

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика  
Міністерство охорони здоров'я України

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Гуркало Юлія Зіновіївна**

УДК: 616.34-002-039-08-02:616.379-008.64

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Ураження кишечника у хворих з цукровим діабетом 2-го типу: особливості  
розвитку, перебігу та лікування**

Спеціальність: 222 Медицина

Галузь знань: 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 відповідне джерело

Ю.З. Гуркало

Наукові керівники:

Дорофєєв Андрій Едуардович, доктор медичних наук, професор

Швець Наталія Іванівна, доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Гуркало Ю.З.* Ураження кишечника у хворих з цукровим діабетом 2-го типу: особливості розвитку, перебігу та лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вивченню клініко-патогенетичних варіантів уражень кишечника у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом комплексного біохімічного, ендоскопічного та гістологічного дослідження, вивчення факторів росту TGF- $\beta_1$  і VEGF, змін слизового бар'єру кишечника та особливостей мікробіому.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш швидко прогресуючих проблем XXI століття. Аналізуючи всі видання «Діабетичного атласу» Міжнародної діабетичної федерації (IDF Diabetes Atlas), починаючи з 2000 року і закінчуючи 9-тим виданням 2019 року, кількість хворих стрімко зростає. Станом на сьогодні у світі нараховано 463 мільйони людей у яких діагностовано ЦД. При збереженні сучасних трендів способу життя та урбанізації очікується зростання захворюваності. Незважаючи на безперечний успіх сучасної медицини, цукровий діабет залишається на піку проблем та займає провідне місце серед причин звернення до лікарів багатьох спеціальностей.

В останні роки в Україні, як і у світі в цілому, спостерігається збільшення кількості пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2). Ця патологія характеризується розвитком цілого ряду ускладнень і супутніх захворювань, в тому числі із залученням шлунково-кишкового тракту. Незважаючи на те, що ураження кишечника зазвичай не є причиною смерті або інвалідизації у пацієнтів з ЦД2, однак якість життя таких хворих істотно знижується, що піднімає проблему на п'єдестал актуальності. ЦД2 пов'язаний з більш високою частотою шлунково-

кишкових симптомів, включаючи біль у животі, діарею і закрепи, які відомі як діабетична ентероколопатія (ДЕКП).

Під нашим спостереженням перебувало 138 хворих з ЦД2, віком від 39 до 67 років (середній вік  $53 \pm 5,1$  років). В подальше дослідження було включено 117 хворих з цукровим діабетом 2 типу (56 чоловіків, 61 жінка) віком від 39 до 67 років, тому що на попередньому етапі обстеження у 21 хворого на ЦД2 виявлено органічну патологію кишечника і цих пацієнтів було виключено з досліджуваної вибірки хворих.

В основну групу входили хворі з діабетичною ентероколопатією на фоні ЦД2 (72 пацієнти (61,5%)), 45 (38,5%) хворих на ЦД2 без ураження кишечника склали першу групу порівняння. Відсутні достовірні відмінності між основною та першою групою порівняння за варіантом та формою ЦД2 ( $p < 0,5$ ). Окрім цього другу групу порівняння склали 60 хворих на СПК у віці від 35 до 54 років. Контрольну групу склали 30 практично здорових добровольців, що не мали скарг з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), в яких при комплексному обстеженні ЦД2 було виключено.

При аналізі скарг та клінічної картини встановлено, що клінічні прояви діабетичної ентероколопатії характеризувалися: порушення випорожнення з абдомінальним болем у 43 з 72 (59,7%) пацієнтів. Крім того, були хворі у яких порушення випорожнення зустрічалося без абдомінального болю – 29 (40,27%) при цьому 19 (26,4%) пацієнтів мали закрепи, а у 10 (13,9%) хворих була діарея.

Діабетична ентероколопатія частіше зустрічалася у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу тривалістю захворювання понад 5 років, поєднувалася з мікроангіопатіями, проявами автономної нейропатії та може бути пов'язана з розвитком декомпенсації основного захворювання. Факторами ризику ДЕКП можуть бути надлишкова маса тіла та метаболічний синдром, а також перенесені харчові токсикоінфекції, кишкові інфекції, порушення характеру та режиму харчування, стрес. Домінуючими скаргами хворих на ДЕКП були абдомінальний біль, діарея, закрепи, здуття живота, абдомінальний дискомфорт.

