Міністерство охорони здоров’я України

Харківський національний медичний університет

ТИМОШЕНКО ГАЛИНА ЮРІЇВНА

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

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

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків - 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті

МОЗ України.

**Науковий керівник**: доктор медичних наук, професорка

 **ЖУРАВЛЬОВА Лариса Володимирівна**,

 Харківський національний медичний університет

 МОЗ України, завідувачка кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології

**Офіційні опоненти:** - доктор медичних наук, професорка

 **ФАДЄЄНКО Галина Дмитрівна**,

 директор ДУ «Національний інститут терапії

 ім. Л.Т. Малої НАМН України»;

 - доктор медичних наук, професор

 **ФЕДІВ Олександр Іванович**,

 завідувач кафедри внутрішньої медицини

 та інфекційних хвороб Буковинського державного

 медичного університету МОЗ України.

Захист дисертації відбудеться « 23 » квітня 2021 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).

Автореферат розіслано «\_\_ » \_\_\_\_\_\_\_ 2021 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професорка Т.В. Фролова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) 2 типу обумовлює його соціальну значущість, а прогресування та розвиток ускладнень розглядаються з позиції медико-соціального обтяження, як за рахунок значних витрат на лікування таких хворих, так і ранньої та високої інвалідизації (ВООЗ, 2016; Standarts of medical care in diabetes, 2018). До факторів, які сприяють виникненню ЦД 2 типу, відносять: ожиріння, малорухомий спосіб життя, хронічні стреси, генетичну схильність, куріння та вживання алкоголю.

У патогенезі ЦД 2 типу задіяні зміни усіх видів обміну (вуглеводного, жирового, білкового, електролітного тощо), що забезпечує не тільки різноманітність клінічних проявів, але й сприяє ранньому формуванню ускладнень (Аметов А.С., Прудникова М.А., 2016; Вдовиченко В.І. та ін., 2014). В такому разі, уточнення патогенетичних ланок захворювання, особливо в ситуації його перебігу в поєднанні з іншими хронічними захворюваннями внутрішніх органів, розробка адекватних схем терапії та профілактичних засобів є актуальною проблемою медицини.

Доведено, що у 75% випадків ЦД 2 типу супроводжується ураженням системи органів травлення (як первинного, так і вторинного характеру), що впливає на вибір тактики лікування (Вдовиченко В.І. та ін., 2014). Так, у таких пацієнтів нерідко виявляють діабетичні холецистопатії – ураження жовчного міхура (ЖМ) та жовчовивідних шляхів (Davis T. еt al., 2019; Wang Y. еt al., 2018). Серед хронічних захворювань ЖМ та біліарного тракту особливе місце належить хронічному безкам’яному холециститу (ХБХ). Перебіг захворювання пов’язують з розвитком асептичного (частіше) запалення ЖМ, що призводить до порушення травлення як збоку біліарної системи, так і негативно впливає на екзокринну функцію підшлункової залози – адже активація ферментів залози відбувається у дванадцятипалій кишці у присутності жовчних кислот (ЖК) (Фадєєнко Г.Д., Чернова В.М., 2015; Shapiro Н. еt al., 2018).

Відомо, що однією з важливих функцій печінки є продукція ЖК - кінцевих продуктів катаболізму холестерину (ХС), які надходять до тонкого кишечника після прийому їжі (Schneider B. L. еt al., 2018). Вони є важливими фізіологічними агентами для всмоктування поживних речовин у кишечнику та виділення з жовчю ліпідів, токсичних метаболітів та ксенобіотиків. ЖК – це також сигнальні молекули та метаболічні регулятори, які активують ядерні рецептори та рецептори, пов’язані з білком G (G protein-coupled receptor, GPCR) для регуляції рівню печінкових ліпідів, глюкози та енергетичного обміну (Garcia M. еt al., 2018). Перетворення ХС у кислоти має вирішальне значення для підтримки його гомеостазу та запобігання накопичення ХС, тригліцеридів (ТГ) та токсичних метаболітів, а також пошкодження печінки та інших органів. При концентрації в мілімолярному діапазоні ЖК діють як детергенти; в менших концентраціях вони мають проапоптотичні та прозапальні властивості і викликають некроз (Appleby R. N. еt al., 2019; Chiang J.Y., 2013).

 Увагу дослідників привертає новий клас білків, так званих ендокринних регуляторів фізіологічних функцій і геропротекторів – факторів росту фібробластів (ФРФ), з яких ФРФ-19 має ендокринні властивості (Kim Y. C. еt al., 2015; Zhang F. еt al., 2015). Синтез ендокринних регуляторів класу ФРФ, а саме ФРФ-19, відбувається у багатьох клітинах: кишківника, сітківки, жовчного міхура, нирок тощо. ФРФ-19 приймає участь у регуляції рівня глюкози, обміні ліпідів, синтезу ЖК, підтримці енергетичного гомеостазу, контролює вагу (Roesch S.L. еt al., 2015; Kim Y.C. еt al., 2015; Zhang F. еt al., 2015).

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

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

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

**Завдання дослідження:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Розроблений спосіб прогнозування розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ на підставі визначення зниження рівня індексу скорочення ЖМ та вмісту ФРФ-19 менше за 98,33 пг/мл дозволяє розглядати їх в якості предикторів означених порушень.

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

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

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

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

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

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

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** В умовах гастроентерологічного та ендокринологічного відділень КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» обстежено 126 хворих, серед яких у 62 випадках діагностовано поєднання ЦД 2 типу та ХБХ (основна група); 33 пацієнти мали ізольований ЦД 2 типу та у 31 випадку діагностовано ізольований ХБХ. Вік хворих був у межах від 44 до 75 років; тривалість ЦД 2 типу коливалась від 1 до 19 років; хронічного холециститу – від 3 до 15 років. Контрольна група була представлена 20 практично здоровими особами, які були тотожними дослідженим групам за віком та статтю.

Діагноз «Хронічний холецистит» встановлювали при оцінці клініко-анамнестичних та інструментальних даних з урахуванням критеріїв, представлених у клінічному «Протоколі надання медичної допомоги хворим на хронічний холецистит» (наказ МОЗ України №271 від 13.06.2005 р.).

Верифікація діагнозу ЦД 2 типу ґрунтувалась на оцінці показників вуглеводного обміну: визначення показників короткострокового та довгострокового вуглеводних балансів – глікемічний профіль та глікозильований гемоглобін, а також з урахуванням класифікації щодо порушень глікемії (ВООЗ, 1999 р.), згідно уніфікованого «Клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу» (наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р.).

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

Критеріями виключення були: кардіоваскулярна патологія (хронічна серцева недостатність більше 2А стадії, гостра серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда), ЦД у стадії декомпенсації (показники глікозильованого гемоглобіну не перевищували 8,5%), супутня клінічно-значима патологія з боку інших органів та систем, наявність гострих запальних та загострення хронічних запальних захворювань, онкологічна патологія, зловживання алкоголем в анамнезі.

