння печінки, у

чому за умов ЦД2 активну участь приймають сертуїни – регулятори вуглеводного та ліпідного метаболізму [200].

Цілком зрозуміло, що структурні зміни печінки призводили і до функціональних змін. Ми виявили, що пацієнти з підвищеною ехогенністю печінки мали істотно вищі рівні трансаміназ, які, проте, не досягали рівня стеатогепатитів (АЛТ $51,75 \pm 2,39$ проти $28,12 \pm 3,20$ Од/л; АСТ $47,40 \pm 3,19$ Од/л проти $21,30 \pm 2,80$ Од/л; обидва $p < 0,05$). Причому активність АЛТ перевищувала активність АСТ, що є типовим для стеатотичної хвороби печінки; а зростання рівня трансаміназ може слугувати надійним маркером прогресування МАСХП за умов ЦД2. За даними літератури, для МАСХП притаманне помірне підвищення рівня АЛТ і АСТ (у 2–3 рази більше за норму) у поєднанні з незначним підвищенням рівня лужної фосфатази [148], що і спостерігалось у наших пацієнтів.

За проведеним ретроспективним аналізом, ЖМ був оперативно видалений у 3,42%, у решти діагностовані біліарний сладж (34,51 %), ущільнення стінки ЖМ (30,97 %), холелітіаз (28,39 %), деформації тіла та шийки ЖМ (16,81 %), потовщення стінки ЖМ (10,62 %), хронічний холецистит (3,54 %), поліпоз ЖМ (0,88 %). Тобто, найчастішими змінами у ЖМ були біліарний сладж, холелітіаз та ущільнення стінки як наслідок перенесених холециститів.

Біліарний сладж визначається як перенасичення жовчі холестерином, пігментами і солями кальцію, що є по суті потенційно оберненою початковою стадією холелітіазу [180, 172]. За нашими даними, поширеність холелітіазу також була вищою серед пацієнтів з ЦД2, ніж у популяції (28,39 %). За даними мета-аналізу 2024 р. «*Global Epidemiology of Gallstones in the 21st Century*», у середньому вона становить біля 6 %, більша у жінок, ніж у чоловіків, зростає з віком; вища у Південній Америці, ніж в Азії; вища у країнах середнього рівня, ніж у високорозвинених; однак по наявності ЦД2 та ожиріння пацієнти не були зрівняні [197]. Тому можна думати, що таке збільшення частоти холелітіазу, що виявлено нами зумовлено поєднанням ЦД2, ожиріння, метаболічного синдрому, МАСХП, при цьому кожна названа патологія окремо є визнаним фактором ризику холелітіазу.

За нашими даними, розміри ЖМ за умов ЦД2 перевищували аналогічні у групі контролю без порушень вуглеводного метаболізму, однак різниця не досягла рівня

істотності; об'єм ЖМ також перевищував значення групи контролю на 30,38 % ($p > 0,05$). Можна все ж думати, що навіть незначне збільшення об'ємів та розмірів ЖМ буде супроводжуватись зменшенням його контрактильної здатності внаслідок зміни функцій холецистокініну, глюкагону. Провідна точка зору розглядає порушення моторики ЖМ як вісцеральну нейропатію з порушенням постпрандіального вивільнення холецистокініну [153]. Крім того, слід пам'ятати, що низка гіпоглікемічних засобів лікування ЦД2 призводить до зменшення моторної функції ЖМ та холелітазу (агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 та -2), хоча дані щодо впливу на фракцію викиду та об'єм є неоднозначними [66].

У нашому дослідженні потовщення стінки ЖМ, що може свідчити про перенесені хронічні холециститу, зустрічалось досить часто. Пацієнти з ЦД2 та потовщенням стінки ЖМ понад 3 мм ($4,85 \pm 0,32$ мм) відрізнялись від пацієнтів з ЦД2 та нормальною товщиною та ехогенністю стінки ЖМ ($2,41 \pm 0,07$ мм; $p < 0,05$) за істотно вищим ІМТ ($32,37 \pm 1,26$ проти $29,25 \pm 0,57$ кг/м²; $p < 0,05$). Тобто, ЦД2 та ожиріння супроводжувались частими запальними процесами у ЖМ, які були не діагностованими. Дійсно, у літературі описані асоціації ЦД2 з гострими холангітами [41], холециститими, викликаними клостридіями [111], емфізематозними холециститами [139] та іншими формами запалення ЖМ [177, 179].

Проведене нами вивчення вікових особливостей стану ЖМ у пацієнтів з ЦД2 показало, що у пацієнтів похилого віку спостерігалось істотне збільшення поперечного розміру на 26,34 % ($25,59 \pm 1,31$ мм проти $3,11 \pm 0,27$ мм; $p < 0,05$) та об'єму ЖМ на 73,44 % ($40,88 \pm 6,04$ мл³ проти $23,57 \pm 3,62$ мл³; $p < 0,05$). Таким чином, загроза утворення каменів у ЖМ зростає тільки внаслідок погіршення моторики ЖМ, а поєднання ЦД2 з ожирінням та МАСХ як фоном у таких пацієнтів ще більше збільшує ризик холелітазу, що ми неодноразово спостерігали у повсякденній власній клінічній роботі.

Механізми розвитку та прогресування ГБУ за умов ЦД2 остаточно не встановлені. Описана роль генетичних місенс-мутацій, тривалого млявого запалення, ендогенної інтоксикації, імунного запалення, ліпідного дистресу та ліпотоксичності, цитокінового дисбалансу, окисного стресу, інсулінорезистентності,

порушень якісного та кількісного складу мікробіоти кишок, змін проникності кишкової стінки та судин, нейропатія та порушення іннервації гладеньких м'язів судин та жовчних протоків тощо [46, 79, 116, 173]. Однак провідними механізмами можна вважати ліпідний дистрес та ліпотоксичність [100], цитокінетичний дисбаланс [192] та зміни кишкової мікробіоти [191, 175].

Тому **другим завданням нашого** дослідження було встановити зв'язок розладів гепатобіліарної системи з порушеннями ліпідного метаболізму серед пацієнтів з ЦД2. Ми встановили, що порівняно з пацієнтами з метаболічним синдромом і лише порушеннями толерантності до глюкози, ЦД2 характеризувався істотно вищим вмістом ТГ ($3,03 \pm 0,54$ проти $1,73 \pm 0,23$ ммоль/л, $p < 0,05$) та ТГ/ЛПВЩ ($2,38 \pm 0,40$ проти $1,38 \pm 0,25$ $p < 0,05$), тобто, по мірі порушень вуглеводного метаболізму погіршувався і ліпідний профіль пацієнтів, що загалом відповідає даним літератури [99]: ЦД2 супроводжується змішаними дисліпідеміями зі збільшенням кількості ТГ та атерогенних часточок ХС-ЛПНЩ зі зменшенням ХС-ЛПВЩ [19, 99].

Ми оцінили, як впливали ГБУ на зміни параметрів ліпідного метаболізму у пацієнтів з ЦД2. Так, серед пацієнтів з ЦД2 наявність супутніх ГБУ, на відміну від пацієнтів групи контролю з інтактними печінкою та ЖМ, призвела до істотного зростання значень ТГ сироватки ($3,13 \pm 0,52$ проти $2,08 \pm 0,39$ ммоль/л, $p < 0,05$), відношення ТГ/ЛПВЩ ($2,50 \pm 0,41$ проти $1,68 \pm 0,25$, $p < 0,05$) та ТГГІ ($16,72 \pm 4,28$ проти $7,72 \pm 1,55$; $p < 0,05$) та у 2,2 рази частішого зростання кількості проатерогенних часточок невисокої щільності ($68,75 \pm 8,20$ % проти $30,77 \pm 12,80$ %, $p < 0,05$).

Тобто, за умов поєднання з ГБУ були ще більш вираженими гіпертригліцеридемія та проатерогенні зміни, ніж в осіб з ЦД2 без ГБУ. Ймовірно, це зумовлює недостатню ефективність гіполіпідемічної терапії у пацієнтів з коморбідними ураженнями. Зміни ліпідного метаболізму зумовлені супутніми до ЦД2 ожирінням [17], МАСХП [155, 21], дискінезіями ЖМ та холелітазом [34].

На нашу думку, ліпідний дистрес-синдром є зв'язувальною патогенетичною ланкою усіх названих станів, що підтверджує проведений нами кореляційний аналіз. Він показав, що погіршення ліпідного метаболізму зі збільшенням проатерогенних

його параметрів істотно корелювало з чоловічою статтю, абдомінальними ожирінням (ОТ/ОС з ЗХС: $r = 0,57$; ТГ: $r = 0,77$; ХС-неЛПВЩ: $r = 0,53$; НЕЖК: $r = 0,59$; ТГ/ЛПВЩ: $r = 0,54$;) з збільшеною продукцією резистину (з індексом Castelli-2: $r = 0,40$), погіршенням вуглеводного метаболізму з глікемією натще (з ЗХС: $r = 0,47$; ТГ: $r = 0,60$; ХС-неЛПВЩ: $r = 0,44$ та ТГ/ЛПВЩ: $r = 0,57$), активацією системного запалення зі зменшенням цитокіну ІЛ2 (з НЕЖК $r = -0,34$) та посиленням ендогенної інтоксикації (ХС-ЛПВЩ та індекс Castelli-2 з креатиніном: $r = 0,45$ та $r = 0,53$); усі $p < 0,05$.

Край важливим критерієм порушення ліпідного обміну є **тригліцеридоглюкозний індекс (ТГГІ)** [124, 205], величина якого може бути маркером метаболічного стану [162] та інсулінорезистентності [121].

Обстеження пацієнтів з поєднанням ЦД2 і ГБУ показало, що зростання ТГГІ було прямо пропорційним абдомінальному ожирінню (ОТ/ОС: $r = 0,83$) зі збільшенням у крові ЗХС ($r = 0,85$), НЕЖК ($r = 0,60$), проатерогенних ХС-ЛПнеВЩ ($r = 0,80$) та вмісту глюкози натще ($r = 0,66$), а також було паралельним збільшенню КА А.М.Клімова ($r = 0,53$), індексу Castelli-1 ($r = 0,51$) та відношенню ТГ/ЛПВЩ ($r = 0,87$); усі $p < 0,05$. Мета-аналіз досліджень з включенням 105 тис. пацієнтів показав, що збільшення ТГГІ достовірно асоціювалося зі збільшеним ризиком ЦД2 (відношення шансів 3,53) [142], МАСХП у 2,84 разів (довірчий інтервал 2,01-4,01) [124] та холелітіазу [120].

За даними літератури, адипоцитокіни (лептин, адипонектин, резистин) та прозапальні цитокіни (інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин) відіграють провідну роль у виникненні ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД2 [81, 156, 53] з одного боку та ГБУ з іншого [165, 144, 51], однак одностайності науковці не досягли у визначенні ролі того чи іншого цитокіни [107]. Тому **третім завданням** нашого дослідження стало дослідження ролі дисбалансу адипоцитокінів як патогенетичних ланок розвитку уражень гепатобіліарної системи та ЦД2.

Передусім, ми вивели формулу цитокінового дисбалансу для пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД2 та ГБУ: лептин⁽⁺³⁾; резистин⁽⁰⁾; селектин⁽⁻¹⁾; ІЛ2⁽⁺¹⁾; ІЛ6⁽⁰⁾; ТНФа⁽⁺¹⁾. У літературі дотепер не було даних щодо такої узагальненої характеристики цитокінового дисбалансу. За проведеними нами кореляційними

аналізами, істотні кореляційні зв'язки цитокінів були досить численними, особливо за умов вищого вмісту протизапального ІЛ2, коли виявлені істотні достовірні множинні кореляції цитокінів між собою, тривалістю ЦД2 та АГ і з метаболічними ліпідно-вуглеводними показниками.

Також за нашими даними супутні ГБУ у пацієнтів з ЦД2 призвели до істотно вищого вмісту лептину ($26,09 \pm 3,81$ проти $15,45 \pm 3,44$ нг/мл, $p < 0,05$), що проявлялось також у 2,23 рази частішою лептинорезистентністю за відношенням Л/ТГ ($95,65 \pm 4,28$ % проти $42,86 \pm 18,71$ %, $p < 0,05$), ніж в аналогічних осіб з ЦД2 та інтактними печінкою та ЖМ. Лептинорезистентність, за даними літератури, відповідає за збільшення маси тіла, запалення у міокарді, артеріальну гіпертензію [192].