У наших пацієнтів мікросудинні ускладнення та прояви автономної нейропатії у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 виявлені частіше, ніж у групі порівняння. Мікросудинні зміни при ДЕКП зустрічалися у 28 (38,9%) пацієнтів, тоді як у групі порівняння діагностовано у 12 (26,7%) хворих ( $p < 0,05$ ). Прояви автономної діабетичної нейропатії у групі ДЕКП та ЦД2 виявлені у 25 (34,7%) пацієнтів, а серед хворих з цукровим діабетом без ураження кишечника у 11 (24,4%) пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Клінічна асоціація діареї та ознак діабетичної нейропатії є очевидним свідченням важливої ролі автономної нервової системи у її патогенезі.

За допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), досліджено поліморфізм гену TGF- $\beta_1$ . За нашими даними однонуклеотидний поліморфізм TGF- $\beta_1$ \*915 G/C, що знижує синтез TGF- $\beta_1$  відіграє незначну роль у розвитку цукрового діабету 2 типу та ДЕКП.

Також оцінено плазмову концентрацію TGF- $\beta_1$  і VEGF. Рівні TGF- $\beta_1$  і VEGF у пацієнтів з ЦД2 достовірно перевищували показники здорових добровольців, при ДЕКП з ЦД2 рівні факторів росту також були достовірно вищими за норму ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що рівень TGF- $\beta_1$  був максимальним у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 із запорами ( $26,02 \pm 2,31$  нг/мл), а VEGF найбільш значно підвищувався у хворих на ДЕКП з діареєю та достовірно перевищував показники пацієнтів з ДЕКП із запорами ( $p < 0,05$ ).

Серед наших пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, яким проводилася колоноскопія, гістологічно в жодного хворого не виявлено відсутності морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки (СОТК). У 13 (25%) хворих на ДЕКП та ЦД2 виявлено зміни поверхневого епітелію частіше у вигляді вогнищевої десквамації іноді у поєднанні з явищами субатрофії або атрофії, у 6 (11,5%) пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 відзначено зменшення кількості келихоподібних клітин. Серед хворих на ДЕКП та ЦД2 переважали пацієнти 30 (57,7%) з помірно-вираженою клітинною інфільтрацією. Крім того, інтенсивність прозапального клітинного інфільтрату у пацієнтів з ДЕКП була більш значною та різноманітною. У той час як при синдромі подразненого кишечника (СПК) домінували пацієнти з нормальним клітинним

складом СОТК, тобто відсутністю запальної клітинної інфільтрації – 14 (46,7%) хворих ( $p < 0,05$ ).

Інтенсивність та різноманітність запально-клітинного інфільтрату корелювали з набряком строми, повнокровністю судин мікроциркуляторного русла та ознаками субатрофії залоз, що свідчить про суттєву інтенсивність запалення слизової оболонки товстої кишки. При проведенні PAS-реакції у пацієнтів з ДЕКП виявлені ознаки порушень слизоутворення: відносне зменшення кількості вакуолей у келихоподібних клітинах та зниження секреції в деяких клітинах а також значне зниження PAS-реакції в окремих криптах, особливо з наявністю атрофії або субатрофії залоз. При проведенні імуногістохімічного дослідження (ІГХД) встановлено, що VEGF у слизовому шарі товстої кишки присутній переважно у хворих на ДЕКП, та інтенсивність забарвлення корелює з прозапальною клітинною інфільтрацією та зниженням слизоутворення у цих хворих. При проведенні ІГХД з клаудином-1 у слизовій оболонці товстої кишки хворих на ДЕКП виявлена тенденція до зменшення його інтенсивності у порівнянні з пацієнтами із СПК.

За допомогою водневого дихального тесту з навантаженням лактулозою визначили наявність надмірного бактеріального росту у обстежуваних (СНБР). За нашими даними у хворих на ЦД2 СНБР зустрічався більш ніж у половини пацієнтів – 63 (53,8%), що достовірно перевищувало норму ( $p < 0,001$ ). Частота синдрому надмірного бактеріального росту була максимальною у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, у яких він виявлявся у 52 (72,2%) хворих. У пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 інтенсивність СНБР була максимальною ( $32,5 \pm 3,1$  ppm, при нормі  $16,9 \pm 1,5$  ppm) і не тільки перевищувала норму ( $p < 0,01$ ), але була в 1,54 рази вище за показники хворих на ЦД2 без уражень кишечника ( $p < 0,05$ ).