Визначення стану ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), ХС ЛПНЩ, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та холестерин ліпопротеїдів дуже високої щільності (ХС ЛПДВЩ), ТГ) проводили імуноферментним методом (набір реактивів «Dac spectrum med», Молдова). Вмісту ЖК у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів фірми «Dialab» (Австрія). Рівень ФРФ-19 досліджували імуноферментним методом (набір реактивів «[BioVendor](http://www.biovendor.com/)», Чеська республіка). Рівень СРП в сироватці крові визначався латексним методом за допомогою набору «НВЛ Гранум». Вміст інсуліну визначали імуноферментним методом (набір реактивів «DRG», Німеччина), глюкози в сироватці крові - глюкозоксидантним методом (набір реактивів «Felisit», Україна) в плазмі крові натщесерце з розрахунком індексу інсулінорезистентності (ІР) HOMA за формулою: HOMA = концентрація інсуліну (мкОД/мл) × глюкоза натщесерце (ммоль/л) / 22,5.

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

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

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

**Результати дослідження та їх обговорення.** На першому етапі дослідження було проаналізовано функціональний стан біліарної системи у виділених групах хворих. При проведенні оглядової холецистосонографії у осіб контрольної групи превалювала грушоподібна форма ЖМ з гомогенним вмістом без ознак деформації, потовщення стінок або збільшення розмірів ЖМ. У хворих з ЦД 2 типу та ХБХ, а також у хворих на ізольований ХБХ переважали пацієнти з циліндричною формою міхура (80,6% та 71% відповідно), які мали потовщення його стінок (100% у хворих обох груп). Крім того, більше ніж у 3/4 пацієнтів цих груп була наявна деформація контурів ЖМ, спостерігалися септальні перетинки, а також негомогенний вміст у порожнині ЖМ. Майже у половини хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ, а також у 1/5 хворих на ізольований ХБХ знайдено сладж-феномен. При ізольованому ЦД 2 типу переважну більшість складали особи з грушоподібною та овальною формою ЖМ (80,5%); у третини із них знайдено деформацію контурів ЖМ; більше половини осіб мали негомогенний вміст ЖМ та його збільшені розміри. Виявлені зміни ЖМ (потовщення стінок) у хворих на ізольований ХБХ та при поєднаному перебігу ХБХ з ЦД 2 типу, на нашу думку, були результатом хронічного запального процесу в міхурі, що супроводжувалося розвитком сполученої тканини.

У третини хворих на ізольований ХБХ, а також у 1/5 осіб за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ вміст ЖМ був гомогенним. Позитивний ультразвуковий симптом Мерфі виявлено у всіх хворих з ізольованим ХБХ. У хворих на ізольований ЦД 2 типу осіб з позитивним ультразвуковим симптомом Мерфі виявлено не було. Істотно менша кількість осіб з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ порівняно з особами на ізольований ХБХ мала позитивний ультразвуковий симптом Мерфі, що може бути пов’язано з розвитком діабетичної автономної нейропатії. Тобто, у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ спостерігаються більш виразні зміни параметрів оглядової холецистографії, для яких було характерним зростання відсотка пацієнтів зі збільшенням розмірів ЖМ, двократним збільшенням пацієнтів зі сладж-феноменом, а також зменшенням відсотку осіб з позитивним ультразвуковим симптомом Мерфі, що може ускладнювати своєчасну діагностику уражень біліарної системи при ЦД.

Під час проведення динамічної холецистографії виявлено зростання часу латентного періоду, а також початкового об’єму ЖМ у хворих з коморбідною патологією та ізольованим ХБХ при порівнянні з контрольною групою. У хворих з ізольованим ЦД 2 типу час латентного періоду істотно перевищував такий у осіб контрольної групи, але був нижче порівняно з пацієнтами, що мали коморбідність ЦД 2 типу та ХБХ. Подібні відмінності були характерні й при співставленні часу латентного періоду хворих з ізольованим ХБХ та поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу. Зіставлення початкового об’єму ЖМ у хворих з ізольованим ЦД 2 типу та групою контролю показало, що знайдено тенденцію до зростання рівня даного показника при ЦД, яка не досягала рівня достовірності (р=0,05). Коефіцієнт випорожнення ЖМ у групі контролю вірогідно перевищував такий у хворих основної групи, а також при ізольованих ХБХ та ЦД 2 типу на будь-якому інтервалі часу проведення динамічної холецистографії (15, 30, 45 та 60 хвилин).

Коефіцієнт випорожнення ЖМ у групі з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу був нижче при порівнянні з хворими груп співставлення на 30, 45 та 60 хвилині. Знайдено достовірно більший кінцевий об’єм ЖМ у хворих всіх груп при співставленні з особами контролю. Причому кінцевий об’єм ЖМ у хворих з ЦД 2 типу та ХБХ мав достовірно більший об’єм порівняно з даним показником у груп на ізольований ХБХ та ізольований ЦД 2 типу.

 Проведено оцінку індексу скорочення V max/V min в групах хворих, що дозволило виявити відмінності у даному показнику по відношенню до контролю: достовірне зниження означеного параметру, виразність якого більшою мірою була притаманна хворим з поєднанням ЦД 2 типу та ХБХ. Порівняння даного параметра у хворих з ізольованим перебігом захворювань та осіб основної групи виявило його достовірне зменшення за умов коморбідності.

Поєднання ЦД 2 типу та ХБХ спричиняло негативний вплив на об’єм та індекс скорочення ЖМ: визначено достовірне збільшення як початкового, так і кінцевого об’ємів міхура, а також зниження рівня індексу скорочення. Крім того, у хворих основної групи встановлено зниження коефіцієнту випорожнення ЖМ на 30, 45 та 60 хвилинах динамічної холецистосонографії (р<0,05).

Аналіз функціонального стану гепатобіліарної системи шляхом оцінки гепатоіндикаторів (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфотази, гама-глутамілтранспептидази) та рівнів білірубіну і його фракцій у хворих з поєднанням ХБХ та ЦД 2 типу, при ізольованому ЦД 2 типу та ізольованому ХБХ та при їх співставленні з групою контролю відмінностей не виявив (р>0,05). При порівнянні з особами контрольної групи знайдено зростання рівнів α1-, β-, γ-глобулінів у хворих основної групи, при ізольованому ЦД 2 типу, при ізольованому ХБХ та зниження рівня альбуміну сироватки крові у хворих з коморбідністю хвороб та при ізольованому ЦД 2 типу. Також продемонстровано зростання значень СРП у хворих за коморбідностю нозологій (4,96±0,41 мг/л), при ізольованому ЦД 2 типу (1,29±0,21 мг/л) і при ізольованому ХБХ (1,38±0,32 мг/л) порівняно з групою контролю (0,19±0,09 мг/л). Значення СРП при поєднанні ЦД 2 типу та ХБХ перевищувало такі при ізольованому ЦД 2 типу або при ізольованому ХБХ (р<0,05).