Незважаючи на підвищену масу тіла, наявність ЦД2 та ГБУ, у $37,50 \pm 9,88$ % хворих вміст лептину крові був нормальним ($10,58 \pm 1,35$ нг/мл), тоді як у $62,50 \pm 9,88$ % його значення перевищувало норму ($35,40 \pm 4,60$ нг/мл; $p < 0,001$). Тому ми оцінили окремо параметри у пацієнтів з різним вмістом лептину та виявили певні відмінності.

Перш за все, пацієнти з підвищеним вмістом лептином, що за даними літератури, чітко пов'язано з розвитком та прогресуванням ЦД2 [192], відрізнялись істотно більшою масою тіла ($35,29 \pm 1,10$ проти $30,42 \pm 1,54$ кг/м²; $p < 0,05$) та вищими значеннями розрахункових відношень лептину: маркером лептинорезистентності Л/ТГ ($15,65 \pm 3,10$ проти $5,95 \pm 1,50$; $p < 0,05$), Л/ІМТ ($1,00 \pm 0,12$ проти $0,36 \pm 0,05$; $p < 0,05$), Л/Р ($16,44 \pm 3,45$ проти $5,66 \pm 1,75$; $p < 0,05$). Тобто, у таких пацієнтів відношення лептину до резистину було чітким маркером метаболічного стану, оскільки зростало за умов погіршення контролю за вуглеводним та ліпідним метаболізмом з абдомінальним ожирінням. В експерименті збільшення відношення Л/Р асоціювалось з погіршенням ефективності глікемічного контролю [140].

Ми виявили, що у пацієнтів з ЦД2 на відміну від осіб з порушенням толерантності до глюкози спостерігались істотно вищі вмісти селектину ($231,08 \pm 20,22$ проти $177,98 \pm 17,36$, нг/мл, $p = 0,05$) та ІЛ6 ($3,41 \pm 0,58$ проти $1,55 \pm 0,31$, пг/мл, $p < 0,05$). Це відповідає даним літератури, за якими у пацієнтів з ЦД2

описаний вищий рівень Е-селектину [53] та Р-селектину, рівень якого, разом з кардіоваскулярним ризиком був зумовлений певними генетичними мутаціями [105].

Якщо за нашими даними, пацієнти з ЦД2 та ГБУ і нормальним чи підвищеним вмістом селектину істотно не відрізнялись між собою, то хворі на ЦД2 та ГБУ з низьким ($3,87 \pm 0,38$ пг/мл) та підвищеним ($11,24 \pm 0,96$ пг/мл) вмістом ТНФа істотно відрізнялись між собою за кількістю ЛПВЩ, вміст яких був істотно більшим у пацієнтів з вищою кількістю ТНФа у крові ($1,34 \pm 0,09$ проти $1,12 \pm 0,06$ пг/мл, $p < 0,05$). Про роль ТНФа у патогенезу поєднаної патології відомо мало, хоча описаний збільшений вміст ТНФа у пацієнтів з ЦД2 [189], в яких збільшення сироваткового рівня асоціювалось з погіршенням функції нирок [141], у пацієнтів з МАСХП [51] та з холелітазом [159]. Ймовірно, ТНФа приймає участь у регуляції ліпідного метаболізму, однак це ще потребує експериментального підтвердження.

Недостатньо відомо про роль протизапального ІЛ2 у патогенезі ЦД2, ожиріння метаболічного синдрому, МАСХ, холелітазу. Вважається, що він має протизапальний ефект та протидіабетичну дію [189]. Описано, що у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 вміст ІЛ2 був істотно нижчим, ніж в осіб без ЦД2 і його зменшення запропоновано вважати маркером ЦД2 [185]. А рецептор-альфа до ІЛ2 названий маркером МАСХП [101] та холелітазу [183] та холециститу [159]. Однак, за іншими даними, вміст ІЛ2 не асоціювався з ризиком розвитком МАСХП неалкогольного генезу [51].

За нашими даними, пацієнти з ЦД2 та ГБУ з вищим вмістом ІЛ2 відрізнялись від пацієнтів з його нижчим вмістом меншою тривалістю анамнезу ІХС (0,78 проти 2,46 років; $p < 0,05$), вищими рівнем ТНФа (8,94 проти 5,63 пг/мл, $p = 0,07$) та активністю АСТ (46,46 проти 31,84 од) та кращим контролем ЦД2 з нижчими кількостями глікованого гемоглобіну (8,64 проти 10,44 %) та меншою активністю синдрому ендогенної інтоксикації за креатиніном (81,37 проти 94,56 мкмоль/л); усі $p < 0,05$.

Тобто, кращий контроль ЦД2 з нижчими кількостями глікованого гемоглобіну (8,64 проти 10,44 %) підтвердив протидіабетичну дію ІЛ2 [189]. Вища активність АСТ за умов вищого ІЛ2 підтвердила те, що ІЛ2 названий маркером МАСХП [101].

Значний інтерес представляє визначення активності трансаміназ як функціональних параметрів печінки за умов змін вивчених цитокінів крові. Мінімальною кількістю АСТ та АЛТ виявилась у пацієнтів з ЦД2 без ГБУ (20,06 та 21,29 од) і досить низькою у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози (25,13 та 25,13 од).

Таким чином, і ЦД2, і супутні ГБУ призводили до суттєвого збільшення трансаміназ зі збільшенням індексу де Рітиса понад 1,0. Фактично, це свідчить про перехід стеатозу печінки у стеатогепатит. Основними патогенетичними ланками стеатогепатиту аналогічні стеатозу печінки: інсулінорезистентність та дисліпопротеїнемія, до яких приєднується активація системного запалення, що викликає ще більш активне відкладення жиру в гепатоцитах [206, 207] і асоціюється з генними міссенс-мутаціями і підтверджено експериментально [12].

Важливо, що ми виявили умови підвищення печінкових трансаміназ. До них можна віднести зростання ТГГІ ($> 16,72$) та збільшення вмісту ІЛ2 крові ($> 6,50$ пг/мл). У той же час індекс де Рітиса був мінімальним, що притаманне стеатотичній хворобі печінки, так само за умов високих значень ТГГІ ($> 16,72$), а також за умов високого рівня лептину ($> 15,00$ нг/мл) та низьких вмістів селектину ($\leq 233,00$ нг/мл) та ТНФа ($\leq 7,1$ пг/мл). Ці умови раніше не були описані.

До органів ендокринної системи останнім часом науковці відносять і кишківник, який секретує гормони, що впливають на якісний та кількісний стан мікробіоти [22]. Упродовж останніх років дисбактеріоз кишківника пов'язують з великим числом хвороб [169, 46, 222]. Дисбіоз кишківника науковці вважають провідним пусковим механізмом розвитку ожиріння, метаболічного синдрому, ЦД2 та ГБУ [222, 169], що підтверджено новітнім методом мікробіомного секренування [145, 214]. Тому четвертим завданням дослідження була оцінка стану мікробіоти кишківника за умов наявності чи відсутності ГБУ у пацієнтів з ЦД2.

Проведені дослідження показали, що певні зміни супроводжували розвиток ізольованого ЦД2. Зокрема, порівняння абсолютних значень параметрів метагеному мікробіому кишок у пацієнтів з ЦД2 та без нього не показало істотних відмінностей, хоча у пацієнтів з ЦД2 була зменшена кількість *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, тоді як вмісти *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides*

thetaitaomicron, *Klebsiella oxytoca*, *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp. були збільшені.

Наші отримані дані дозволяють доповнити дані літератури щодо інших бактеріальних штамів, коли прогресування хвороби від порушення глюкозної толерантності до ЦД2 супроводжувалось вищими рівнями ДНК *Eggerthella* некласифікованих, *Coprobacillus* некласифікованих, *Clostridium ramosum* та, навпаки, нижчими кількостями *Eubacterium eligens*, *Bacteroides faecis*, *Lachnospiraceae bacterium 3_1_46FAA*, *Alistipes senegalensis*, *Megaspaera elsdenii*, *Clostridium perfringens* [214].

За даними літератури, тісно дисбіоз кишок пов'язаний з розвитком та прогресуванням МАСХП [203], тому зміни флори значно збільшились. Так, наявність супутніх ГБУ у пацієнтів з ЦД2 призвела до збільшення загальної бактерійної маси у 200 разів із збільшенням відсоткового вмісту *Bacteroidetes* на 10 %; відношення *Bacteroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii* перевищувало норму у 30 разів. Використовуючи секвенування 16S рРНК, встановлено, що у більшості пацієнтів зі стеатозом та стеатогепатитом було зафіксовано підвищену кількість *Bacteroidetes* та відмінності у присутності *Firmicutes*, що призводило до зниження відношення *Firmicutes*/*Bacteroidetes*. З облигатних бактерій норму перевищували вміст *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis group* та *Faecalibacterium prausnitzii*. Також супутні ГБУ супроводжувались появою відсутніх у нормі *Clostridium difficile*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. та *Candida* spp. та підвищенням кількості *Klebsiella* spp. та *Proteus* spp. Порівняння абсолютної кількості штамів мікробіому кишок у пацієнтів з супутніми ГБУ та в аналогічних пацієнтів з інтактними печінкою та жовчовивідною системою показав, що істотні відмінності стосувались лише значно збільшеного вмісту грибів *Candida* spp. за умов ГБУ.

Наші дані доповнюють інформацію про зміни штамів, згідно з якою пацієнти з МАСХП також мали підвищену частку видів, що належать до *Clostridium*, *Anaerobacter*, *Streptococcus*, *Escherichia* та *Lactobacillus*, тоді як вміст штамів *Oscillibacter*, *Flavonifaractor*, *Odoribacter* та *Alistipes* spp. був менш помітним [65], тоді як біліарні ураження супроводжувались зростанням *Desulfovibrionales* [86], а також штамів *Streptococcus*, *Ralstonia*, *Lactobacillus* та *Enterococcus* [150]. Таким

чином, наші дослідження показали, що за умов поєднання патологій (ЦД2, ГБУ, ожиріння) зміни кишкової мікробіоти посилюються і сумуються.

За проведеним нами кореляційним аналізом ми встановили, що у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД2 та ГБУ за умов збільшення маси тіла та погіршення контролю за перебігом ЦД2 зростає відносний вміст ДНК інших груп енетротипу (крім *Firmicuts*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*); а збільшення ендоегенної інтоксикації, погіршення ліпідного метаболізму та артеріальна гіпертензія супроводжувались збільшенням *Bacteroides fragilis group* та їх відношення до *Faecalibacterium prausnitzii*.

За даними літератури, *Bacteroides fragilis group* можуть використовувати доступні цукри, але переважно використовують глікани рослин, *Faecalibacterium prausnitzii* підтримують системне мляве запалення за умов ожиріння, коли збільшується і вміст *Lactobacillus* [92]. Тому отримані нами дані відкривають шляхи до нормалізації цих патофізіологічних та клінічних процесів.

Стратегія лікування коморбідних пацієнтів з поєднанням ЦД2 та ГБУ остаточно не встановлена [62], більшість джерел розглядають ці патології ізольовано. У кожному випадку лікування пацієнтів з поєднанням ЦД2 та ГБУ має бути комплексним, скерованим на ведення ЦД2 [26], змін органів гепатобіліарної системи [52, 93], ожиріння [187] та кардіоваскулярної патології за її наявності. Тому **п'ятим завданням** дослідження було вдосконалення підходів до стратегії та тактики лікування уражень гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД2.

На нашу думку, постійним та обов'язковим заходом ведення пацієнтів з поєднаною патологією має бути нормалізація маси тіла чи хоча би зменшення ІМТ (оптимізація харчування зі зменшенням калорійності, системне збільшення фізичного навантаження, активізація способу життя та зменшення статичного навантаження, нормалізація режиму дня та сну). Такі рекомендації відповідають сучасним даним літератури [26, 45].

Грунтуючись на даних літератури та результатах власних досліджень, ми запропонували модифіковане індивідуалізоване медикаментозне лікування поєданого перебігу ЦД2 та ГБУ. Перш за все, воно включає постійний суворий глікемічний контроль із застосуванням рекомендованих комбінацій засобів чи

монотерапії з обережністю для агоністів рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 у випадках біліарного сладжу і холелітазу, що доведено клінічно та експериментально [78]. Другим напрямком є постійна корекція ліпідного дисметаболізму із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти курсами тривалістю 6 міс., доцільність якої показано у контрольованих дослідженнях [120], чередувати з фібратом (за умов відсутності змін ЖМ [174, 172, 91]), омега-3 ЖК та секвестрантом жовчних кислот тривалістю по 2 міс. Третім напрямком є курсові застосування пробіотика (пребіотика) [171] курсами по 2 міс. з перервами 2-3 міс.