Використання методу ПЛР у режимі реального часу з аналізом видоспецифічних праймерів, дозволило проаналізувати кількісний склад кишкового мікробіому та визначити рід та вид бактерій. В цілому по групі обстежених хворих на ЦД2 спостерігалось зниження рівня *Bacteroidetes* ( $p < 0,05$ ) при зростанні кількості *Firmicutes* ( $p < 0,05$ ) та незначному підвищенні *Actinobacteria*. При цьому, у пацієнтів з ЦД2 виявлено зниження одного з основних

штамів регуляторної, бутират-продукуючої флори – *Faecalibacterium prausnitzii*, що може свідчити не тільки про кількісні порушення кишкового мікробіому, але й про зміни його метаболічної активності. Найбільш значущі дисбіотичні порушення виявлені у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2.

На тлі комбінованої цукрознижуючої терапії та рифаксиміну у 16 (53,3%) хворих на ДЕКП та ЦД2 відмічено виражене покращення загального стану, серед пацієнтів контрольної групи, які отримували лише базисну терапію таких хворих було лише 11 (26,1%) ( $p < 0,05$ ). На тлі двох тижневої терапії у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, які приймали рифаксимін абдомінальний біль та дискомфорт зменшувалися у 19 (63,3%) хворих, нормалізація випорожнень відмічена у 21 (70,0%), а зниження інтенсивності всіх симптомів ДЕКП у 17 (56,7%), що було достовірно вище, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Найбільш виражене зниження симптоматики виявлено у хворих після триразового курсового застосування рифаксиміну, яке виражалось у зменшенні та зникненні абдомінального болю та/або дискомфорту в 24 (80,0%) пацієнтів, нормалізації випорожнень у 25 (83,3%), зменшенні та відсутності здуття живота 22 (73,3%) та зменшенні всіх симптомів ДЕКП у 21 (70,0%) хворого ( $p < 0,05$ ). При цьому клінічні ефекти лікування зберігалися до 24 тижня базисної терапії. Застосування повторних курсів рифаксиміну було ефективним у хворих з ДЕКП та ЦД2 та призводило до клінічного, ендоскопічного та морфологічного покращення з тенденцією до нормалізації цитокінового профілю хворих. Це суттєво поглиблює дані щодо лікування пацієнтів з ДЕКП та ЦД2.

**Ключові слова:** цукровий діабет, цукровий діабет другого типу, ураження, кишечник, ускладнення, патогенез, гастроінтестинальні розлади, функціональні розлади, ентероколопатія, діабетична ентероколопатія, ангіопатія, нейропатія, Рим IV, імуногістохімія, кишкова мікробіота, клініка, лікування, дієта, соматична патологія, водневий дихальний тест, кишкові бактерії, дисбіоз.

## ANNOTATION

***Hurkalo Y.Z.*** Lesion of intestinal in patients with type 2 diabetes mellitus: specifics of development, course and treatment. - Qualification scientific work in manuscript form. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 - "Medicine." - P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2023.

The dissertation is dedicated to the study of clinical and pathogenetic variants of intestinal lesions in patients with type 2 diabetes mellitus through comprehensive biochemical, endoscopic, and histological research, as well as the study of growth factors TGF- $\beta$ 1 and VEGF, changes in the intestinal mucosal barrier, and the peculiarities of the microbiome.

Diabetes mellitus (DM) is one of the most rapidly progressing issues of the 21st century. Analyzing all editions of the International Diabetes Federation's "Diabetes Atlas" from 2000 to the 9th edition in 2019, the number of affected individuals is steadily increasing. As of today, there are 463 million people diagnosed with DM worldwide. With the persistence of modern lifestyle trends and urbanization, an increase in the incidence is expected. Despite the undeniable success of modern medicine, diabetes remains a prominent concern and ranks high among the reasons for seeking medical care across various specialties.

In recent years, Ukraine, like the rest of the world, has witnessed an increase in the number of patients with type 2 diabetes. This pathology is characterized by the development of a range of complications and concomitant diseases, including those involving the gastrointestinal tract. Although intestinal lesions are typically not a direct cause of death or disability in patients with type 2 diabetes mellitus, the quality of life of such patients is significantly reduced, elevating the issue to a position of high relevance. Type 2 diabetes mellitus is associated with a higher frequency of gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, diarrhea, and constipation, collectively known as diabetic enterocolopathy (DECP).

Under our observation, there were 138 patients with type 2 diabetes mellitus (T2D), aged between 39 and 67 years (average age  $53 \pm 5.1$  years). Subsequently, the study included 117 patients with type 2 diabetes (56 men, 61 women) aged between 39 and 67

years. During the initial examination, 21 T2D patients were found to have organic intestinal pathology and were excluded from the study sample.