При визначенні показників вуглеводного обміну у пацієнтів основної групи були отримані наступні результати. Встановлено зростання рівня інсуліну у 4,2 рази, глікемії у 1,7 рази, глікозильованого гемоглобіну у 1,6 рази та індексу НОМА у 18 разів. При ізольованому ЦД 2 типу рівень глікемії збільшувався у 1,6 рази, інсуліну у 4,1 рази, індекс НОМА у 16,3 рази й глікозильованого гемоглобіну у 1,5 рази. Порівняння параметрів вуглеводного обміну у хворих з ізольованим ХБХ та групою контролю, вірогідних відмінностей не виявило (р>0,05). Таким чином, були виявлені зміни параметрів вуглеводного обміну у вигляді гіперглікемії разом з гіперінсулінемією та ІР в обох групах хворих на ЦД.

При визначенні вмісту показників ліпідного обміну було встановлено, що у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ рівень ЗХ був вище, ніж у осіб групи контролю на 95% (р<0,01), ТГ в 2,6 рази, ХС ЛПНЩ на 67,4% (р<0,01) та коефіцієнту атерогенності (КА) - у 1,97 рази (р<0,01); ХС ЛПДНЩ перевищував показник норми у 2,25 рази (р<0,01), а рівень ХС ЛПВЩ – був нижче в 2,9 рази (р<0,01).

У хворих на ізольований ХБХ рівні ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ й ХС ЛПДНЩ вірогідно перевищували такі у осіб контрольної групи на 33,5%, 14,8%, 28,9% та 50% відповідно (р<0,05); показник ХС ЛПВЩ був нижче на 19%, ніж у групі контролю (р<0,05). Показник КА у хворих з ізольованим ХБХ та у групі контролю не мав вірогідних відмінностей (р>0,05). При співставленні наданих показників між хворими, що мали ХБХ було визначено: рівні ЗХ, ТГ й ХС ЛПНЩ були вищі за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу на 46,1%, в 2,26 рази й на 29,8% відповідно (р<0,05), а концентрація ХС ЛПВЩ - нижче (р<0,05).

Наступним етапом роботи було визначення вмісту ФРФ-19. Так, рівень білку ФРФ-19 у пацієнтів з коморбідною патологією був вірогідно нижче, ніж в контролі, та складав 71,49±4,02 пг/мл проти 163,92±6,67 пг/мл (р<0,01). У хворих на ХБХ (118,36±8,24 пг/мл), як і ізольований ЦД 2 типу (82,57±3,06 пг/мл), також було встановлено зниження показника ФРФ-19 проти контролю, однак його вміст був більшим, ніж у хворих основної групи: у 1,7 разів у хворих з ізольованим ХБХ та у 1,2 рази при порівнянні з даними хворих на ізольований ЦД 2 типу.

Проаналізовано вплив тривалості ЦД 2 типу на вміст ФРФ-19. Для реалізації даного етапу основна група хворих та особи з ХБХ були розподілені на підгрупи згідно тривалості ЦД 2 типу. До 1а підгрупи основної групи увійшли хворі з анамнезом менше 5 років; 1б підгрупу складали особи з анамнезом ЦД понад 5 років. 2а підгрупа була сформована хворими на ізольований ЦД 2 типу тривалістю менше 5 років, до 2б підгрупи залучено хворих з ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років. Так, при коморбідності захворювань визначено наступні відмінності. У хворих 1б підгрупи концентрація ФРФ-19 була достовірно нижче на 14,7 %, ніж у хворих 1а підгрупи (58,73±2,84 пг/мл проти 68,87±3,93 пг/мл, р<0,05). Подібні зміни виявлено у підгрупах хворих з ізольованим ЦД 2 типу: концентрація ФРФ-19 у хворих 2б підгрупи знижувалась на 17% порівняно з хворими 2а підгрупи (66,72±2,1 пг/мл проти 80,33±3,77 пг/мл, р<0,05).

Подальший науковий пошук обумовив необхідність співставлення підгруп хворих з однаковим терміном ЦД 2 типу залежно від наявності ХБХ. Так рівень ФРФ-19 у хворих 1а підгрупи основної групи тривалістю менше 5 років, був на 14,3% нижче при зіставленні з підгрупою 2а, до якої увійшли хворі з ізольованим ЦД 2 типу подібної тривалості (р<0,05). Знайдено зменшення концентрації ФРФ-19 у хворих основної групи з анамнезом понад 5 років (1б група) на 12% порівняно з хворими на ізольований ЦД 2 типу (р<0,05). Виявлені дані можна пояснити зниженням активності ФРФ-19 через вплив метаболічних порушень на роботу кишечнику, розвитком автономної нейропатії, результатом чого є порушення синтезу ФРФ-19.

Проаналізовано зміни параметрів вуглеводного обміну залежно від квартілей ФРФ-19. Основну групу пацієнтів було розподілено наступним чином: 1-й квартіль з рівнем ФРФ-19 у межах (51,64-62,58) пг/мл, 2-й квартіль з вмістом ФРФ-19, що коливався від (62,59 до 71,85) пг/мл, 3-й квартіль сформовано при рівні ФРФ-19 (71,86-84,41) пг/мл та 4-й квартіль з ФРФ-19 у межах (84,42-90,32) пг/мл. Рівень інсуліну у хворих з поєднаним перебігом у 1-му квартілі виявив тенденцію до зростання порівняно з 3-м квартілем (р=0,09) та з 4-м квартілем (р=0,07). Зіставлення рівнів інсуліну у хворих з ЦД 2 типу та ХБХ у 1-му та 2-му квартілях ФРФ-19 достовірних відмінностей не визначило (р>0,05). Концентрація глюкози у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ у 1-му квартілі ФРФ-19 перевищувала таку у 4-му (р<0,05), виявила тенденцію до зростання при порівнянні з 3-м квартілем (р=0,05) та була відповідна рівню глікемії у 2-му квартілі (р>0,05). Вивчення змін індексу НОМА показало подібні результати: у 1-му квартілі індекс НОМА був вище, ніж у 4-му ФРФ-19 у хворих основної групи. Порівняння рівнів індексу НОМА у 1-му та 2-му квартілях ФРФ-19 не виявило відмінностей (р>0,05). При зіставленні 1-го та 3-го квартіля ФРФ-19 за показником індексу НОМА визначалася лише тенденція до зростання у 1-му квартілі (р=0,05). Отримані результати вказують на більш значні порушення вуглеводного обміну за умов низьких рівнів ФРФ-19, що дозволяє провести розрахунки прогностичного значення даного показника.