Застосування запропонованого модифікованого індивідуалізованого медикаментозного комплексу лікування ЦД2 та ГБУ призвело до досягнення субкомпенсації ЦД2, зменшення діабетичних та зникнення диспепсичних скарг, що супроводжувалось покращенням стану.

Таким чином, гепатобіліарні ураження є частими супутніми станами за умов ЦД2, погіршують його перебіг та метаболічний стан, впливають на особливості хвороби та зменшують ефективність стандартного лікування, потребують прицільної діагностики. Лікування пацієнтів з поєднаною патологією має бути модифікованим з врахуванням стану печінки та ЖМ.

Висновки

1. Ретроспективний аналіз 220 пацієнтів з ЦД2 у стадії декомпенсації показав, що загалом зміни печінки виявлені у 92,56%, а зміни ЖМ – у 73,45%, тоді як інтактний стан цих органів визначався істотно рідше (7,44% та 26,55%, обидва $p < 0,05$). Провідними змінами печінки були посилення ехогенності (92,56%) та гепатомегалія ≥ 170 мм (44,89%), рідко діагностувались вірусні гепатити (1,58%) та гемангіома (0,46%). Рівень трансаміназ за умов ЦД2 та ГБУ був істотно вищим (АСТ 37,93 од. та АЛТ 43,11 од.), ніж за умов ізольованого ЦД2 чи тільки порушення толерантності до глюкози (20,06 од. та 21,29 од. 25,13 од. та 25,13 од., усі $p < 0,05$). Активність АЛТ прямо корелювала з тривалістю анамнезу ЦД ($r = 0,38$), величина індексу де Рітиса – обернено з HbA1c ($r = -0,42$) та постпрандіальною глікемією ($r = -0,49$); усі $p < 0,05$.

Жовчний міхур був оперативно видалений у 3,42%, у решти діагностовані біліарний сладж (34,51%), ущільнення стінки ЖМ (30,97%), холелітіаз (28,39%), деформації тіла та шийки ЖМ (16,81%), потовщення стінки ЖМ (10,62%), хронічний холецистит (3,54%), поліпоз ЖМ (0,88%).

2. Серед пацієнтів з ЦД2 наявність супутніх ГБУ призвела до істотного зростання значень ТГ (3,13 та 2,08 ммоль/л), відношення ТГ/ХС-ЛПВЩ (2,50 проти 1,68) та ТГГІ (16,72 та 7,72) та у 2,2 рази частішого зростання ХС-ЛПнеВЩ (68,75% та 30,77%); усі $p < 0,05$. За умов коморбідності погіршення ліпідного метаболізму істотно корелювало з чоловічою статтю, абдомінальним ожирінням з збільшеною продукцією резистину, погіршенням вуглеводного метаболізму з глікемією натще, активацією системного запалення із зменшенням ІЛ2 та посиленням ендогенної інтоксикації (усі $p < 0,05$). Зростання ТГГІ було прямо пропорційним абдомінальному ожирінню зі збільшенням ЗХС, НЕЖК, ХС-ЛПнеВЩ та глюкози натще, КА, індексу Castelli-1 та відношенню ТГ/ХС-ЛПВЩ.

3. Формула цитокінового дисбалансу для пацієнтів з ЦД2 та ГБУ: лептин⁽⁺³⁾; резистин⁽⁰⁾; селектин⁽⁻¹⁾; ІЛ2⁽⁺¹⁾; ІЛ6⁽⁰⁾; ТНФа⁽⁺¹⁾. Супутні ГБУ у пацієнтів з ЦД2 призвели до істотно вищого вмісту лептину (26,09 та 15,45 нг/мл) та у 2,23 рази частішою лептинорезистентністю за відношенням Л/ТГ (95,65% та 42,86 %), обидва

$p < 0,05$. Пацієнти з підвищеним лептином відрізнялись істотно більшими ІМТ (35,29 та 30,42 кг/м²) та відношеннями Л/ТГ (15,65 та 5,95), Л/ІМТ (1,00 та 0,36), Л/Р (16,44 та 5,66; усі $p < 0,05$). Хворі на ЦД2 та ГБУ з підвищеним ТНФа відрізнялись за кількістю ЛПВЩ, (1,34 та 1,12 ммоль/л); з підвищеним вмістом ІЛ2 - за меншою тривалістю анамнезу ІХС (0,78 та 2,46 рр.) та вищими ТНФа (8,94 та 5,63 пг/мл) та АСТ (46,46 та 31,84 од), нижчими НbA1c (8,64% та 10,44%) та креатиніном (81,37 та 94,56 мкмоль/л); усі $p < 0,05$. Цитокіни корелювали між собою, з тривалістю ЦД2 і АГ, з метаболічними показниками. Максимальна активність трансаміназ спостерігалась за умов високого вмісту ІЛ2 ($> 6,50$ пг/мл), мінімальний індекс де Рітіса був за умов високих значень лептину ($> 15,00$ нг/мл) та низьких вмістів селектину ($\leq 233,00$ нг/мл) і ТНФа ($\leq 7,1$ пг/мл); усі $p < 0,05$.

4. Наявність супутніх ГБУ у пацієнтів з ЦД2 призвела до збільшення загальної бактерійної маси у 200 разів із збільшенням відсоткового вмісту *Bacteroidetes* на 10%; відношення *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* перевищувало норму у 30 разів. З облигатних бактерій норму перевищували вміст *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis group* та *Faecalibacterium prausnitzii*. Також супутні ГБУ супроводжувались появою відсутніх у нормі *Clostridium difficile*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* та *Candida spp.* та підвищенням кількості *Klebsiella spp.* та *Proteus spp.* За кореляційним аналізом, у пацієнтів з ЦД2 та ГБУ за умов збільшення маси тіла та погіршення контролю за перебігом ЦД2 зростав відносний вміст ДНК інших груп енетротипу (крім *Firmicuts*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*); а збільшення ендогенної інтоксикації, погіршення ліпідного метаболізму та артеріальна гіпертензія супроводжувались зростанням *Bacteroides fragilis group* та їх відношення до *Faecalibacterium prausnitzii*.

5. Постійне та обов'язкове ведення скеровано на нормалізацію маси тіла чи хоча би зменшення ІМТ. Модифіковане індивідуалізоване медикаментозне лікування поєднаного перебігу ЦД2 та ГБУ включає постійний суворий глікемічний контроль з обережністю для агоністів рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 у випадках біліарного сладжу і холелітазу; постійну корекцію ліпідного дисметаболізму, курсове застосування пробіотику та пребіотику.

Практичні рекомендації

1. Усім пацієнтам з ЦД2 слід прицільно визначати стан печінки та жовчного міхура (сонографія, трансамінази, індекс де Рітиса, лужна фосфатаза) та врахування виявлених змін під час формування комплексу медикаментозного лікування.

2. Тригліцеридоглюкозний індекс є чітким простим інформативним критерієм як метаболічного стану, так і гепатобіліарних уражень.

3. Першочерговим заходом ведення пацієнтів з ЦД2 та ГБУ є зменшення маси тіла, оскільки це може призвести до зменшення вмісту лептину, який є медіатором запалення та метаболічних порушень і може зумовлювати недостатню ефективність терапії ЦД2.

4. Запропоновано модифіковане індивідуалізоване медикаментозне лікування поєднаного перебігу ЦД2 та ГБУ, що включає постійний суворий глікемічний контроль з обережністю для агоністів рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 у випадках біліарного сладжу і холелітазу; постійну корекцію ліпідного дисметаболізму та курсове застосування пробіотика чи пребіотика.

5. Пацієнтам з ЦД2 та ГБУ доцільно визначати стан мікробіоти кишок для обґрунтування вибору пробіотика.

6. Пацієнтам з ЦД2 та ГБУ крім параметрів вуглеводного метаболізму, слід контролювати ліпідний профіль та печінкові проби в динаміці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Боровець МО. Особливості стану жовчного міхура у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: віковий аспект. Матеріали науково-практичної конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті», Київ, 21-22.11.2024. Київ, 2024
2. Боровець М.О. Супутні гепатобіліарні ураження при цукровому діабеті. VI науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», 16 листопада 2023 р. Харків, Україна. 2023:116-117
3. Боровець М.О. Коморбідність метаболічно асоційованої хвороби печінки та цукрового діабету 2 типу: вплив на стан контролю діабету. «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», Харків, березень-травень 2023; Харків: 90-91.
4. Боровець МО. Цитокіновий профіль пацієнтів з метаболічним синдромом, поєднаним з стеатозом печінки. V науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», Харків, 17.11.2022; Харків: 90.
5. Боровець М.О., Радченко О.М., Москва Х.А., Комариця О.Й, Урбанович А.М. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023; 28(3):270-275. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-3.270
6. Боровець МО, Урбанович АМ. Мікробіота та ендокринно-метаболічні захворювання. Діабет Ожиріння Метаболічний синдром. 2020;(1):28-34
7. Голованова ІА, Белікова ІВ, Ляхова НО. Основи медичної статистики. Полтава, 2017: 113 с.
8. Комариця ОЙ, Радченко ОМ, Боровець МО. Адипоцитокіни лептин та резистин у хворих на цукровий діабет і артеріальну гіпертензію залежно від наявності супутнього метаболічно-асоційованого стеатозу печінки. Проблеми ендокринної патології. 2023; 80(3): 55-60. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PER.2023.3.07>

9. Комариця О.Й., Радченко О.М., Москва Х.А., Боровець М.О. Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19(6):419-423. DOI: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309
10. Радченко ОМ, Урбанович АМ, Комариця ОЙ, Сяська Л.В., Боровець М.О. Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного генезу. *Ендокринологія*. 2023;28(4): 327-334. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-4.327>
11. Урбанович А.М., Боровець М.О. Гендерні відмінності у вмісті лептину та резистину в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від наявності ожиріння. *Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» 2 березня 2017*. Київ, 2017: 131-132
12. Abuduyimiti T, Goto H, Kimura K, Oshima Y, Tanida R, Kamoshita K, et al. Diabetes Accelerates Steatohepatitis in Mice: Liver Pathology and Single-Cell Gene Expression Signatures/ *Am J Pathol*. 2024;194(5):693-707. doi: 10.1016/j.ajpath.2024.01.007
13. Ahmed S, Elgizouli M, Kilpatrick ES, Morris TJ. Familial hypercholesterolaemia with high triglycerides: A diagnostic challenge *Ann Clin Biochem*. 2024;45632241289275. doi: 10.1177/00045632241289275
14. Albareda M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia*.2000;43:1507-1511
15. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002
16. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115734. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115734
17. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clément K. *Gastroenterology. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota*

Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies 2021;160(2):573-599. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.05

18. Asgharnezhad M, Joukar F, Fathalipour M, Khosousi M, Hassanipour S, Pourshams A, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus and non-diabetic: A cross-sectional study in north of Iran. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(3):2236-40. doi: 10.1016/j.dsx.2019.05.028

19. Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, Stavropoulos K, Georgiou E, Katsimardou A, Karagiannis A. Diabetes and lipid metabolism Hormones (Athens). 2018;17(1):61-67. doi: 10.1007/s42000-018-0014-8

20. Auzanneau M, Reinauer C, Ziegler J, Golembowski S, de Beaufort C, Schöttler H, et al. Diabetes care and outcomes of pediatric refugees and migrants from Ukraine and Syria/Afghanistan with type 1 diabetes in German-speaking countries *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1403684. doi: 10.3389/fendo.2024.1403684

21. Badmus OO, Hillhouse SA, Anderson CD, Hinds TD, Stec DE. Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD): functional analysis of lipid metabolism pathways *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(18):1347-1366. doi: 10.1042/CS20220572

22. Bany Bakar R, Reimann F, Gribble FM. The intestine as an endocrine organ and the role of gut hormones in metabolic regulation *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(12):784-796. doi: 10.1038/s41575-023-00830-y