The main group consisted of patients with diabetic enterocolopathy associated with T2D (72 patients, 61.5%), while 45 patients (38.5%) with T2D without intestinal involvement formed the first comparison group. There were no significant differences between the main group and the first comparison group in terms of the type and form of T2D ( $p < 0.5$ ). Additionally, the second comparison group comprised 60 patients with irritable bowel syndrome (IBS) aged 35 to 54 years. The control group consisted of 30 practically healthy volunteers who had no gastrointestinal complaints during comprehensive examination for T2D and were excluded from the study.

Analysis of patient complaints and clinical presentation revealed that clinical manifestations of diabetic enterocolopathy were characterized by changes in bowel movements with abdominal pain in 43 out of 72 (59.7%) patients. There were also patients with changes in bowel movements without abdominal pain - 29 (40.27%), with 19 (26.4%) experiencing constipation, and 10 (13.9%) having diarrhea.

Diabetic enterocolopathy was more common in patients with T2D of longer duration (over 5 years) and was associated with microangiopathies, manifestations of autonomic neuropathy, and could be related to the decompensation of the underlying disease. Risk factors for DECP could include excess body weight, metabolic syndrome, a history of foodborne toxic infections, gastrointestinal infections, changes in dietary habits, and stress. The dominant complaints of DECP patients were abdominal pain, diarrhea, constipation, abdominal distention, and abdominal discomfort.

Microvascular complications and signs of diabetic autonomic neuropathy were more frequently found in patients with DECP and T2D compared to the comparison group. Microvascular changes in DECP were observed in 28 (38.9%) patients, while 12 (26.7%) of those in the comparison group were diagnosed with microvascular changes ( $p < 0.05$ ). Clinical manifestations of diabetic neuropathy were detected in 25 (34.7%) patients with DECP and T2D, while only 11 (24.4%) of patients with T2D without intestinal involvement had these signs ( $p < 0.05$ ). The clinical association between



diarrhea and signs of diabetic neuropathy is clear evidence of the significant role of the autonomic nervous system in its pathogenesis.

Using the polymerase chain reaction (PCR) method, the TGF- $\beta$ 1 gene polymorphism was examined. According to our data, the single nucleotide polymorphism TGF- $\beta$ 1\*915 G/C, which reduces the synthesis of TGF- $\beta$ 1, played a minor role in the development of type 2 diabetes and DECP.

Plasma concentrations of TGF- $\beta$ 1 and VEGF were also evaluated. The levels of TGF- $\beta$ 1 and VEGF in T2D patients significantly exceeded the indicators of healthy volunteers. In T2D patients with DECP, the levels of growth factors were also significantly higher than normal ( $p < 0.05$ ). It was found that the level of TGF- $\beta$ 1 was highest in patients with DECP and T2D with constipation ( $26.02 \pm 2.31$  ng/ml), while VEGF levels were most significantly elevated in patients with DECP and diarrhea, surpassing the levels of DECP patients with constipation ( $p < 0.05$ ).

Among our patients with DECP and T2D who underwent colonoscopy, no patient was found to have a complete absence of morphological changes in the colorectal mucosa. Changes in the surface epithelium, often in the form of focal desquamation sometimes combined with signs of subatrophy or atrophy, were more common in 13 (25%) patients with DECP and T2D. In 6 (11.5%) patients with DECP and T2D, there was a reduction in the number of goblet cells. The majority of patients with DECP and T2D had moderate to severe cellular infiltration in 30 (57.7%). Additionally, the intensity of the proinflammatory cellular infiltrate in DECP patients was more significant and diverse, whereas patients with IBS predominantly had a normal cellular composition of the colorectal mucosa, indicating the absence of inflammatory cellular infiltration in 14 (46.7%) patients ( $p < 0.05$ ).

Intensity and diversity of inflammatory cell infiltrates correlated with stromal edema, vascular congestion in the microcirculatory bed, and signs of glandular subatrophy, indicating significant inflammation of the colonic mucosa. PAS reaction analysis in DECP patients revealed signs of mucus production disturbances, including a relative reduction in the number of vacuoles in goblet cells and decreased secretion in some cells. A significant decrease in PAS reactivity in certain crypts, especially in the

presence of glandular atrophy or subatrophy, was also observed. Immunohistochemical examination (IHC) found that VEGF was mainly present in the colonic mucosa of DECP patients, with staining intensity correlating with proinflammatory cell infiltration and decreased mucus production in these patients. IHC with claudin-1 in the colonic mucosa of DECP patients showed a tendency towards reduced intensity compared to patients with IBS.