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

З метою визначення впливу вікової градації на перебіг захворювань кожну групу хворих було розподілено за віком, згідно класифікації ВООЗ. До 1а групи, яку склали особи середнього віку (45-59 років), увійшло 35 пацієнтів (середній вік 52,19±0,72 років) з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу. Особи похилого віку (60-74 роки) були спрямовані до 1б групи - 27 пацієнтів (середній вік 66,22±1,65 років). Група хворих на ізольований ЦД 2 типу була представлена 18 (2а група) та 15 (2б група) пацієнтами відповідно (середній вік 53,69±0,87 і 63,67±3,14 роки). До 3а групи увійшло 17 осіб з ізольованим ХБХ і середнім віком - 53,84±0,93 років; та 3б група була представлена 14 хворими (середній вік 64,36±3,18 років).

Встановлено, що у осіб основної групи середнього віку показник ФРФ-19 був нижчим за рівень у контрольній групі (69,74±4,05 пг/мл проти 163,92±6,67 пг/мл, р<0,05). Аналогічна направленість змін даного показника виявлена і у хворих похилого віку (59,68±3,01 пг/мл проти 163,92±6,67 пг/мл, р<0,05). Однак слід відзначити, що, незважаючи на зниження показника по відношенню до норми, знайдено його достовірне зростання на 16,9% у хворих середнього віку порівняно з хворими похилого віку (69,74±4,05 пг/мл проти 59,68±3,01 пг/мл відповідно, р<0,05). У хворих на ізольований ЦД 2 типу вміст ФРФ-19 також було знижено в обох групах по відношенню до контролю: 81,23±2,79 пг/мл та 67,58±2,04 пг/мл проти 163,92±6,67 пг/мл відповідно, (р<0,05). У той же час у хворих похилого віку зміни у даному показнику були більш значними та відрізнялися від його вмісту у осіб середнього віку на 20,2% (67,58±2,04 пг/мл проти 81,23±2,79 пг/мл, р<0,05). При визначенні вмісту ФРФ-19 при ізольованому ХБХ встановлено його зменшення у хворих середнього віку (113,43±3,18 та 90,23±1,21 пг/мл проти 163,92±6,67 пг/мл відповідно, р<0,05).

Проведено співставлення показника ФРФ-19 між обстеженими групами. Так, у хворих середнього віку основної групи виявлено зниження концентрації ФРФ-19 по відношенню до осіб з ізольованим ЦД 2 типу (69,74±4,05 пг/мл проти 81,23±2,79 пг/мл, р<0,05). У групах хворих похилого віку також були виявлені відмінності: зміни означеного показника були більш виразними при коморбідності, ніж при ізольованому ЦД 2 типу (59,68±3,01 пг/мл проти 67,58±2,04 пг/мл, р<0,05).

За коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу, як у хворих середнього віку (69,74±4,05 пг/мл), так і похилого віку (59,68±3,01 пг/мл) знайдено більш низькі рівні ФРФ-19, ніж у хворих з ізольованим ХБХ аналогічного віку (113,43±3,18 пг/мл та 90,23±1,21 пг/мл відповідно, р<0,05).

Встановлено зв’язки зворотного характеру між рівнем ФРФ-19 та віком хворих як за наявності поєднаного перебігу ХБХ та ЦД 2 типу (1а група R= -0,37; 1б група R= -0,48), так і на ізольований ЦД 2 типу (2а група R= -0,34; 2б група R= -0,42) та ізольований ХБХ (3а група R= -0,34; 3б група R= -0,42). Тобто, вміст ФРФ-19 мав залежність від віку пацієнтів та був вірогідно нижчим у хворих похилого віку.

Одночасно знайдено зростання рівня ЖК у хворих основної групи у 4,8 разів (2,57±0,12 ммоль/л), при ізольованому ЦД 2 типу - у 3,7 разів (1,98±0,18 ммоль/л) та при ізольованому ХБХ - у 2,6 рази (1,41±0,38 ммоль/л) при співставленні з особами групи контролю (0,54±0,11 ммоль/л) (р<0,05). На нашу думку, збільшення вмісту ЖК у групах хворих може бути пов’язано з порушенням ентерогепатичної регуляції внаслідок ефектів ФРФ-19.

Наступний етап дослідження передбачав проведення аналізу зв’язків між досліджуваними параметрами. Визначено, що у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ існують зв'язки зворотного характеру між рівнем ФРФ-19 та сироватковою концентрацією глюкози (R = -0,57; p<0,05), індексом НОМА (R = -0,42; p<0,05).

У групах хворих на ізольований ХБХ або ізольований ЦД 2 типу у даних когортах також було знайдено зворотній зв'язок між ФРФ-19 та глікемією (R= -0,71; p<0,05 та R = -0,51; p<0,05 відповідно). Крім того, спостерігалися кореляційні зв’язки зворотного характеру між рівнем ФРФ-19 та індексом НОМА, як у групі з ізольованим ХБХ (R = -0,74; p<0,05), так і за умов ізольованого ЦД 2 типу (R = -0,47). Такі результати вказують на те, що за умов високої активності ФРФ-19 відбувається зниження рівня глюкози й рівня ІР, що обумовлено регуляторним ефектом даного маркера щодо гомеостаза глюкози. Привертає увагу той факт, що у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ, а також у осіб на ізольований ЦД 2 типу спостерігалася гіперглікемія разом з достовірно більш низьким сироватковим рівнем ФРФ-19. Такі дані можуть бути пояснені дозозалежністю ефектів ФРФ-19. Тобто за наявності ЦД 2 типу рівень ФРФ-19 неадекватний задля забезпечення фізіологічного функціонування вуглеводного обміну, у той час коли у хворих з ізольованим ХБХ наявний компенсаторний механізм регуляції гомеостазу глюкози з боку ФРФ-19. Отримані кореляційні зв’язки підтверджують дане припущення.

Незважаючи на односпрямованість взаємин між показниками у хворих з ізольованим ЦД, ХБХ та за коморбідності хвороб, вони різняться за силою. У той час коли у хворих основної групи, а також у групі ізольованого ЦД 2 типу негативний зв'язок між ФРФ-19 та концентрацією глюкози мав середню силу (R = -0.57 та R = -0.51), у хворих з ізольованим ХБХ він був сильним (R = -0,71). Подібні результати відмічено і щодо сили зв’язків між ФРФ-19 та рівнем індексу НОМА у всіх групах.

При аналізі взаємозв’язків між рівнем ФРФ-19 та вмістом ЖК хворих основної групи виявлено зв’язки зворотного характеру (R = -0,78; р<0,05), при ізольованому ЦД 2 типу (R = -0,65; р<0,05) та у хворих з ізольованим ХБХ (R = -0,45; р<0,05). У той час у хворих на ізольований ХБХ та ізольований ЦД 2 типу кореляційні зв’язки були середні за силою, при поєднанні захворювань негативний зв’язок набував сильної сили.

Також встановлені зв’язки зворотного характеру між рівнем ФРФ-19 та віком хворих як за наявності поєднаного перебігу ЦД 2 типу та ХБХ (R = -0,42; р<0,05), так і у хворих на ізольований ЦД 2 типу (R = -0,39; р<0,05), ізольованим ХБХ (R = -0,44; р<0,05).