23. Baydar O, Kilic A, Okcuoglu J, Apaydin Z, Can MM. The Triglyceride-Glucose Index, a Predictor of Insulin Resistance, Is Associated With Subclinical Atherosclerosis. *Angiology*. 2021;72(10):994-1000. doi: 10.1177/00033197211007719

24. Belete D, Kassaw D, Andualem T. Factors among Diabetic Patients Visiting Debre Tabor Referral Hospital, Northwest Ethiopia, 2021: A Cross-Sectional Study *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2023;2023:5077706. doi: 10.1155/2023/5077706

25. Birajdar SV, Mazahir F, Alam MI, Kumar A, Yadav AK. Repurposing and clinical attributes of antidiabetic drugs for the treatment of neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol*. 2023 Dec 15;961:176117. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176117

26. Binet Q, Loumaye A, Preumont V, Thissen JP, Hermans MP, Lanthier N. Non-invasive screening, staging and management of metabolic dysfunction-associated fatty

- liver disease (MAFLD) in type 2 diabetes mellitus patients: what do we know so far? *Acta Gastroenterol Belg.* 2022;85(2):346-357. doi: 10.51821/85.2.977
27. Bhala N. Liver steatosis linked to type 2 diabetes outcomes *BMJ.* 2024;384:q309. doi: 10.1136/bmj.q309
28. Cai J, Zhang S, Wu R, Huang J. Association between depression and diabetes mellitus and the impact of their comorbidity on mortality: Evidence from a nationally representative study. *J Affect Disord.* 2024;354:11-18. doi: 10.1016/j.jad.2024.03.003
29. Camilleri M. Upper gastrointestinal manifestations of diabetes. In: Vella A, editor. *Clinical dilemmas in diabetes*, second edition. Wiley-Blackwell; 2021: 269-79. doi: 10.1002/9781119603207.ch22
30. Cando LFT, Quebral EPB, Ong EP, Catral CDM, Relador RJL, Velasco AJD, et al. Current status of diabetes mellitus care and management in the Philippines. *Diabetes Metab Syndr.* 2024;18(2):102951. doi: 10.1016/j.dsx.2024.102951
31. Chan WK, Petta S, Nouredin M, Goh GBB, Wong VW. Diagnosis and non-invasive assessment of MASLD in type 2 diabetes and obesity *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;59 Suppl 1:S23-S40. doi: 10.1111/apt.17866
32. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1882. doi: 10.3390/ijms25031882
33. Chaney A. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Nurs Clin North Am.* 2021;56(4):543-552. doi: 10.1016/j.cnur.2021.07.009
34. Chen L, Qiu W, Sun X, Gao M, Zhao Y, Li M, et al. Novel insights into causal effects of serum lipids and lipid-modifying targets on cholelithiasis *Gut.* 2024;73(3):521-532. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330784
35. Chen Y, Guan M, Wang R, Wang X. Relationship between advanced lung cancer inflammation index and long-term all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among type 2 diabetes mellitus patients: NHANES, 1999-2018 *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Nov 28;14:1298345. doi: 10.3389/fendo.2023.1298345
36. Cheng H, Zhu W, Zhu M, Sun Y, Sun X, Jia D, et al. Meta-analysis: Interleukin 6 gene -174G/C polymorphism associated with type 2 diabetes mellitus and interleukin 6 changes. *J Cell Mol Med.* 2021;25(12):5628-5639. doi: 10.1111/jcmm.16575

37. Cherpaz M, Meugnier E, Seillier G, Pozzi M, Pierrard R, Leboube S, et al. Myocardial transcriptomic analysis of diabetic patients with aortic stenosis: key role for mitochondrial calcium signaling *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):239. doi: 10.1186/s12933-024-02329-5
38. Chew NWS, Pan XH, Chong B, Chandramouli C, Muthiah M, Lam CSP. Type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;211:111652. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111652
39. Chhabra A, Grover S, Vij A, Singh AP. Gallbladder disease in type-2 diabetes mellitus patients. *Int J Med and Dent Sci*. 2013;2(1):7-15. doi: 10.18311/ijmds/2013/19815
40. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management *Nurs Stand*. 2022;37(1):61-66. doi: 10.7748/ns.2021.e11709
41. Cozma MA, Dobrică EC, Shah P, Shellah D, Găman MA, Diaconu CC. Implications of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with Acute Cholangitis: A Systematic Review of Current Literature *Healthcare (Basel)*. 2022;10(11):2196. doi: 10.3390/healthcare10112196
42. Dahiya DS, Facciorusso A, Chandan S, Sohail AH, Gangwani MK, Franchellucci G, Mangiavillano B. Understanding evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2024;13(2):352-355. doi: 10.21037/hbsn-24-25
43. Dan WY, Yang YS, Peng LH, Sun G, Wang ZK. Gastrointestinal microbiome and cholelithiasis: Current status and perspectives *World J Gastroenterol*. 2023;29(10):1589-1601. doi: 10.3748/wjg.v29.i10.1589
44. Deng M, Wen Y, Yan J, Fan Y, Wang Z, Zhang R, et al. Comparative effectiveness of multiple different treatment regimens for nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials *BMC Med*. 2023;21(1):447. doi: 10.1186/s12916-023-03129-6
45. Dénes-Fazakas L, Simon B, Hartvég Á, Kovács L, Dulf ÉH, Szilágyi L, Eigner G. Physical Activity Detection for Diabetes Mellitus Patients Using Recurrent Neural Networks *Sensors (Basel)*. 2024;24(8):2412. doi: 10.3390/s24082412

46. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review *Intern Emerg Med.* 2024;19(2):275-293. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w
47. Dietze G. [Importance of the liver in diabetes mellitus] *Med Klin.* 1980. PMID: 7003331
48. Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh R M. et al. Sonographic measurement of gallbladder volume. *Am. J. Roentgenol.*1985;145:1009-1011
49. Du W, Wang Y, Song C, Tian Z, Liu Y, Shen W. Diabetes Mellitus Mediates the Relationship Between Atherogenic Index of Plasma and Gallstones: A Population-Based Cross-Sectional Study *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:317-332. doi: 10.2147/DMSO.S449562
50. Du YT, Rayner CK, Jones KL, Talley NJ, Horowitz M. Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis, and Management. *Diabetes Care.* 2018;41(3):627-37. doi: 10.2337/dc17-1536
51. Duan Y, Pan X, Luo J, Xiao X, Li J, Bestman PL, Luo M. Association of Inflammatory Cytokines With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Immunol.* 2022;13:880298. doi: 10.3389/fimmu.2022.880298
52. Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, Haque M. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1907-1932. doi: 10.2147/DDDT.S409373
53. Ekelund C, Dereke J, Nilsson C, Landin-Olsson M. Are soluble E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1 potential predictors for the development of diabetic retinopathy in young adults, 15-34 years of age? A Swedish prospective cohort study *PLoS One.* 2024;19(6):e0304173. doi: 10.1371/journal.pone.0304173
54. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis *Gut.* 2023;72(11):2138-2148. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110
55. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice

Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031

56. Fajkić A, Jahić R, Hadžović-Džuvo A, Lepara O. Adipocytokines as Predictors of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) Development in Type 2 Diabetes Mellitus Patients *Cureus.* 2024 Mar 6;16(3):e55673. doi: 10.7759/cureus.55673

57. Fang X, Cao J, Tao Z, Yang Z, Dai Y, Zhao L. Hydroxytyrosol attenuates ethanol-induced liver injury by ameliorating steatosis, oxidative stress and hepatic inflammation by interfering STAT3/iNOS pathway *Redox Rep.* 2023;28(1):2187564. doi: 10.1080/13510002.2023.2187564

58. Feng X, Wu S, Ke B, Liang Y. Elevated TyG index associated with increased prevalence of gallstones in a United States cross-sectional study *Front Public Health.* 2024;12:1351884. doi: 10.3389/fpubh.2024.1351884

59. Fenneman AC, Weidner M, Chen LA, Nieuwdorp M, Blaser MJ. Antibiotics in the pathogenesis of diabetes and inflammatory diseases of the gastrointestinal tract *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(2):81-100. doi: 10.1038/s41575-022-00685-9

60. Ferraioli G, Soares Monteiro LB, Ferraioli G, et al. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(40):6053-6062. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6053

61. Fitzpatrick E, Cotoi C, Quaglia A, Sakellariou S, Ford-Adams ME, Hadzic N. Hepatopathy of Mauriac syndrome: a retrospective review from a tertiary liver centre. *Arch Dis Child.* 2014;99(4):354-7. doi: 10.1136/archdischild-2013-304426

62. Fralick M, Jenkins AJ, Khunti K, Mbanya JC, Mohan V, Schmidt MI. Global accessibility of therapeutics for diabetes mellitus *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(4):199-204. doi: 10.1038/s41574-021-00621-y

63. Fromenty B, Roden M. Mitochondrial alterations in fatty liver diseases *J Hepatol.* 2023;78(2):415-429. doi: 10.1016/j.jhep.2022.09.02

64. Fujita N, Yasuda I, Endo I, Isayama H, Iwashita T, Ueki T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021 *J Gastroenterol.* 2023;58(9):801-833. doi: 10.1007/s00535-023-02014-6

65. Garcia-Morena D, Fernandez-Cantos MV, Escalera SL, Lok J, Iannone V, Cancellieri P. et al. In Vitro Influence of Specific Bacteroidales Strains on Gut and Liver. Probiotics and Antimicrobial Proteins. 2024 <https://doi.org/10.1007/s12602-024-10219-1>
66. Gether IM, Nexøe-Larsen C, Knop FK. New Avenues in the Regulation of Gallbladder Motility-Implications for the Use of Glucagon-Like Peptide-Derived Drugs J Clin Endocrinol Metab. 2019 Jul 1;104(7):2463-2472. doi: 10.1210/jc.2018-01008
67. Gondek TM, Kiejna A, Cichoń E, Kokoszka A, Bobrov A, de Girolamo G, et al. Anxiety disorders as predictors of suicidality in people with type 2 diabetes mellitus: Findings of a study in six European countries Psychiatr Pol. 2024;58(1):7-24. doi: 10.12740/PP/161864.
68. Gould M, Sellin JH. Diabetic diarrhea. Curr Gastroenterol Rep. 2009;11(5):354-9. doi: 10.1007/s11894-009-0054-y
69. Gribben C, Galanakis V, Calderwood A, Williams EC, Chazarra-Gil R, Larraz M, et al. Acquisition of epithelial plasticity in human chronic liver disease Nature. 2024;630(8015):166-173. doi: 10.1038/s41586-024-07465-2
70. Ha JO, Lee TH, Lee CW, Park JY, Choi SH, Park HS, et al. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab J. 2016; 40(4):297-307. doi: 10.4093/dmj.2016.40.4.297
71. Hachuła M, Basiak M, Kosowski M, Okopień B. Effect of GLP-1RA Treatment on Adhesion Molecules and Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Diabetic Patients with Atherosclerosis Life (Basel). 2024;14(6):690. doi: 10.3390/life14060690
72. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, et al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives Cells. 2022;11(3):552. doi: 10.3390/cells11030552
73. Han WM, Apornpong T, Lwin HMS, Thammapiwan S, Boonrungsirisap J, Gatechompol S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis With Liver Fibrosis as Predictors of New-Onset Diabetes Mellitus in People With HIV: A Longitudinal Cohort Study Clin Infect Dis. 2023;77(12):1687-1695. doi: 10.1093/cid/ciad433

74. Harborg S, Kjærgaard KA, Thomsen RW, Borgquist S, Cronin-Fenton D, Hjorth CF. New Horizons: Epidemiology of Obesity, Diabetes Mellitus, and Cancer Prognosis *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(4):924-935. doi: 10.1210/clinem/dgad450
75. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(Suppl 1):7-17. doi: 10.1007/s00508-022-02122-y
76. He C, Shen W, Chen C, Wang Q, Lu Q, Shao W, et al. Circadian Rhythm Disruption Influenced Hepatic Lipid Metabolism, Gut Microbiota and Promoted Cholesterol Gallstone Formation in Mice *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:723918. doi: 10.3389/fendo.2021.723918
77. He KY, Lei XY, Wu DH, Zhang L, Li JQ, Li QT, et al. *Akkermansia muciniphila* protects the intestine from irradiation-induced injury by secretion of propionic acid. *Gut Microbes.* 2023;15(2):2293312. doi: 10.1080/19490976.2023.2293312
78. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):513-519. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0338
79. He Q, Wu L, Deng C, He J, Wen J, Wei C, You Z. Diabetes mellitus, systemic inflammation and overactive bladder *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1386639. doi: 10.3389/fendo.2024.1386639
80. He Y, Shi L. Anthropometric indicators and cardiovascular diseases risk in pre-diabetic and diabetic adults: NHANES 1999-2018 cross-sectional analysis *Exp Gerontol.* 2024;194:112516. doi: 10.1016/j.exger.2024.112516
81. Hemat Jouy S, Mohan S, Scichilone G, Mostafa A, Mahmoud AM. Adipokines in the Crosstalk between Adipose Tissues and Other Organs: Implications in Cardiometabolic Diseases *Biomedicines.* 2024;12(9):2129. doi: 10.3390/biomedicines12092129
82. Ho G, Ali A, Takamatsu Y, Wada R, Masliah E, Hashimoto M. Diabetes, inflammation, and the adiponectin paradox: Therapeutic targets in SARS-CoV-2 *Drug Discov Today.* 2021;26(8):2036-2044. doi: 10.1016/j.drudis.2021.03.013