The hydrogen breath test with lactulose loading was used to determine the presence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). According to the data, SIBO was found in more than half of T2D patients, with 63 (53.8%) having SIBO, significantly exceeding the normal range ( $p < 0.001$ ). The frequency of SIBO was highest in patients with DECP and T2D, where it was found in 52 (72.2%) patients. In DECP and T2D patients, the intensity of SIBO was the highest ( $32.5 \pm 3.1$  ppm, with a normal range of  $16.9 \pm 1.5$  ppm), and it not only exceeded the normal range ( $p < 0.01$ ) but was also 1.54 times higher than in T2D patients without intestinal involvement ( $p < 0.05$ ).

Using real-time PCR with species-specific primers, the quantitative composition of the gut microbiome was analyzed, determining the genus and species of bacteria. Overall, the group of examined T2D patients showed a decrease in the Bacteroidetes to Firmicutes ratio, which was significant ( $p < 0.05$ ), with a slight increase in Actinobacteria. In T2D patients, a decrease in one of the key strains of butyrate-producing bacteria, *Faecalibacterium prausnitzii*, was observed, which may indicate not only quantitative changes in the gut microbiome but also changes in its metabolic activity. The most significant dysbiotic changes were observed in patients with DECP and T2D.

Under a combined hypoglycemic therapy and rifaximin treatment, 16 (53.3%) patients with DECP and T2D experienced significant improvement in their general condition. In the control group of patients receiving only the basic therapy, such an improvement was noted in only 11 (26.1%) patients ( $p < 0.05$ ). Among patients with DECP and T2D who received rifaximin treatment for two weeks, 19 (63.3%) patients reported a reduction in abdominal pain and discomfort, 21 (70.0%) experienced a normalization of bowel movements, and 17 (56.7%) reported a reduction in the intensity of all DECP symptoms, which was significantly higher than in the control group ( $p < 0.05$ ). These

clinical effects of treatment persisted for up to 24 weeks of basic therapy. The use of repeat courses of rifaximin was effective in patients with DECP and T2D, leading to clinical, endoscopic, and morphological improvements with a tendency toward the normalization of the cytokine profile of patients. This significantly deepens our knowledge regarding the treatment of patients with DECP and T2D.

**Keywords:** diabetes, type 2 diabetes, bowel disease, complications, pathogenesis, gastrointestinal disorders, functional disorders, enterocolopathy, diabetic enterocolopathy, angiopathy, neuropathy, Rome IV, immunohistochemistry, gut microbiota, clinic, treatment, diet, somatic pathology, hydrogen breath test, gut bacteria, dysbiosis.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Dorofeyev AE, Popandopulo AG, Dorofeyeva AA, Dynia YuZ, Snisarevsky PP. Mesenchymal stem cells in treatment of pyoderma gangrenosum in patient with ulcerative colitis: clinical case. *Gastroenterol Hepatol Open Access*. 2019;10(1):56–59. DOI: 10.15406/ghoa.2019.10.00356. (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
2. Дорофєєв АЕ, Швець НІ, Пархоменко ТА, Диня ЮЗ, Чичула ЮВ. Діабетична ентероколопатія у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019;15(1):61-65. (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
3. Дорофєєв АЕ, Голуб СВ, Ананьїн ОЕ, Диня ЮЗ. Моделювання взаємозв'язків біологічних маркерів при оцінці активності неспецифічного виразкового коліту. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2019;1:129-133. DOI: 10.15407/internalmed2019.01.129. (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
4. Tkach SM, Kuzenko YH, Dorofeyev AE, Dynia YZ, Dorofeyeva AA. Fecal microbiota transplantation: the european consensus and first ukrainian experience. *Gastroenterol Hepatol Open Access*. 2019;10(3):138–143. DOI: 10.15406/ghoa.2019.10.00372. (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
5. Dorofeyev AE, Dorofeyeva AA, Kiriyan EA, Rassokhina OA, Dynia YZ. Genetic polymorphism in patients with early and late onset of ulcerative colitis. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;LXXIII(01):87–90. DOI: 10.36740/WLek202001116. (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
6. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Гдаль ВА, Диня ЮЗ. Вибір пробіотики у пацієнтів з діабетичною ентероколопатією. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2020;1(69):28-35. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-28>

(Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).

7. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Деркач ІА, Гдаль ВА, Диня ЮЗ, Беніах ОЧ. Дивертикулярна хвороба кишечника у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Український терапевтичний журнал. 2021;1:63-69. DOI: <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-1-63>. (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
8. Диня ЮЗ. Клініко-патогенетичні особливості ураження кишечника у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Сучасна гастроентерологія. 2021;5-6:30-36. DOI: <http://doi.org/10.30978/MG-2021-5-30>
9. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Гуркало ЮЗ, Куглер ТЄ, Жигаль ЮВ, Чичула ЮВ. Можливості лікування хворих з перехрестом функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2023;1:32-38. DOI:<http://doi.org/10.30978/MG-2023-1-32> (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).