Знайдено негативний кореляційний зв'язок між ФРФ-19 та тривалістю ЦД 2 типу у хворих з ХБХ (R = -0,27; р<0,05). Зв'язок подібної спрямованості виявлено при ізольованому ЦД 2 (R = -0,32; р<0,05).

Знайдено зворотні зв’язки між концентрацією ФРФ-19 сироватки і рівнем ТГ (R = -0,34; р<0,05), ЗХ (R = -0,37; р<0,05) та ЛПНЩ (R = -0,38; р<0,05) у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу й ХБХ. У хворих з ізольованим ЦД 2 типу отримано зв’язки зворотного характеру між вмістом ФРФ-19 і рівнем ЗХ (R = -0,36; р<0,05), рівнем ТГ (R = -0,38; р<0,05) та ЛПНЩ (R = -0,41; р<0,05). Визначено зворотні зв’язки між ФРФ-19 та рівнем ТГ (R = -0,37; р<0,05), ЛПНЩ (R = -0,33; р<0,05), рівнем ЗХ (R = -0,32; р<0,05) у хворих з ізольованим ХБХ. Тобто, зниження концентрації ФРФ-19 призводить до зростання проатерогенних фракцій ліпідограми у хворих з усіх груп, що можна розглядати в якості додаткового патогенетичного механізму в парадигмі дисліпідемії при ЦД 2 типу й супутній біліарній патології.

Вивчені зв’язків між ФРФ-19 та показниками моторно-евакуаторної функції ЖМ. Знайдено прямі кореляційні зв’язки між рівнем ФРФ-19 сироватки та коефіцієнтом випорожнення на 30, 45 та 60 хвилинах динамічної холецистосонографії у хворих з поєднанням хвороб: R = 0,51, р<0,05; R = 0,57, р<0,05 та R = 0,63, р<0,05 відповідно. У хворих з ізольованим ЦД 2 типу такі кореляції відповідали (R = 0,48, р<0,05; R = 0,56, р<0,05 та R = 0,44, р<0,05 відповідно) та при ізольованому ХБХ дорівнювали (R = 0,51, р<0,05; R = 0,48, р<0,05 та R = 0,49, р<0,05 відповідно).

Аналіз зв’язків між вмістом ФРФ-19 та індексом скорочення ЖМ показав наявність прямих зв’язків у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ (R = 0,78, р<0,05), у хворих на ізольований ЦД 2 типу (R = 0,53, р<0,05) та при ізольованому ХБХ (R = 0,56, р<0,05). При обліку тільки сильних за силою кореляційних зв’язків (R≥0,70) залишаються зв’язки між ФРФ-19 та параметрами вуглеводного обміну й моторно-евакуаторної функції ЖМ тільки у групі хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ. Щільні зв’язки між параметрами забезпечували стійке функціонування патологічної плеяди та, ймовірно, є базисом більш виразних змін, що спостерігаються за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ порівняно з ізольованим перебігом хвороб.

Аналіз клінічних та лабораторно-інструментальних параметрів після комплексного лікування показав наявність змін. У хворих з поєднанням хвороб на 1-шу добу госпіталізації було виявлено наступні синдроми: абдомінально-больовий (у 72,6%), диспепсичний (у 85,5%), астено-вегетативний (100%). Під впливом терапії відзначалась позитивна динаміка щодо зниження відсотку хворих з проявами диспепсичного (до 8,06%), астено-вегетативного (до 4,8%), а також усуненням проявів абдомінально-больового синдрому у 100% хворих.

Проведене дослідження показало, що застосування комплексного лікування супроводжувалось зникненням клінічної симптоматики у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ протягом 7-10 днів від початку лікування. Динаміка показників оглядової холецистосонографії на тлі лікування дозволила встановити достовірні зміни у вигляді двократного зниження відсотку хворих з циліндричною формою ЖМ, збільшення відсотку хворих з овальною формою ЖМ та появою когорти хворих з грушоподібною формою ЖМ (17,7%). З 85% до 9,7% знизилась кількість хворих з деформацією контуру ЖМ, зі 100% до 22,6% - з потовщенням стінок ЖМ, зникли випадки наявного сладж-феномену разом зі збільшенням відсотку хворих з гомогенним вмістом ЖМ, який виявлено майже у ¾ осіб. Відмічено усунення позитивного ультразвукового симптому Мерфі у всіх хворих. Під впливом комплексної терапії істотно скоротився час латентного періоду при холецистосонографії, зменшився початковий та кінцевий об’єми ЖМ та зростали коефіцієнти випорожнення на 15, 30, 45 й 60 хв., індекс скорочення ЖМ (р<0,05). Знайдено позитивні зміни показників ліпідного обміну за рахунок вірогідного зниження сироваткового рівня ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ та зростання ХС ЛПВЩ (р<0,05); доведено достовірне зниження вмісту ЖК сироватки крові (2,57±0,12 ммоль/л проти 0,68±0,09 ммоль/л, р<0,05) та зростання сироваткового рівня ФРФ-19 (71,85 ± 17,78 пг/мл проти 105,16 ± 12,15 пг/мл, р<0,05) у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ на тлі лікування з використанням комбінації препаратів УДХК та α-ліпоєвої кислоти. Параметри вуглеводного обміну виявили позитивні зміну у вигляді достовірного зниження рівня глюкози сироватки та вмісту інсуліну у хворих з ЦД 2 типу та ХБХ на тлі лікування.

Проаналізовано прогностичні властивості ФРФ-19 з оцінкою чутливості (Se) та специфічності (Sp). Визначено, що у хворих на ЦД 2 типу зниження рівня ФРФ-19 нижче, ніж 98,33 пг/мл виявило прогностичні властивості щодо розвитку порушень обміну ЖК у вигляді зростання їх сироваткового рівня. Прогностична цінність даного параметра підтверджується високими Se=85% та Sp=88%, що мінімізує хибнопозитивний результат. Згідно з даними, отриманими під час ROC-аналізу, ФРФ-19 при рівні менше 96,23 пг/мл мав прогностичне значення по відношенню до зниження рівня індексу скорочення ЖМ (Vmax/Vmin) під час проведення динамічної холецистисонографії, що дозволяє використовувати ФРФ-19 в якості індикатора прогнозу розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ у хворих на ЦД 2 типу.

Властивості ФРФ-19 щодо прогнозу розвитку порушень моторно-евакуаторної функції виявили високий рівень Se та Sp, які складали 83 та 84% відповідно. Аналіз прогностичної цінності ФРФ-19 показав високу Se (81%) та Sp (97,8%) по відношенню до зростання рівня глікозильованого гемоглобіну вище норми у хворих з компенсованим ЦД 2 типу, що дозволяє використовувати показник ФРФ-19 (менше, ніж 113,5 пг/мл) при складанні прогнозу прогресування порушень вуглеводного обміну.