83. Holt RIG, Cockram CS, Ma RCW, Luk AOY. Diabetes and infection: review of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment *Diabetologia*. 2024;67(7):1168-1180. doi: 10.1007/s00125-024-06102-x
84. Hosseinasab Nodoushan SA, Nabavi A. The Interaction of *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetes mellitus. *Adv Biomed Res*. 2019;8:15. doi: 10.4103/abr.abr_37_18
85. Hoyt JA, Cozzi E, D'Alessio DA, Thompson CC, Aroda VR. A look at duodenal mucosal resurfacing: Rationale for targeting the duodenum in type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(6):2017-2028. doi: 10.1111/dom.15533
86. Hu H, Shao W, Liu Q, Liu N, Wang Q, Xu J, et al. Gut microbiota promotes cholesterol gallstone formation by modulating bile acid composition and biliary cholesterol secretion *Nat Commun*. 2022;13(1):252. doi: 10.1038/s41467-021-27758-8
87. Huanan C, SangsangL, Amoah AN et al. Relationship between triglyceride glucose index and the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: a retrospective cohort study in China. *BMJ Open* 2020;10:e039804. doi:10.1136/bmjopen-2020-039804
88. Huang X, Yang Y, Li X, Zhu X, Lin D, Ma Y, et al. The gut microbiota: A new perspective for tertiary prevention of hepatobiliary and gallbladder diseases. *Front Nutr*. 2023;10:1089909. doi: 10.3389/fnut.2023.1089909. eCollection 2023
89. Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients*. 2021;14(1):166. doi: 10.3390/nu14010166
90. Ikhuorah TA, Olatunji O, Adeyinka B, Oboh D. Sonographic Evaluation of the Gallbladder in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2022;14(4):e23920. doi: 10.7759/cureus.23920
91. Jain P. Traditional and novel non-statin lipid-lowering drugs. *Indian Heart J*. 2024;76 Suppl 1(Suppl 1):S38-S43. doi: 10.1016/j.ihj.2023.11.003
92. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
93. Jang H, Kim Y, Lee DH, Joo SK, Koo BK, Lim S, et al. Outcomes of Various Classes of Oral Antidiabetic Drugs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Intern Med*. 2024;184(4):375-383. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8029

94. Janghorbani M, Amini M. Utility of serum lipid ratios for predicting incident type 2 diabetes: the Isfahan Diabetes Prevention Study Diabetes. *Metab Res Rev.* 2016;32(6):572-80. doi: 10.1002/dmrr.2770
95. Jeremiah SS, Moin ASM, Butler AE. Virus-induced diabetes mellitus: revisiting infection etiology in light of SARS-CoV-2. *Metabolism.* 2024;156:155917. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155917
96. Jia G, Bai H, Mather B, Hill MA, Jia G, Sowers JR. Diabetic Vasculopathy: Molecular Mechanisms and Clinical Insights. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):804. doi: 10.3390/ijms25020804
97. Jordt N, Kjærgaard KA, Thomsen RW, Borgquist S, Cronin-Fenton D. Breast cancer and incidence of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;202(1):11-22. doi: 10.1007/s10549-023-07043-6
98. Joukar F, Ashoobi MT, Alizadeh A, Zeinali T, Faraji N, Tabatabaie M, et al. The association between the volume of the gallbladder based on sonographic findings and demographical data in the PERSIAN Guilan cohort study (PGCS). *BMC Res Notes.* 2023;16(1):310. doi: 10.1186/s13104-023-06582-x
99. Kalra S, Raizada N. Dyslipidemia in diabetes *Indian Heart J.* 2024;76 Suppl 1(Suppl 1):S80-S82. doi: 10.1016/j.ihj.2023.11.002
100. Kane JP, Pullinger CR, Goldfine ID, Malloy MJ. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus *Curr Opin Pharmacol.* 2021;61:21-27. doi: 10.1016/j.coph.2021.08.013
101. Kao WY, Lin YF, Chang IW, Chen CL, Tang JH, Chang CC, et al. Interleukin-2 receptor alpha as a biomarker for nonalcoholic fatty liver disease diagnosis *J Chin Med Assoc.* 2021;84(3):261-266. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000469
102. Kim KE, Lee J, Shin HJ, Jeong EA, Jang HM, Ahn Y, et al. Lipocalin-2 activates hepatic stellate cells and promotes nonalcoholic steatohepatitis in high-fat diet-fed Ob/Ob mice *Hepatology.* 2023;77(3):888-901. doi: 10.1002/hep.32569
103. Kim KS, Hong S, Han K, Park CY. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all cause death in patients with type 2 diabetes mellitus: nationwide population based study. *BMJ.* 2024;384:e076388. doi: 10.1136/bmj-2023-076388

104. Kim MN, Han K, Yoo J, Hwang SG, Zhang X, Ahn SH. Diabetic MAFLD is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma and mortality in chronic viral hepatitis patients. *Int J Cancer*. 2023;153(8):1448-1458. doi: 10.1002/ijc.34637
105. Kaur R, Singh J, Kapoor R, Kaur M. Putative functional non-coding polymorphisms in SELP significantly modulate sP-selectin levels, arterial stiffness and type 2 diabetes mellitus susceptibility *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):70. doi: 10.1186/s12902-020-00548-x
106. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. *Endocr Rev*. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus 2016;37(3):278-316. doi: 10.1210/er.2015-1137
107. Koliaki C, Katsilambros N. Repositioning the Role of Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) on the TRAIL to the Development of Diabetes Mellitus: An Update of Experimental and Clinical Evidence *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3225. doi: 10.3390/ijms23063225
108. Komarytsia O, Radchenko O, Borovets M. Selektyna u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą przy współtowarzyszącej metabolicznej stłuszczeniowej chorobie wątroby. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2024;15(1):28-33
109. Komarytsia O, Radchenko O, Borovets M., Strilchuk L., Stadnik S. Changes in the cytokine profile in patients with a combination of type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease and hepatic steatosis under conditions of obesity. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2023; 30(4):460–465. DOI:<https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1373>
110. Koshino A, Schechter M, Sen T, Vart P, Neuen BL, Neal B, et al. Interleukin-6 and Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: New Insights From CANVAS *Diabetes Care*. 202;45(11):2644-2652. doi: 10.2337/dc22-0866
111. Kowalski A, Kashyap S, Mathew G, Pfeifer C. Clostridial Cholecystitis 2023. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 28846291
112. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis *N Engl J Med*. 2024;390(9):795-805. doi: 10.1056/NEJMoa2306185

113. Lacy BE, Crowell MD, Mathis C, Bauer D, Heinberg LJ. Gastroparesis: quality of life and health care utilization. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(1):20-4. doi: 10.1097/MCG.0000000000000728
114. Lasalle M, Hoguet V, Hennuyer N, Leroux F, Piveteau C, Belloy L, et al. Topical Intestinal Aminoimidazole Agonists of G-Protein-Coupled Bile Acid Receptor 1 Promote Glucagon Like Peptide-1 Secretion and Improve Glucose Tolerance. *J Med Chem*. 2017;60(10):4185-4211. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01873.
115. Lawler T, Walts ZL, Steinwandel M, Lipworth L, Murff HJ, Zheng W, et al. Type 2 Diabetes and Colorectal Cancer Risk *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2343333. doi: 10.1001/jamanetworkopen
116. Le T, Salas Sanchez A, Nashawi D, Kulkarni S, Prisby RD. Diabetes and the Microvasculature of the Bone and Marrow *Curr Osteoporos Rep*. 2024;22(1):11-27. doi: 10.1007/s11914-023-00841-3
117. Leeds JS, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. Lower gastrointestinal symptoms are associated with worse glycemic control and quality of life in type 1 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000514. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000514
118. LeFort KR, Rungratanawanich W, Song BJ. Contributing roles of mitochondrial dysfunction and hepatocyte apoptosis in liver diseases through oxidative stress, post-translational modifications, inflammation, and intestinal barrier dysfunction. *Cell Mol Life Sci*. 2024;81(1):34. doi: 10.1007/s00018-023-05061-7
119. Li H, Wang M, Chen P, Zhu M, Chen L. A high-dose of ursodeoxycholic acid treatment alleviates liver inflammation by remodeling gut microbiota and bile acid profile in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis *Biomed Pharmacother*. 2024;174:116617. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116617
120. Li H, Zhang C. Association between triglyceride-glucose index and gallstones: a cross-sectional study *Sci Rep*. 2024;14(1):17778. doi: 10.1038/s41598-024-68841-6
121. Li N, Tan H, Xie A, Li C, Fu X et al. Value of the triglyceride glucose index combined with body mass index in identifying non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):101. doi:10.1186/s12902-022-00993-w

122. Li X, Zhang Y, Xing X, Li M, Liu Y, Xu A, Zhang J. Podocyte injury of diabetic nephropathy: Novel mechanism discovery and therapeutic prospects. *Biomed Pharmacother.* 2023;168:115670. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115670
123. Liao Q, Chen Y, Peng Q, Li C. Relationship between triglyceride-glucose index and gallstones risk: a population-based study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1420999. doi: 10.3389/fendo.2024.1420999
124. Ling Q, Chen J, Liu X, Xu Y, Ma J, Yu P, et al. The triglyceride and glucose index and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A dose-response meta-analysis *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1043169. doi:10.3389/fendo. 2022.1043169
125. Liu C, Liang D, Xiao K, Xie L. Association between the triglyceride-glucose index and all-cause and CVD mortality in the young population with diabetes *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):171. doi: 10.1186/s12933-024-02269-0
126. Liu J, Liu Y, Li C, Peng W, Jiang C, Peng S, Fu L. Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* pyogenic liver abscess from 2010-2021 in a tertiary teaching hospital of South China *J Glob Antimicrob Resist.* 2024;36:210-216. doi: 10.1016/j.jgar.2023.12.024
127. Liu L, Shi Z, Ji X, Zhang W, Luan J, Zahr T, Qiang L. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(5):272. doi: 10.1007/s00018-022-04286-2
128. Liu S, Chen X, Jiang X, Yin X, Fekadu G, Liu C, et al. LiverRisk score: An accurate, cost-effective tool to predict fibrosis, liver-related, and diabetes-related mortality in the general population. *Med.* 2024;5(6):570-582.e4. doi: 10.1016/j.medj.2024.03.003
129. Loosen SH, Killer A, Luedde T, Roderburg C, Kostev K. *Helicobacter pylori* infection associated with an increased incidence of cholelithiasis: A retrospective real-world cohort study of 50 832 patients *J Gastroenterol Hepatol.* 2024 Sep;39(9):1809-1815. doi: 10.1111/jgh.16597
130. Lu S, Xie Q, Kuang M, Hu C, Li X, Yang H, et al. Lipid metabolism, BMI and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in the general population: evidence from a mediation analysis. *J Transl Med.* 2023;21(1):192. doi: 10.1186/s12967-023-04047-0
131. Lu Y, Hu L, Song J, Wan J, Chen H, Yin J. Gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):231. doi: 10.1186/s12902-021-00899-z