### ***Тези та збірники наукових конференцій***

10. Швець НІ, Диня ЮЗ. Оцінка використання аргініну цитрату в комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений діабетичною ентероколопатією. Тези доповідей. ІV терапевтична школа «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів» у рамках VII міжнародного медичного форуму. Київ. 25-27 квітня 2018; матеріали –К.,С82. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).
11. Диня ЮЗ. Сучасний погляд на проблему діабетичної ентероколопатії. Тези доповідей. ІV терапевтична школа «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів» у рамках VII міжнародного медичного форуму. Київ. 25-27 квітня 2018; матеріали – К.,С86-87.

12. Диня ЮЗ. Корекція порушень кишкового мікробіому у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ураженням кишечника. Тези доповідей. Збірника матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції "YOUNG SCIENCE 2.0" (19/02/2020). К., С17-19.
13. Диня ЮЗ. Дивертикулярна хвороба товстого кишечника у пацієнтів з цукровим діабетом другого типу. Тези доповідей. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» (м. Київ, 20 листопада 2020 року). К., С33-34.
14. Диня ЮЗ. Питання диференційної діагностики діабетичної ентероколопатії та синдрому подразненого кишечника. Тези доповідей. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (м. Київ, 26 березня 2021 року). На електронному носію.
15. Диня ЮЗ. Особливості ураження кишечника у хворих з цукровим діабетом другого типу. Тези доповідей. VII терапевтична школа «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів» у рамках X міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України. С. Березівка, Київська обл. 25-27 травня 2021; матеріали –К.,С55.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- 5-HT<sub>4</sub> (5-Hydroxytryptamine 4) 5-гідрокситриптаміну 4
- ССК (Cholecystokinin) – холецистокінін
- DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) – дипептидил пептидаза-4
- ЕЕС (enteroendocrine cell) – ентероендокринна клітина
- FODMAPs (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols) – ферментовані оліго-, ді-, моносахариди та поліоли
- FXR (farnesoid X receptor) – фарнезоїдний X рецептор
- GLP-1 RA (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists) – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1
- GLUT4 (glucose transporter type 4) – транспортер глюкози типу 4
- GPR (G-protein receptor) – G-протеїн рецептори
- HbA<sub>1c</sub> (hemoglobin A<sub>1c</sub>) – глікозильований гемоглобін
- HFD (High-fat diet) – дієта з високим вмістом жиру
- ІЕВ (intestinal epithelial barrier) – кишковий епітеліальний бар'єр
- IFN- $\gamma$  (interferon gamma) - інтерферон-гама
- ІЛ (interleukin) – інтерлейкін
- LPS (lipopolysaccharide) – ліпополісахариди
- mRNA (messenger RNA) - матрична рибонуклеїнова кислота
- MUC (mucin) – муцин
- NADH (nicotinamide adenine dinucleotide (reduced form)) – нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений
- NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – ядерний фактор каппа-підсилювач легкого ланцюга активованих В-клітин
- nNOS (neuronal nitric oxides synthase) – нейрональна – синтаза оксиду азоту
- NOS (NO-synthase) – синтаза оксиду азоту
- PDGFs (platelet-derived growth factors) – тромбоцитарні фактори росту
- PYY (peptide YY) – пептид тирозин-тирозин
- RAGE (receptor for advanced glycation end products) – рецептор кінцевих продуктів глікозилювання

SCFA (short-chain fatty acid) – коротколанцюгові жирні кислоти

SGLT2(sodium-glucose cotransporter-2) – натрій-глюкозний котранспортера 2-го типу

sIgA (secretory immunoglobulin A) - секреторний імуноглобулін А

SMAD3 (англ. SMAD family member 3) – білок, який кодується однойменним геном

SNP (single nucleotide polymorphism) - однонуклеотидний поліморфізм

TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta) – трансформуючий фактор росту бета

TGR5 – TG5 рецептори

TMAO (trimethylamine N-oxide) – триметиламіноксид

TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha) – фактор некрозу пухлин альфа