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

Наступним етапом була розробка прогностичної моделі. Для визначення предикторів математичної моделі прогнозування порушень ЖК у хворих на ЦД 2 типу за даними аналізу 8 показників у двох групах (група 1 та група 2) було використано метод бінарної логістичної регресії. Група 1 включала результати обстеження пацієнтів із відсутністю порушень метаболізму ЖК (n=13), група 2 - результати обстеження пацієнтів із порушенням метаболізму ЖК (n=43). Відповідно до методу покрокової логістичної регресії були визначені 4 найбільш значущих показника для визначення прогнозування порушень ЖК : X1 – індекс скорочення ЖМ; Х2 – ЛПНЩ; X3 – загальний білок; X4 – ФРФ-19. Отримані предиктори будуть використовуватися в якості прогностичних факторів для оцінки ймовірності розвитку порушень ЖК за такою формулою:

=$\frac{1}{1+e^{-(184,344-25.058\*X1+17,223\*X2-2,077\*X3-0,310\*X4)}}$

Значення лежить в межах від 0 до 1 та чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ймовірність розвитку прогнозування порушень ЖК, якщо значення знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта не спостерігаються прогнозування порушень ЖК. Значення площі під ROC-кривої склало 0,988, що говорить про відмінну якість отриманої моделі. Загальна процентна частка вірно класифікованих станів склала 96,4%, що дає можливість використовувати модель у клінічній практиці.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального питання внутрішньої медицини, а саме, удосконалення діагностики та прогнозування перебігу цукрового діабету 2 типу в поєднанні з хронічним безкам`яним холециститом на підставі комплексної оцінки клініко-патогенетичних особливостей їх перебігу, рівня фактору росту фібробластів-19 і жовчних кислот у сироватці крові та оцінки ефективності терапії.
2. У хворих з поєднанням цукрового діабету 2 типу та хронічним безкам’яним холециститом спостерігаються порушення моторно-евакуаторної функції жовчного міхура за рахунок зростання часу латентного періоду, об’єму його порожнини, коефіцієнтів випорожнення та зниження індексу скорочення міхура. Визначено зростання у сироватці крові у 4,8 разів (2,57±0,12) ммоль/л рівню жовчних кислот та значень параметру імунозапалення (4,96±0,41) мг/л при контролі (0,19±0,09) мг/л за показником С-реактивного протеїну, що є результатом порушення ентерогепатичної регуляції на тлі загострення процесу у жовчному міхурі.
3. При поєднаному перебігу цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу спостерігається зростання атерогенних фракцій ліпідограми: загального холестерину - на 95% (р<0,01); тригліцеридів – в 2,6 рази (p<0,01); холестерину ліпопротеїдів низької щільності на 67,4% (р<0,01); коефіцієнту атерогенності – у 1,97 разів (р<0,01) та зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності – у 2,9 рази (р<0,01). Виразність гіперінсулінемії складала 7,36±0,92 ммоль/л та інсулінорезистентність становила 11,52±0,94. Визначені зміни вуглеводного та ліпідного обмінів мають проатерогенний характер.
4. При коморбідності цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу відбувається вірогідне зниження фактору росту фібробластів-19 до 71,49±4,02 пг/мл проти 163,92±6,67 пг/мл в групі контролю; його значення в 1,7 разів нижче при ізольованому хронічному безкам’яному холециститі (118,36±8,24 пг/мл) та у 1,2 рази при ізольованому цукровому діабеті 2 типу (82,57±3,06 пг/мл), р<0,01. Встановлена залежність між вмістом фактору росту фібробластів-19 та індексом скорочення жовчного міхура (R= 0,78; p<0,05), моторно-евакуаторними порушеннями (R≥0,70), віком хворих (R= -0,42; p<0,05) та тривалістю анамнезу цукрового діабету (R = -0,27, p<0,05), що обумовлено глибиною метаболічних зсувів та призводить до прогресування захворювань.
5. При поєднанні цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу має місце залежність між вмістом фактору росту фібробластів-19 та жовчними кислотами (R = -0,78, р<0,05), що обумовлено дизрегуляцією метаболізму жовчних кислот. Доведено зв’язок між фактором росту фібробластів 19 та інсулінорезистентністю (R = - 0,74, р<0,05), рівнем загального холестерину сироватки крові (R = -0,37, p<0,05), вмістом тригліцеридів (R = -0,34; p<0,05), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (R = -0,38, p<0,05), рівнем глікемії (R = -0,57, p<0,05) та індексом НОМА (R = -0,42, p<0,05), як результат регуляторного впливу означеного білку на вуглеводний та ліпідний обміни.
6. Застосування препаратів урсодезоксихолевої та альфа-ліпоєвої кислот у складі комплексної терапії хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний безкам’яний холецистит призводить до позитивної клінічної динаміки шляхом покращання скорочувальної здатності жовчного міхура, моторно-евакуаторної та холесекреторної функцій, як наслідок зниженню рівня жовчних кислот (до 0,68±0,09 ммоль/л, р<0,05), зростанню вмісту фактору росту фібробластів-19 (до 105,16±12,15 пг/мл, р<0,05), зниженню показника ліпопротеїдів низької щільності (до 0,59 ммоль/л, p<0,05).
7. У хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний безкам’яний холецистит розроблена модель прогнозу порушень метаболізму жовчних кислот із залученням рівнів показника фактору росту фібробластів-19, ліпопротеїдів низької щільності, загального білка сироватки крові та індексу скорочення жовчного міхура, яка має високу надійність (96,4%). Доведена можливість розглядати фактор росту фібробластів-19 у якості маркеру прогнозу розвитку порушень обміну жовчних кислот (при рівні <98,33 пг/мл), моторно-евакуаторної функції жовчного міхура (при рівні <96,23 пг/мл), вуглеводного та ліпідного обмінів (при рівні <113,5 пг/мл та <95,25 пг/мл відповідно).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У хворих на цукровий діабет 2 типу рекомендується використання значень фактору росту фібробластів-19 (<98,33 пг/мл) у сироватці крові в якості індикатора прогнозу розвитку порушень метаболізму жовчних кислот.
2. Для прогнозування порушень моторно-евакуаторної функції жовчного міхура у хворих на цукровий діабет 2 типу рекомендується визначати сироватковий рівень фактору росту фібробластів-19, який виявляє прогностичні властивості при рівні <96,23 пг/мл.
3. Для прогнозування порушень обміну жовчних кислот у хворих на цукровий діабет 2 типу рекомендується використовувати розроблену модель прогнозу з залученням рівнів фактору росту фібробластів-19 сироватки, ліпопротеїди низької щільності, загального білка та індексу скорочення жовчного міхура внаслідок її високої надійності (96,4%).
4. При лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний безкам’яний холецистит рекомендується у складі комплексної терапії призначати препарати урсодезоксихолевої та альфа-ліпоєвої кислоти, які ефективні щодо впливу на різні патогенетичні ланки коморбідності.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Тимошенко Г.Ю. Вплив фактору росту фібробластів 19 на стан вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутньою біліарною патологією / Г.Ю. Тимошенко // World Science. - №8 (48). – Vol.2, August 2019. – С. 45-48.
2. Тимошенко Г.Ю. Функціональний стан біліарної системи у хворих на хронічний холецистит на тлі цукрового діабету 2-го типу / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Медицина сьогодні і завтра. – 2019. – №3 (84). – С. 30-37. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, аналіз результатів та висновки, підготувала статтю до друку).*
3. Тимошенко Г.Ю. Вплив тривалості цукрового діабету 2 типу на активність фактору росту фібробластів-19 у хворих із супутньою біліарною патологією / Г.Ю. Тимошенко //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Том 5, №1 (23). – С. 219-224.
4. Тимошенко Г.Ю. Вікові особливості динаміки вмісту фактору росту фібробластів 19 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу та біліарну патологію / Г.Ю. Тимошенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Вип. 1 (155). – С. 204-207.
5. Тимошенко Г.Ю. Взаємозв’язок між фактором росту фібробластів 19, рівнем жовчних кислот та показниками ліпідограми у хворих на хронічний безкам’яний холецистит із супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. – №2 (112). – С. 30-36. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, клінічні дослідження, інтерпретація та аналіз отриманих даних, підготувала статтю до друку).*
6. Тимошенко Г.Ю. Динаміка клінічних симптомів й функціонального стану біліарної системи у хворих на хронічний безкам’яний холецистит на тлі цукрового діабету 2 типу під впливом комплексної терапії / Г.Ю. Тимошенко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Том 6, №1 (29). – С. 138-144.
7. Tymoshenko G.Yu. Diseases of biliary system and diabetes mellitus II: accidentalcor expected comorbidity / L.V. Zhuravlyova, G.Yu.Tymoshenko // Inter collegas. – 2015. – 3 (4). – C. 333-342. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення літератури, підготовила статтю до друку).*
8. Патент «Спосіб визначення тривалості цукрового діабету 2 типу у хворих із супутньою біліарною патологією» №144594, UА, МПК G01N 33/50 (2006.01), u 2020 02952; заявл. 18.05.2020; опубл. 12.10.2020, Бюл. №19. (*Здобувач провела клінічні дослідження, здійснила аналіз отриманих даних, оформила заявку на патент).*
9. Тимошенко Г.Ю. Рівень фактору росту фібробластів 19 у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутньою біліарною патологією / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Проблеми ендокринної патології: тези доповідей ІХ з’їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, 19-22 листопада, 2019. – С. 226-227. *(Здобувач здійснила відбір та обстеження тематичних хворих, провела статистичну обробку отриманих даних, оформила тези).*
10. Tymoshenko G. The level of fibroblast growth factor-19 in patients of different age with comorbid course of type 2 diabetes and biliary pathology / G. Tymoshenko // ІХ Latvian gastroenterology congress with international participation, Abstract book, Riga, 2020. – P. 26.
11. Тимошенко Г.Ю. Рівень фактору росту фібробластів 19 у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний некалькульозний холецистит в залежності від тривалості захворювання / Л.В. Журавльова, Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев’ятнадцяті Данилевські читання)», Харків, 27-28 лютого, 2020 р. – С. 167-168. *(Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, провела статистичну обробку отриманих даних, підготовка тез до друку).*
12. Тимошенко Г.Ю. Особливості функціонального стану жовчного міхура у хворих на хронічний холецистит на тлі цукрового діабету 2 типу та без нього / Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», Харків, 22 травня, 2020 р. – С. 49.
13. Tymoshenko G. Ways to optimize the treatment of biliary system disorders in patients with type 2 diabetes / G. Tymoshenko // International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientifics, Харків, 8–9 жовтня, 2020 р. – С. 90-91.
14. Тимошенко Г.Ю. Уровень фактора роста фибробластов 19 и показатели липидограммы у больных с коморбидностью сахарного диабета 2 типа и хронического холецистита и при изолированном холецистите / Г.Ю. Тимошенко // Научно-практический журнал «Терапевтический вестник Узбекистана». – 2020. - №3. - С. 116.
15. Тимошенко Г.Ю. Прогностичне значення фактору росту фібробластів 19 у розвитку біліарних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу та оптимізація лікування / Г.Ю. Тимошенко // Abstracts of V International Scientific and Practical Conference Science and education: problems, prospects and innovations, Kyoto, 4-6 february, 2021. – P. 963-968.
16. Тимошенко Г.Ю. Функціональний стан біліарної системи у хворих на хронічний некалькульозний холецистит та цукровий діабет 2 типу на тлі комплексної терапії / Г.Ю. Тимошенко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання)», Харків, 4-5 березня, 2021 р. – С. 167-168.