132. Lumey LH, Li C, Khalangot M, Levchuk N, Wolowyna O. Long-term impact of pre-natal exposure to the Ukraine famine of 1932-1933 on adult type 2 diabetes mellitus medRxiv [Preprint]. 2023 4:2023.12.02.23299317. doi: 10.1101/2023.12.02.23299317
133. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. PMID: 35914061
134. Maksymets T, Sorochnka-Sirko M, Bondarenko O, Karpysyn N, Bochar O, Bochar V, Sklyarov E. Analysis the metabolic status of patients with coronary artery disease and nonalcoholic fatty liver disease depending on body mass index. *Wiad Lek.* 2023;76(1):41-45. doi: 10.36740/WLek202301105.
135. Mazurenko OV, Roshchin GG, Slychko IY. Medical Assistance in the De-Occupied Ukrainian Territory *Prehosp Disaster Med.* 2023;38(6):807-812. doi: 10.1017/S1049023X23006398
136. Meldgaard T, Olesen SS, Farmer AD, Krogh K, Wendel AA, Brock B, et al. Diabetic enteropathy: from molecule to mechanism-based treatment. *J Diabetes Res.* 2018; 16:3827301. doi: 10.1155/2018/3827301
137. Miao C, Xiao L, Xu X, Huang S, Liu J, Chen K. Circulating vitamin levels mediate the causal relationship between gut microbiota and cholecystitis: a two-step bidirectional Mendelian randomization study *Front Nutr.* 2023;10:1268893. doi: 10.3389/fnut.2023.1268893
138. Min BH, Devi S, Kwon GH, Gupta H, Jeong JJ, Sharma SP, et al. Gut microbiota-derived indole compounds attenuate metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by improving fat metabolism and inflammation *Gut Microbes.* 2024;16(1):2307568. doi: 10.1080/19490976.2024.2307568
139. Misimi S, Aliu I, Kanevce P, Nikolovski A. Emphysematous Calculous Cholecystitis Diagnosed with Abdominal CT in a Diabetic Female Patient - Case Report. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2023;44(3):91-96. doi: 10.2478/prilozi-2023-0052
140. Mujalli A, Farrash WF, Obaid AA, Khan AA, Almainani RA, Idris S, et al. Improved Glycaemic Control and Nephroprotective Effects of Empagliflozin and

- Paricalcitol Co-Therapy in Mice with Type 2 Diabetes Mellitus *Int J Mol Sci.* 2023;24(24):17380. doi: 10.3390/ijms242417380
141. Murakoshi M, Kamei N, Suzuki Y, Kubota M, Sanuki M, Tashiro H, et al. Circulating tumor necrosis factor-related biomarkers predict kidney function decline in Japanese patients with diabetes: An observational cohort study *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;206:111017. doi: 10.1016/j.diabres.2023.111017
142. Nayak SS, Kuriyakose D, Polisetty LD, Patil AA, Ameen D, Bonu R, et al. Diagnostic and prognostic value of triglyceride glucose index: a comprehensive evaluation of meta-analysis *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):310. doi: 10.1186/s12933-024-02392-y
143. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut.* 2020;69(8):1382-1403. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321299
144. Nouri S, Navari M, Shafiee R, Mahmoudi T, Rezamand G, Asadi A, et al. The rs1862513 promoter variant of resistin gene influences susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2024 ;70(7):e20231537. doi: 10.1590/1806-9282.20231537.
145. Nuli R, Azhati J, Cai J, Kadeer A, Zhang B, Mohemaiti P. Metagenomics and Faecal Metabolomics Integrative Analysis towards the Impaired Glucose Regulation and Type 2 Diabetes in Uyghur-Related Omics *J Diabetes Res.* 2019;2019:2893041. doi: 10.1155/2019/2893041
146. Qi X, Li J, Caussy C, Teng GJ, Looma R. Epidemiology, screening, and co-management of type 2 diabetes mellitus and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease *Hepatology.* 2024. doi: 10.1097/HEP.0000000000000913
147. Qian S, Wang X, Chen Y, Zai Q, He Y. Inflammation in Steatotic Liver Diseases: Pathogenesis and Therapeutic Targets *Semin Liver Dis.* 2024;44(3):319-332. doi: 10.1055/a-2338-9261
148. Quiroz-Aldave JE, Gamarra-Osorio ER, Durand-Vásquez MDC, Rafael-Robles LDP, Gonzáles-Yovera JG, Quispe-Flores MA, et al. From liver to hormones: The endocrine consequences of cirrhosis *World J Gastroenterol.* 2024;30(9):1073-1095. doi: 10.3748/wjg.v30.i9.1073

149. Özdirik B, Müller T, Wree A, Tacke F, Sigal M. The Role of Microbiota in Primary Sclerosing Cholangitis and Related Biliary Malignancies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6975. doi: 10.3390/ijms22136975
150. Park W, Park J. A Comparative Investigation of the Bile Microbiome in Patients with Choledocholithiasis and Cholecystolithiasis through Metagenomic Analysis *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3297. doi: 10.3390/ijms25063297
151. Parker ED, Lin J, Mahoney T, Ume N, Yang G, Gabbay RA, et al. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. *Diabetes Care.* 2024;47(1):26-43. doi: 10.2337/dci23-0085
152. Patel H, Verma YN. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type-2 diabetes mellitus patients. *Int J Res Med Sci.* 2018;6:1322–1326
153. Pazzi P, Scagliarini R, Gamberini R, Pezzoli A. Review article: gall-bladder motor function in diabetes mellitus *Aliment Pharmacol Ther.* 2000. Suppl 2:62-5. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.014s2062.x
154. Pár A, Wittmann I, Pár G. [Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. I. Pathogenesis]. *Orv Hetil.* 2022;163(21):815-825. doi: 10.1556/650.2022.32479
155. Pei K, Gui T, Kan D, Feng H, Jin Y, Yang Y, et al. An Overview of Lipid Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Biomed Res Int.* 2020;2020:4020249. doi: 10.1155/2020/4020249
156. Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism *Endocr Rev.* 2021;42(1):1-28. doi: 10.1210/endrev/bnaa027
157. Petakh P, Kamyshna I, Kamyshnyi A. Effects of metformin on the gut microbiota: A systematic review *Mol Metab.* 2023;77:101805. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101805
158. Portincasa P, Khalil M, Mahdi L, Perniola V, Idone V, Graziani A, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: From Pathogenesis to Current Therapeutic Options *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5640. doi: 10.3390/ijms25115640
159. Psaltis E, Zaitoun AM, Neal KR, Lobo DN. Immunohistochemical inflammation in histologically normal gallbladders containing gallstones *World J Surg.* 2024;48(7):1662-1673. doi: 10.1002/wjs.12219

160. Rahmani B, Gandhi J, Joshi G, Smith NL, Reid I, Khan SA. The Role of Diabetes Mellitus in Diseases of the Gallbladder and Biliary Tract. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(9):931-948. doi: 10.2174/1573399816666200305094727
161. Radchenko OM, Komarytsia OJ, Borovets MO, Ivasivka RS, Guta RR. Proinflammatory interleukins 2, 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with hypertension and diabetes mellitus depending on the presence of metabolic-associated liver steatosis. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2024;20(3):200-203. DOI: 10.22141/2224-0721.20.3.2024.1389
162. Raimi TH, Dele-Ojo BF, Dada SA, Fadare JO, Ajayi DD et al. Triglyceride-Glucose Index and Related Parameters Predicted Metabolic Syndrome in Nigerians. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021;19(2):76-82. doi: 10.1089/met.2020.0092
163. Ratheesh R, Ulrich MT, Ghozy S, Al-Jaboori M, Nayak SS. The association between diabetes and gallstones: a nationwide population-based cohort study. *Prz Gastroenterol.* 2023;18(3):292-299. doi: 10.5114/pg.2023.131395
164. Reyes-Farias CI, Reategui-Diaz M, Romani-Romani F, Prokop L. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease with or without type 2 diabetes mellitus on cardiovascular and renal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(11):e0295059. doi: 10.1371/journal.pone.0295059
165. Rodrigues RM, He Y, Hwang S, Bertola A, Mackowiak B, Ahmed YA, et al. E-Selectin-Dependent Inflammation and Lipolysis in Adipose Tissue Exacerbate Steatosis-to-NASH Progression via S100A8/9. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2022;13(1):151-171. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.08.002
166. Rompou AV, Bletsas G, Tsakogiannis D, Theocharis S, Vassiliou P, Danias N. An Updated Review of Resistin and Colorectal Cancer. *Cureus.* 2024;16(7):e65403. doi: 10.7759/cureus.65403
167. Ruan W, Zhou X, Li J, Liu H, Wang T, Zhang G, Lin K. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular health: Evidence of causal relationships in a European ancestry population. *ESC Heart Fail.* 2024;11(5):3105-3119. doi: 10.1002/ehf2.14877

168. Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(8):1541-1558. doi: 10.1007/s00018-019-03011-w
169. Safari-Alighiarloo N, Emami Z, Rezaei-Tavirani M, Alaei-Shahmiri F, Razavi S. Gut Microbiota and Their Associated Metabolites in Diabetes: A Cross Talk Between Host and Microbes-A Review *Metab Syndr Relat Disord.* 2023;21(1):3-15. doi: 10.1089/met.2022.0049
170. Sasikala T, Kalyan Goswami Castelli risk index-1 and atherogenic coefficient are better predictors of cardiometabolic risk in patients with hypothyroidism. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research* 2020;7(2):254–259
171. Savytska M, Kyriienko D, Zaychenko G, Ostapchenko D, Falalyeyeva T, Kobylak N. Probiotic co-supplementation with absorbent smectite for pancreatic beta-cell function in type 2 diabetes: a secondary-data analysis of a randomized double-blind controlled trials *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1276642. doi: 10.3389/fendo.2024.1276642
172. She J, Tuerhongjiang G, Guo M, Liu J, Hao X, Guo L, et al. Statins aggravate insulin resistance through reduced blood glucagon-like peptide-1 levels in a microbiota-dependent manner *Cell Metab.* 2024;36(2):408-421.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2023.12.027
173. Schwärzler J, Grabherr F, Grander C, Adolph TE, Tilg H. The pathophysiology of MASLD: an immunometabolic perspective. *Expert Rev Clin Immunol.* 2024;20(4):375-386. doi: 10.1080/1744666X.2023.2294046
174. Scicali R, Di Pino A, Ferrara V, Urbano F, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. New treatment options for lipid-lowering therapy in subjects with type 2 diabetes *Acta Diabetol.* 2018;55(3):209-218. doi: 10.1007/s00592-017-1089-4
175. Sechovcová H, Mahayri TM, Mrázek J, Jarošíková R, Husáková J, Wosková V, Fejfarová V. Gut microbiota in relationship to diabetes mellitus and its late complications with a focus on diabetic foot syndrome: A review *Folia Microbiol (Praha).* 2024;69(2):259-282. doi: 10.1007/s12223-023-01119-y
176. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3687. doi: 10.1002/dmrr.368

177. Serban D, Balasescu SA, Alius C, Balalau C, Sabau AD, Badiu CD, et al. Clinical and therapeutic features of acute cholecystitis in diabetic patients. *Exp Ther Med.* 2021;22(1):758. doi: 10.3892/etm.2021.10190
178. Shen S, Shen M, Kuang L, Yang K, Wu S, Liu X, et al. SIRT1/SREBPs-mediated regulation of lipid metabolism *Pharmacol Res.* 2024;199:107037. doi: 10.1016/j.phrs.2023.107037
179. Sheng BW, Zhang JQ, Chen M, Ma M. The inverse association between fasting blood glucose and the occurrence of gallbladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: a case-control study *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(12):10387-10398. doi: 10.1007/s00432-023-04944-3
180. Shi C, Hong J, Bai B, Li S, Chen L, Ding H, et al. Morphological consistency between EUS and ERCP in diagnosing biliary sludge and microlithiasis *Gut.* 2024;gutjnl-2024-332971. doi: 10.1136/gutjnl-2024-332971
181. Simons N, Bijnen M, Wouters KAM, Rensen SS, Beulens JWJ, van Greevenbroek MMJ, et al. The endothelial function biomarker soluble E-selectin is associated with nonalcoholic fatty liver disease *Liver Int.* 2020;40(5):1079-1088. doi: 10.1111/liv.14384
182. Sklyarova O, Mahiiiovych S, Denysenko N, Kobylinska L, Sklyarov Y. The level of nitric oxide and arginase activity in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus during COVID-19. *The Ukrainian Biochemical Journal.* 2022;94(5):18-27
183. Su DQ, Tian XF. Causal associations of cytokines and growth factors with cholelithiasis: a bidirectional Mendelian randomization study. *Postgrad Med J.* 2024;100(1180):84-90. doi: 10.1093/postmj/qgad101
184. Sun M, Zhang Z, Zhang J, Zhang J, Jia Z, Zhao L, et al. Causal relationships of *Helicobacter pylori* and related gastrointestinal diseases on Type 2 diabetes: Univariable and Multivariable Mendelian randomization *PLoS One.* 2024;19(4):e0300835. doi: 10.1371/journal.pone.0300835
185. Suri S, Mitra P, Abhilasha A, Saxena I, Garg MK, Bohra GK, Sharma P. Role of interleukin-2 and interleukin-18 in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021;33(2):185-190. doi: 10.1515/jbcpp-2020-0272