VEGF (vascular endothelial growth factor) – ендотеліальний фактор росту судин

VIP (vasoactive intestinal peptide) –вазоактивний інтестинальний пептид

АБ – абдомінальний біль

АГ – артеріальна гіпертензія

ДЕ – діабетична ентеропатія

ДЕКП – діабетична ентероколопатія

ДК – діабетична колопатія

ДР – діабетична ретинопатія

ІГХД – імуногістохімічне дослідження

ІХС – ішемічна хвороба серця

КПГ-AGE (advanced glycosylation end-products) – кінцеві продукти глікування

НАЖХП - неалкогольна жирова хвороба печінки

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РКД – рандомізовані клінічні дослідження

СНБР – синдром надмірного бактеріального росту

СОТК – слизова оболонка товстого кишечника

СПК – синдром подразненого кишечника

ТГ – тригліцериди

ФЗ – функціональний закреп

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності



ЦД – цукровий діабет

ЦД2 – цукровий діабет другого типу

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	15
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА КИШЕЧНИК. (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	28
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ	47
2.1 Методи клініко-лабораторного обстеження	47
2.2 Ендоскопічні та морфологічні методи дослідження	49
2.3 Методи оцінки фекального кальпротектину та кишкової мікробіоти	51
2.4 Методи оцінки генетичного поліморфізму TGF- $\beta_1$ , та визначення рівня TGF- $\beta_1$ і VEGF у крові	55
2.5 Методи статистичної обробки	59
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ЦД2 З УРАЖЕННЯМИ КИШЕЧНИКА	61
3.1 Клінічна характеристика хворих на ДЕПК та ЦД2	61
3.2 Особливості клінічної картини та перебігу ДЕКП у хворих на ЦД2	67
3.3 Зміни вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2	74
РОЗДІЛ 4. ЗМІНИ ФАКТОРІВ РОСТУ, ЕНДОСКОПІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З УРАЖЕННЯМ КИШЕЧНИКА	78
4.1 Зміни факторів росту TGF- $\beta_1$ та VEGF у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2	78
4.2 Ендоскопічні зміни у пацієнтів із ЦД2 та ураженням кишечника	84
4.3 Морфологічні особливості у хворих на ДЕКП та ЦД2	89
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОМУ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМИ КИШЕЧНИКА ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	98
5.1 Синдром надмірного бактеріального росту у хворих з ДЕКП та ЦД2	98

	19
5.2 Токсономічна оцінка мікробіому кишечника у хворих з ДЕКП та ЦД2	98
5.3 Зміни кишкового мікробіому у хворих з ДЕКП та ЦД2 з різними рівнями факторів росту	110
РОЗДІЛ 6. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМИ КИШЕЧНИКА ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	122
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	149
ВИСНОВКИ	165
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	167
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	168
ДОДАТКИ	187

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Незважаючи на безсумнівний успіх у вивченні патогенезу та лікування, цукровий діабет (ЦД) залишається на піку проблем сучасної медицини. Так як це найпоширеніша ендокринна патологія серед осіб працездатного віку. В структурі діабету 90-95 % складають хворі з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). [78] При цьому фактична поширеність захворювання вище в 3-4 рази. На 2017 рік у світі зареєстровано 425 мільйони хворих на ЦД та спостерігається тенденція до росту захворюваності. Очікується, що у 2045р. кількість хворих на діабет зросте до 629 мільйонів, що є на 48% більше. Половина хворих не знають про існування в них діабету, а у 352 мільйонів є ризик розвитку ЦД2. Основними причинами смерті та інвалідизації хворих з ЦД – ускладнення захворювання. Люди з діабетом у 2-3 рази частіше хворіють кардіоваскулярними захворюваннями. Поширеність термінальної ниркової недостатності у 10 разів вища у людей з ЦД. Діабетична ретинопатія уражає третину пацієнтів з діабетом і є основною причиною втрати зору осіб працездатного віку. Кожних 30 секунд у світі ампутують нижню кінцівку чи її частину внаслідок діабету. [3] Окрім кардіоваскулярної патології у хворих на ЦД дуже часто розвивається нейропатія, що призводить до змін передачі імпульсу, а від так до порушення функції, а потім структури органу. В розвитку ускладнень цукрового діабету макро – , мікроангіопатія та нейропатіє є ключовими ланками патогенезу.