**АНОТАЦІЯ**

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

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

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

Проведене дослідження демонструє, що поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу супроводжується зниженням активності фактору росту фібробластів-19 порівняно з ізольованим цукровим діабетом 2 типу або ізольованим хронічним безкам’яним холециститом у 1,2 та 1,7 рази відповідно, є залежним від тривалості метаболічних порушень та віку хворих. У хворих з поєднанням цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу спостерігається зростання атерогенних фракцій ліпідограми – загального холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів низької щільності разом з гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю, виразність яких збільшується у 1-му квартілі рівнів фактору росту фібробластів-19 (у межах 51,64-62,58 пг/мл). У хворих з поєднанням цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу відбувається збільшення вмісту рівнів жовчних кислот сироватки крові та значень параметра імунозапалення – С-реактивного протеїну. Одночасно виникають порушення моторно-евакуаторної функції жовчного міхура за рахунок зростання часу латентного періоду, об’єму порожнини жовчного міхура, коефіцієнтів випорожнення в динаміці та зниження індексу скорочення жовчного міхура. Зниження сироваткового рівня фактору росту фібробластів-19 у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу супроводжується підвищенням рівнів жовчних кислот сироватки крові (R = -0,78, р<0,05), що свідчить про дизрегуляцію метаболізму жовчних кислот разом із зниженням коефіцієнтів випорожнення жовчного міхура, індексом його скорочення (R = 0,78, р<0,05) та збільшенням проявів інсулінорезистентності (R = -0,74, р<0,05) й рівнів холестерину ліпопротеїдів низької щільності (R = -0,38, р<0,05). Застосування препаратів урсодезоксихолевої та альфа-ліпоєвої кислот у складі комплексної терапії цукрового діабету 2 типу та хронічного безкам’яного холециститу супроводжувалось позитивними ефектами у вигляді зниження рівнів жовчних кислот, зростання вмісту фактору росту фібробластів-19, зниження показника холестерину ліпопротеїдів низької щільності та покращання скорочувальної здатності жовчного міхура, що забезпечувало покращання моторно-евакуаторної, холесекреторної функцій жовчного міхура та клінічного стану хворих. Фактор росту фібробластів-19 можливо розглядати як маркера прогнозу розвитку порушень обміну жовчних кислот (при рівні <98,33 пг/мл), порушень моторно-евакуаторної функції жовчного міхура (при рівні <96,23 пг/мл), порушень вуглеводного та ліпідного обмінів (при рівні <113,5 пг/мл та <95,25 пг/мл відповідно). Розроблена модель прогнозування порушень метаболізму жовчних кислот із залученням рівнів фактору росту фібробластів-19, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, загального білка сироватки крові та індексу скорочення жовчного міхура та доведена її висока надійність (96,4%), що дає можливість використовувати її у клінічній практиці.