186. Sylvia D, Tomas K, Marian M, Martin J, Dagmar S, Peter J. The treatment of primary biliary cholangitis: from shadow to light *Therap Adv Gastroenterol.* 2024;17:17562848241265782. doi: 10.1177/17562848241265782
187. Szczerbinski L, Florez JC. Precision medicine of obesity as an integral part of type 2 diabetes management - past, present, and future *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(11):861-878. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00232-2
188. Tang YH, Wang YH, Chen CC, Chan CJ, Tsai FJ, Chen SY. Genetic and Functional Effects of Adiponectin in Type 2 Diabetes Mellitus Development *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 4;23(21):13544. doi: 10.3390/ijms232113544
189. Ullah A, Singla RK, Batool Z, Cao D, Shen B. Pro- and anti-inflammatory cytokines are the game-changers in childhood obesity-associated metabolic disorders (diabetes and non-alcoholic fatty liver diseases). *Rev Endocr Metab Disord.* 2024;25(4):783-803. doi: 10.1007/s11154-024-09884-y
190. Urbanovych M.O. Adipocytokines and non-esterified fatty acids in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease depending on obesity. Abstract book *Juvenes pro medicina*, Lodz, 24-25.05.2019. Lodz, 2019:156
191. Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, Tsilingiris D, Magkos F, Stratigou T, et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives. *Biomolecules.* 2021; 12(1):56. doi: 10.3390/biom12010056
192. Vilariño-García T, Polonio-González ML, Pérez-Pérez A, Ribalta J, Arrieta F, Aguilar M, et al. Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2338. doi: 10.3390/ijms25042338
193. Wang H, Cheng W, Hu P, Ling T, Hu C, Chen Y, et al. Integrative analysis identifies oxidative stress biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease via machine learning and weighted gene co-expression network analysis *Front Immunol.* 2024;15:1335112. doi: 10.3389/fimmu.2024.1335112
194. Wang J, Li H, Hu J, Shi R, Qin C, Chen X, et al. Relationship of triglyceride-glucose index to gallstone prevalence and age at first gallstone surgery in American adults *Sci Rep.* 2024;14(1):16749. doi: 10.1038/s41598-024-67883-0

195. Wang R, Dai L, Zhong Y, Xie G. Usefulness of the triglyceride glucose-body mass index in evaluating nonalcoholic fatty liver disease: insights from a general population. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):77. doi: 10.1186/s12944-021-01506-9
196. Wang W, Ji Q, Ran X, Li C, Kuang H, Yu X, et al. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy: A population-based cross-sectional study in China. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;39(8):e3702. doi: 10.1002/dmrr.3702
197. Wang X, Yu W, Jiang G, Li H, Li S, Xie L, et al. Global Epidemiology of Gallstones in the 21st Century: A Systematic Review and Meta-Analysis *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(8):1586-1595. doi: 10.1016/j.cgh.2024.01.051
198. Wu J, Guo J. Is weight-adjusted waist index more strongly associated with diabetes than body mass index and waist circumference?: Results from the database large community sample study *PLoS One.* 2024;19(9):e0309150. doi: 10.1371/journal.pone.0309150
199. Xu X, Gao J, Sun J, Liu R, Chen W. The role of metabolic factors in the association between obesity and cholelithiasis: A two-step, two-sample multivariable mendelian randomization study *Clinics (Sao Paulo).* 2024;79:100520. doi: 10.1016/j.clinsp.2024.100520
200. Yamagata K, Mizumoto T, Yoshizawa T. The Emerging Role of SIRT7 in Glucose and Lipid Metabolism *Cells.* 2023;13(1):48. doi: 10.3390/cells13010048
201. Yan P, Zhang L, Yang C, Zhang W, Wang Y, Zhang M, et al. Observational and genetic analyses clarify the relationship between type 2 diabetes mellitus and gallstone disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;14:1337071. doi: 10.3389/fendo.2023.1337071
202. Yan Z, Xu Y, Li K, Liu L. Association between high-density lipoprotein cholesterol and type 2 diabetes mellitus: dual evidence from NHANES database and Mendelian randomization analysis *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1272314. doi: 10.3389/fendo.2024.1272314
203. Yao Y, Shen Y. Cross-talk between gut microbiota and liver steatosis: Complications and therapeutic target *Open Life Sci.* 2023;18(1):20220699. doi: 10.1515/biol-2022-0699
204. Yao Y, Wang B, Geng T, Chen J, Chen W, Li L. The association between TyG and all-cause/non-cardiovascular mortality in general patients with type 2 diabetes mellitus is

- modified by age: results from the cohort study of NHANES 1999-2018 *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):43. doi: 10.1186/s12933-024-02120-6
205. Yin JL, Yang J, Song XJ, Qin X, Chang YJ, Chen X, et al. Triglyceride-glucose index and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews with meta-analyses of observational studies *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):177. doi: 10.1186/s12933-024-02241-y
206. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021
207. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owrangi S, Gundu-Rao N, Satchi R, Paik JM. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(10):1999-2010.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.006
208. Yuan S, Gill D, Giovannucci EL, Larsson SC. Obesity, Type 2 Diabetes, Lifestyle Factors, and Risk of Gallstone Disease: A Mendelian Randomization Investigation *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(3):e529-e537. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.034
209. Yuge H, Okada H, Hamaguchi M, Kurogi K, Murata H, Ito M, Fukui M. Triglycerides/HDL cholesterol ratio and type 2 diabetes incidence: Panasonic Cohort Study *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):308. doi: 10.1186/s12933-023-02046-5
210. Zaccardi F, Ling S, Brown K, Davies M, Khunti K. Duration of Type 2 Diabetes and Incidence of Cancer: An Observational Study in England *Diabetes Care.* 2023;46(11):1923-1930
211. Zahoor F, Saeed NU, Javed S, Sadiq HZ, Mand Khan F, Haider M, et al. Association of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease/Non-alcoholic Fatty Liver Disease With Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study in a Tertiary Care Hospital in Pakistan *Cureus.* 2023;15(10):e47240. doi: 10.7759/cureus.47240
212. Zeinhom A, Fadallah SA, Mahmoud M. Human mesenchymal stem/stromal cell based-therapy in diabetes mellitus: experimental and clinical perspectives *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):384. doi: 10.1186/s13287-024-03974-z
213. Zhang J, Wang H, Liu Y, Shi M, Zhang M, Zhang H, Chen J. Advances in fecal microbiota transplantation for the treatment of diabetes mellitus *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;14:1370999. doi: 10.3389/fcimb.2024.1370999

214. Zhang B, Zhang X, Luo Z, Ren J, Yu X, Zhao H, et al. Microbiome and metabolome dysbiosis analysis in impaired glucose tolerance for the prediction of progression to diabetes mellitus *J Genet Genomics*. 2024;51(1):75-86. doi: 10.1016/j.jgg.2023.08.005
215. Zhang J, Zhang Z, Zhang K, Ge X, Sun R, Zhai X. Early detection of type 2 diabetes risk: limitations of current diagnostic criteria. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1260623. doi: 10.3389/fendo.2023.1260623
216. Zhang J, Xiao Y, Hu J, Liu S, Zhou Z, Xie L. Lipid metabolism in type 1 diabetes mellitus: Pathogenetic and therapeutic implications *Front Immunol*. 2022;13:999108. doi: 10.3389/fimmu.2022.999108
217. Zhang L, Chu J, Hao W, Zhang J, Li H, Yang C, et al. Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications *Mediators Inflamm*. 2021;2021:5110276. doi: 10.1155/2021/5110276
218. Zhang N, Xiang Y, Zhao Y, Ji X, Sang S et al. Association of triglyceride-glucose index and high-sensitivity C-reactive protein with asymptomatic intracranial arterial stenosis: A cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.2021;28;31(11):3103-3110. doi: 10.1016/j.numecd.2021.07.009
219. Zhang Z, Tian J, Liao Q, Wang Y. The analysis of expression of CCK and IP3 receptors in gallstones patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(136):2173-6
220. Zhao N, Yu X, Zhu X, Song Y, Gao F, Yu B, Qu A. Diabetes Mellitus to Accelerated Atherosclerosis: Shared Cellular and Molecular Mechanisms in Glucose and Lipid Metabolism *J Cardiovasc Transl Res*. 2024;17(1):133-152. doi: 10.1007/s12265-023-10470-x
221. Zhao Y, Quan E, Zeng T, Huang Z, Luo Y, Peng , et al. Type 1 diabetes, its complications, and non-ischemic cardiomyopathy: a mendelian randomization study of European ancestry. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):31.doi: 10.1186/s12933-023-02117-7
222. Zhen J, Zhang Y, Li Y, Zhou Y, Cai Y, Huang G, Xu A. The gut microbiota intervenes in glucose tolerance and inflammation by regulating the biosynthesis of taurodeoxycholic acid and carnosine *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1423662. doi: 10.3389/fcimb.2024.1423662

223. Zhu SJ, Ding Z. Association between gut microbiota and seven gastrointestinal diseases: A Mendelian randomized study *J Gene Med.* 2024;26(1):e3623. doi: 10.1002/jgm.3623

Додатки

Додаток А. Список публікацій за темою дисертації:

Основні результати дослідження оприлюднені у 15 публікаціях, з них 6 видань, індексованих у базі SCOPUS, одна закордонна фахова публікація, одна у фаховому журналі України, 7 тез у матеріалах конференцій та когресів.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Komarytsia O, Radchenko O, Borovets M, Strilchuk L, Stadnik S. Changes in the cytokine profile in patients with a combination of type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease and hepatic steatosis under conditions of obesity. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2023; 30(4):460–465. DOI:<https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1373>

(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу)

2. Комариця ОЙ, Радченко ОМ, Боровець МО. Адипоцитокіни лептин та резистин у хворих на цукровий діабет і артеріальну гіпертензію залежно від наявності супутнього метаболічно-асоційованого стеатозу печінки. Проблеми ендокринної патології. 2023; 80(3): 55-60. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.3.07>

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

3. Боровець М.О., Радченко О.М., Москва Х.А., Комариця О.Й., Урбанович А.М. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023; 28(3):270-275. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-3.270 *(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу)*

4. Комариця О.Й., Радченко О.М., Москва Х.А., Боровець М.О. Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(6):419-423. DOI: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309

(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу і підготувала статтю до друку)

5. Радченко ОМ, Урбанович АМ, Комариця ОЙ, Сяська Л.В., Боровець М.О. Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного генезу. Ендокринологія. 2023;28(4): 327-334. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-4.327> (Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу і частково підготувала статтю до друку)
6. Radchenko OM, Komarytsia OJ, Borovets MO, Ivasivka RS, Guta RR. Proinflammatory interleukins 2, 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with hypertension and diabetes mellitus depending on the presence of metabolic-associated liver steatosis. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2024;20(3):200-203. DOI: 10.22141/2224-0721.20.3.2024.1389 (Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріал)
7. Komarytsia O, Radchenko O, Borovets M. Selektyna u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą przy współtowarzyszącej metabolicznej stłuszczeniowej chorobie wątroby. Forum Zaburzeń Metabolicznych. 2024;15(1):28-33 (Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу і підготувала статтю до друку)
8. Боровець МО, Урбанович АМ. Мікробіота та ендокринно-метаболічні захворювання. Діабет Ожиріння Метаболічний синдром. 2020;(1):28-34 (Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз підготувала статтю до друку)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Боровець МО. Особливості стану жовчного міхура у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: віковий аспект. Матеріали науково-практичної конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті», Київ, 21-22.11.2024. Київ, 2024
10. Боровець МО, Комариця ОЙ. Рівень селектину у пацієнтів з поєднанням артеріальної гіпертонії, цукрового діабету та метаболічно-асоційованого стеатозу печінки. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Перспективи та інновації молодих вчених в умовах воєнного часу», присвячена дню науки 23-24.5.2024; Харків, 2024: 9. (Здобувачка

здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, підготувала тези до друку)

11. Боровець М.О. Супутні гепатобіліарні ураження при цукровому діабеті. VI науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», 16 листопада 2023 р. Харків, Україна. 2023:116-117.

12. Боровець МО. Коморбідність метаболічно асоційованої хвороби печінки та цукрового діабету 2 типу: вплив на стан контролю діабету. «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», Харків, березень-травень 2023; Харків: 90-91.

13. Боровець МО. Цитокиновий профіль пацієнтів з метаболічним синдромом, поєднаним з стеатозом печінки. V науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», Харків, 17.11.2022; Харків: 90.

14. Урбанович АМ, Боровець МО. Гендерні відмінності у вмісті лептину та резистину в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від наявності ожиріння. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» 2 березня 2017. Київ, 2017: 131-132 *(Здобувачка здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, підготувала статтю до друку)*

15. Urbanovych MO. Adipocytokines and non-esterified fatty acids in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease depending on obesity. Abstract book Juvenes pro medicina, Lodz, 24-25.05.2019. Lodz, 2019:156.

Апробація результатів дисертації:

Основні наукові положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (2 березня 2017. Київ) -публікація тез; Juvenes pro medicina, (Lodz, Poland, 24-25.05.2019) – усна доповідь, публікація тез; V науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх

фармакологічна корекція» (Харків, 17.11.2022) – публікація тез; «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», (Харків, березень-травень 2023) – публікація тез; VI науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», (16 листопада 2023 р. Харків) – публікація тез; науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Перспективи та інновації молодих вчених в умовах воєнного часу» (23-24.5.2024; Харків) – публікація тез; науково-практична конференція «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Київ, 21-22.11.2024) – публікація тез; Всеукраїнська науково-практична конференція «Практичні аспекти сучасної ендокринології» (26-27 вересня 2024, Львів) – усна доповідь.

Додаток Б. Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директорка ДУ «ПЕП ім. В.Я. Данилевського
НАМН України»

Катерина МІСЮРА

2024
№ 02012131

Акт впровадження у навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** Стан жовчного міхура впливає на вуглеводний метаболізм у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та вперше виявленою гіперглікемією.
2. **Установа-розробник** – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69. Виконавець – Боровець Мирослава Олегівна, аспірантка кафедри внутрішньої медицини № 2 ЛНМУ.
3. **Джерело інформації:** Боровець М.О., Радченко О.М., Москва Х.А., Комариця О.Й., Урбанович А.М. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023; 28(3):270-275. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-3.270.
4. **Впроваджено:** як частина освітньої складової навчальних планів аспірантів ДУ «ПЕП ім. В. Я. Данилевського НАМН України».
5. **Результати впровадження:** визначення стану жовчного міхура дозволяє прогнозувати перебіг змін вуглеводного метаболізму у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та вперше виявленою гіперглікемією.
6. **Термін впровадження:** 2023 – 2024 навч. рр.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

заст. директора з наук. роботи

Інна ТИХА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директорка ДУ «ІПЕП ім. В.Я. Данилевського
 НАМН України»
 Катерина МІСЮРА
 « 01 » листопада 2024

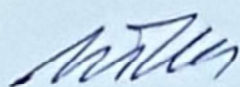
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1) Визначення формули цитокінового профілю у пацієнтів з комбінацією цукрового діабету 2 типу, артеріальної гіпертензії, стеатотичної хвороби печінки та ожиріння для підвищення ефективності діагностики коморбідних станів.
- 2) Львівський НМУ ім. Данила Галицького (м. Львів, вул. Пекарська, 69).
- 3) Автори впровадження: Боровець М.О., Радченко О.М., Комариця О.Й..
- 4) Джерело інформації: Komarytsia O, Radchenko O, Borovets M., Strilchuk L., Stadnik S. Changes in the cytokine profile in patients with a combination of type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease and hepatic steatosis under conditions of obesity. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2023; 30(4):460–465. DOI:<https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1373>.
- 5) Впроваджено у роботу клініки ДУ «ІПЕП ім. В. Я. Данилевського НАМН України».
- 6) Термін впровадження: квітень 2024 р. - жовтень 2024 р.
- 7) Загальна кількість спостережень: 20.
- 8) Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження.

Показник	Результати	
	автора, що пропонує	установи, що впровадила
Запропоновано визначати формулу цитокінового стану для підвищення ефективності діагностики комбінації названих станів.	Найбільш інформативним є збільшення лептину та прозапальних інтерлейкінів	Найбільш інформативним є збільшення лептину та прозапальних інтерлейкінів

9) Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження



заст. директора
з наук. роботи

Інна ТИХА

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Медичний директор
відокремленого підрозділу «Лікарня Князя Лева»
комунального некомерційного підприємства
Львівського територіального медичного об'єднання № 2
«Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та палативної допомоги»
Соколовська М.Ю.



15 жовтня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1) Цитокиновий профіль у пацієнтів з комбінацією цукрового діабету 2 типу, артеріальної гіпертензії, стетотичної хвороби печінки та ожиріння.
- 2) Львівський НМУ ім. Данила Галицького (м. Львів, вул. Пекарська, 69).
- 3) Автори впровадження: Боровець М.О., Радченко О.М., Комариця О.Й..
- 4) Джерело інформації: Komarytsia O, Radchenko O, Borovets M., Strilchuk L., Stadnik S. Changes in the cytokine profile in patients with a combination of type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease and hepatic steatosis under conditions of obesity. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2023; 30(4):460–465. DOI:<https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1373>.
- 5) Впроваджено у терапевт. відділі відокремленого підрозділу «Лікарня Князя Лева» 2 ТМО
- 6) Термін впровадження: квітень 2024 р. - жовтень 2024 р.
- 7) Загальна кількість спостережень: 20.
- 8) Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження.

Показник	Результати	
	автора, що пропонує	установи, що впровадила
Запропоновано визначати формулу цитокинового стану для підвищення ефективності діагностики комбінації названих станів.	Найбільш інформативним є збільшення лептину та прозапальних інтерлейкінів	Найбільш інформативним є збільшення лептину та прозапальних інтерлейкінів

9) Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

*Завідувачка
центру, Терапія
Григорина Струж*



Перший проректор з навчально-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького
доц. Ірина СОЛОНИНКО

« 23 » 10 2024

Акт впровадження у навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: Стан жовчного міхура впливає на вуглеводний метаболізм у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та вперше виявленою гіперглікемією.
2. Установа-розробник – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69. Виконавець – Боровець Мирослава Олегівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини № 2 ЛНМУ.
3. Джерело інформації: Боровець М.О., Радченко О.М., Москва Х.А., Комариця О.Й, Урбанович А.М. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023; 28(3):270-275. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-3.270.
4. Впроваджено на кафедрі ендокринології ЛНМУ. Включено до лекцій та практичних занять для студентів 4 курсу медичного факультету.
5. Результати впровадження: визначення стану жовчного міхура дозволяє прогнозувати перебіг змін вуглеводного метаболізму у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та вперше виявленою гіперглікемією.
6. Термін впровадження: 2023 – 2024 навч. рр.
7. Зауваження та пропозиції: немає.


Завідувач кафедри
ендокринології ЛНМУ

д.мед.н., проф. Аліна УРБАНОВИЧ

«Затверджую»



Перший проректор з навчально-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету

 імені Данила Галицького
доц. Ірина СОЛОЇНКО
« 28 » 10 2024

Акт впровадження у навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: Стан жовчного міхура впливає на вуглеводний метаболізм у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та вперше виявленою гіперглікемією.
2. Установа-розробник – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69. Виконавець – Боровець Мирослава Олегівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини № 2 ЛНМУ.
3. Джерело інформації: Боровець М.О., Радченко О.М., Москва Х.А., Комариця О.Й, Урбанович А.М. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023; 28(3):270-275. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-3.270.
4. Впроваджено на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ. Включено до лекцій та практичних занять для студентів 3 курсу медичного факультету.
5. Результати впровадження: визначення стану жовчного міхура дозволяє прогнозувати перебіг змін вуглеводного метаболізму у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та вперше виявленою гіперглікемією.
6. Термін впровадження: 2023 – 2024 навч. рр.
7. Зауваження та пропозиції: немає.

Завідувач кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини
ЛНМУ ім. Данила Галицького



д.мед.н., проф. Андрій БАЗИЛЕВИЧ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Визначення формули цитокінового профілю у пацієнтів з комбінацією цукрового діабету 2 типу, артеріальної гіпертензії, стеатотичної хвороби печінки та ожиріння для підвищення ефективності діагностики коморбідних станів.
2. Львівський НМУ ім. Данила Галицького (м. Львів, вул. Пекарська, 69).
3. Автори впровадження: Боровець М.О., Радченко О.М., Комариця О.Й.
4. Джерело інформації: Komarytsia O, Radchenko O, Borovets M., Strilchuk L., Stadnik S. Changes in the cytokine profile in patients with a combination of type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease and hepatic steatosis under conditions of obesity. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2023; 30(4):460–465. DOI:https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1373.
5. Впроваджено в стаціонарному ендокринологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».
6. Термін впровадження: квітень 2024 р. - жовтень 2024 р.
7. Загальна кількість спостережень: 20.
8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження.

Показник	Результати	
	автора, що пропонує	установи, що впровадила
Запропоновано визначати формулу цитокінового стану для підвищення ефективності діагностики комбінації названих станів.	Найбільш інформативним є збільшення лептину та прозапальних інтерлейкінів	Найбільш інформативним є збільшення лептину та прозапальних інтерлейкінів

9. Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальні за впровадження:

Завідувачка стаціонарним ендокринологічним відділенням ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»

Ірина БІЛООКА

Завідувачка кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології
Буковинського державного медичного університету, д.мед.н., професорка

Наталія ПАШКОВСЬКА

«Затверджую»

Перший проректор з навчально-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету



імені Данила Галицького

доц. Ірина СОЛОНІНКО

« 01 » 11 2024

Акт впровадження до навчального процесу

1. Пропозиція для впровадження: Прицільна діагностика стеатозу печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу.
2. Установа-розробник – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69. Виконавець – Боровець Мирослава Олегівна, Радченко Олена Мирославівна, Комариця Орест Йосипович, сяська Любов Володимирівна, співробітники кафедри внутрішньої медицини №2 ЛНМУ.
3. Джерело інформації: Радченко ОМ, Урбанович АМ, Комариця ОЙ, Сяська Л.В., Боровець М.О. Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного генезу. Ендокринологія. 2023;28(4): 327-334.
4. Впроваджено на кафедрі терапії №1, лабораторної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО ЛНМУ. Включено до лекційного курсу та практичних занять у курсантів ФПДО.
5. Результати впровадження: запропоновано проводити прицільну діагностику стеатозу печінки в усіх хворих на цукровий діабет 2 типу з УЗД та визначенням тригліцеридо-глюкозного індексу.
6. Термін впровадження: 2023/24 рр.
7. Зауваження та пропозиції: немає.

Завідувач кафедри терапії №1, лабораторної
діагностики та гематології і трансфузіології
ФПДО ЛНМУ

д.мед.н., проф. Євген СКЛЯРОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного університету


Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

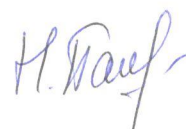


2024 р.

Акт впровадження у навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: Стан жовчного міхура впливає на вуглеводний метаболізм у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та вперше виявленою гіперглікемією.
2. Установа-розробник – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69. Виконавець – Боровець Мирослава Олегівна, аспірантка кафедри внутрішньої медицини № 2 ЛНМУ.
3. Джерело інформації: Боровець М.О., Радченко О.М., Москва Х.А., Комариця О.Й, Урбанович А.М. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023; 28(3):270-275. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-3.270.
4. Впроваджено на кафедрі. Включено до лекційного курсу та практичних занять для студентів 4-6 курсів Медичного факультету.
5. Результати впровадження: визначення стану жовчного міхура дозволяє прогнозувати перебіг змін вуглеводного метаболізму у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та вперше виявленою гіперглікемією.
6. Термін впровадження: 2023 – 2024 навчальний рік
7. Зауваження та пропозиції: немає.

Завідувачка кафедри клінічної імунології,
алергології та ендокринології
Буковинського державного медичного
університету, д.мед.н., професорка



Наталія ПАШКОВСЬКА