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

**АННОТАЦИЯ**

**Тимошенко Г.Ю. «Оптимизация диагностики, прогнозирование течения и лечения больных с хроническим бескаменным холециститом и сахарным диабетом 2 типа с учетом роли фактора роста фибробластов-19. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2021.

Работа посвящена оптимизации диагностики, прогнозированию течения и лечению больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хроническим бескаменным холециститом на основании определения уровней фактора роста фибробластов-19 и желчных кислот в сыворотке крови и коррекции метаболических нарушений.

Проведенное исследование показывает, что сочетанное течение сахарного диабета 2 типа и хронического бескаменного холецистита сопровождается снижением активности фактора роста фибробластов-19 по сравнению с изолированным сахарным диабетом 2 или изолированным хроническим бескаменным холециститом в 1,2 и 1,7 раза соответственно, находится в зависимости от продолжительности метаболических нарушений и возраста больных. У больных при сочетании сахарного диабета 2 типа и хронического бескаменного холецистита наблюдается рост атерогенных фракций липидограммы – общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности вместе с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, выраженность которых увеличивается в 1-м квартиле уровней фактора роста фибробластов-19 (в пределах 51,64-62,58 пг/мл). У больных при сочетанием сахарного диабета 2 типа и хронического бескаменного холецистита происходит увеличение содержания уровней желчных кислот сыворотки крови и значений параметра иммуновоспаления – С-реактивного протеина. Одновременно возникают нарушения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря за счет увеличения времени латентного периода, объема полости желчного пузыря, коэффициентов опорожнения в динамике и снижение индекса сокращения желчного пузыря. Снижение сывороточного уровня фактора роста фибробластов-19 у больных с сочетанным течением сахарного диабета 2 типа и хронического бескаменного холецистита сопровождается повышением уровней желчных кислот сыворотки крови (R = -0,78, р<0,05), что свидетельствует о дизрегуляции метаболизма желчных кислот вместе со снижением коэффициентов опорожнения желчного пузыря, индексом его сокращение (R = 0,78, р<0,05) и увеличением проявлений инсулинорезистентности (R = -0,74, р<0,05) и уровней липопротеидов низкой плотности (R = -0,38, р<0,05). Применение препаратов урсодезоксихолевой и альфа-липоевой кислоты в составе комплексной терапии сахарного диабета 2 типа и хронического бескаменного холецистита сопровождалось положительными эффектами в виде снижения уровней желчных кислот, рост содержания фактора роста фибробластов-19, снижение показателя липопротеидов низкой плотности и улучшение сократительной способности желчного пузыря, что обеспечивало улучшение моторной, холесекреторной функций желчного пузыря и клинического состояния больных. Фактор роста фибробластов-19 можно рассматривать как маркера прогноза развития нарушений обмена желчных кислот (при уровне <98,33 пг/мл), нарушений моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (при уровне <96,23 пг/мл), нарушений углеводного и липидного обменов (при уровне <113,5 пг/мл и <95,25 пг/мл соответственно). Разработана модель прогнозирования нарушений метаболизма желчных кислот с привлечением уровней фактора роста фибробластов-19, липопротеидов низкой плотности, общего белка сыворотки крови и индекса сокращения желчного пузыря и доказана ее высокая надежность (96,4%), что дает возможность использовать ее в клинической практике.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, хронический бескаменный холецистит, фактор роста фибробластов-19, желчные кислоты, прогноз, лечение.

**SUMMARY**

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

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

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

The study shows that a combined course of type 2 diabetes and chronic noncalculous cholecystitis is accompanied by a decrease in fibroblast growth factor-19 activity compared to isolated type 2 diabetes or isolated chronic noncalculous cholecystitis by 1.2 and 1.7 times, respectively, and is dependent on the duration of metabolic disorders and the age of patients. In patients with a combination of type 2 diabetes and chronic noncalculous cholecystitis, there is an increase in atherogenic lipid profile fractions – total cholesterol, triglycerides and low density lipoproteins, along with hyperinsulinemia and insulin resistance, the severity of which increases in the 1st quartile of fibroblast growth factor-19 levels (within 51.64-62.58 pg/ml). In patients with combined type 2 diabetes and chronic noncalculous cholecystitis, there is an increase in serum bile acid levels and in the values ​​of the immunosuppressive parameter – C-reactive protein. At the same time, violations of the motor-evacuation function of the gallbladder occur due to an increase in the latency period, the volume of the gallbladder cavity, stool dynamics and a decrease in the gallbladder contraction index. A decrease in the serum fibroblast growth factor-19 level in patients with a concomitant course of type 2 diabetes and chronic noncalculous cholecystitis is accompanied by an increase in serum bile acid levels (R = -0.78, p<0.05), which indicates the dysregulation of bile acids metabolism along with a decrease in the coefficients of gallbladder emptying, its reduction index (R = 0.78, p<0.05) and an increase in the manifestations of insulin resistance (R = -0.74, p<0.05) and low density lipoproteins levels (R = -0.38, p<0,05). The use of drugs ursodeoxycholic acid and alpha-lipoic acid in the complex therapy of type 2 diabetes and chronic noncalculous cholecystitis was accompanied by positive effects in the form of a decrease in bile acids levels, an increase in the content of fibroblast growth factor-19, a decrease in low density lipoproteins and an improvement in the contractility of the gallbladder, which improved the motor, cholesecretory functions of the gallbladder and clinical condition of patients. Fibroblast growth factor-19 can be considered as a prognosis marker for the development of bile acids metabolism disorders (at the level of <98.33 pg/ml), disorders in the motor-evacuation function of the gallbladder (at the level of <96.23 pg/ml), disorders of carbohydrate and lipid metabolism (at the level <113.5 pg/ml and <95.25 pg/ml, respectively). A model for predicting disorders of bile acids metabolism was developed using the levels of fibroblast growth factor-19, low density lipoproteins, total serum protein and gallbladder contraction index, and its high reliability (96.4%) was proved, which makes it possible to use it in clinical practice.

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

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ЖК – жовчні кислоти

ЖМ – жовчний міхур

ЗХ – загальний холестерин

ІР - інсулінорезистентність

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності

ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності

НОМА – індекс інсулінорезистентності

ТГ – тригліцериди

УДХК – урсодезоксихолева кислота

ФРФ-19 – фактор росту фібробластів-19

ХБХ – хронічний безкам’яний холецистит

ХС – холестерин

ЦД – цукровий діабет