Діабет часто асоціюється з неспецифічними гастроінтестинальними розладами такими як: нудота, здуття живота, абдомінальним біль, діарея, закрепи, сповільнення евакуації шлунка. Патогенез ураження вивчений не до кінця, хоча 75% пацієнтів з ЦД відмічають у себе ці симптоми. Варіанти проявів можуть бути розділені на три основні групи: функціональні ушкодження (синдром подразненого кишечника (СПК), функціональна діарея, функціональний запор), запальні (ішемічний коліт) і новоутворення. В останні роки описана достатньо нова патологія кишечника у пацієнтів з цукровим діабетом – діабетична ентероколопатія

(ДЕКП). Незважаючи на цікавість до даної патології, чіткі критерії діагностики відсутні, тому діагноз встановити важко і це потребує значного диференційного пошуку. Ступінь вираження ДЕКП залежить від інтенсивності проявів ангіопатії та нейропатії. Оскільки, порушення кровопостачання кишкової стінки в поєднанні з порушенням передачі нервового імпульсу, по осі мозок-кишечник, призводить до розвитку патології в даному органі. В той час аналогічні ланки патогенезу виявляються у хворих на СПК та ішемічний коліт, саме тому при постановці діагнозу діабетичної ентероколопатія потрібно ретельно проводити диференційну діагностику з цими захворюваннями. Для СПК згідно Риму IV, характерний больовий синдром поєднаний з порушенням частоти стільця або консистенції калу. [98] В той час для СПК не характерною є наявності ангіопатії, що зустрічається у пацієнтів з цукровим діабетом 2-ого типу. Для хворих з ішемічним колітом, патогенез якого пов'язаний з різким погіршення кровопостачання певного відділу кишечника, важливим для діагностики являється нічний абдомінальний больовий синдром, не завжди пов'язаний з дефекацією. Тоді як у хворих з діабетичною ентероколопатією характерним є поєднання абдомінального дискомфорту з порушенням випорожнення.

Патогенез змін функцій шлунково-кишкового тракту при діабеті, як було вище зазначено, є мультифакторним і роль нервової системи кишечника у цьому відношенні набуває особливого значення. Діабет асоціюється з змінами розмірів та зменшення кількості нейронів, а також нейродегенеративними змінами пов'язаних з аксональним набряком. Ці висновки, в основному, зроблені з виявлених зміни у між'язових нервових сплетеннях різних відділів шлунково-кишкового тракту. На розвиток діабету певні субпопуляції ентеральних нейронів відповідають по-різному, одні дегенерують, деякі змінюють хімічну структуру нейротрансмітерів без дегенерації, інші ніяк не реагують. Також цікавим є те, що навіть нейрони які виділяють однакові нейромедіатори, але приймають участь в інервації різних відділ ШКТ змінюються при ЦД по-різному. Ремоделювання нейронів впливає на відношення збуджуючих та інгібуючих нейротрансмітерів, що, у свою чергу, призводить до порушення нервово-м'язової передачі імпульсу та може сприяти

дисфункції моторики, яка спостерігається при діабеті. Важливу роль у патогенезі виділено оксидативному стресу, в результаті чого утворюються вільні радикали. Під час окислення глюкози продукується надлишкова кількість активних форми кисню (ROS): супероксид ( $\cdot\text{O}_2^-$ ), гідропероксид ( $\cdot\text{HRO}_2^-$ ), гідроксильний радикал ( $\cdot\text{OH}$ ), пероксидний радикал ( $\cdot\text{RO}_2$ ). Також утворюються частини активного азоту (RNS): окис азоту ( $\cdot\text{NO}$ ), нітроген діоксид ( $\cdot\text{NO}_2^-$ ), пероксинітрит ( $\text{ONOO}^-$ ). Супероксидний аніон з'єднується з NO, утворюючи сильний оксидант – пероксинітрит ( $\text{ONOO}^-$ ), в результаті чого оксид азоту втрачає свою біологічну активність і антипроліферативні властивості. Пероксинітрит через ряд реакцій пригнічує роботу калієвих каналів, що відповідають за вазорелаксацію. Також пероксинітрит здатен пошкоджувати ДНК, що є стимулом для активації нуклеарного ферменту полі(АДФ–рибози)-полімерази (PARP). Ця полімераза виснажує внутріклітинну концентрацію  $\text{NAD}^+$ , знижує рівень гліколізу, сповільнює транспорт електронів і утворення АТФ, блокує активність гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази (GAPDH), що призводить до ендотеліальної дисфункції та розвитку діабетичних судинних ускладнень. Крім цього, активація оксидативного стресу призводить до ушкодження клітинних мембран із змінами їх щільних контактів, що є підґрунтям для ушкодження слизового бар'єру кишечника та формування хронічного мікрозапалення на тлі енергодефіциту.

При ЦД також порушуються процеси відновлення цілісності епітеліального та ендотеліального шару. Це відбувається за рахунок зменшення кількості ендотеліальних прогеніторних клітин (ЕПК) та погіршення їх функції. Оксидативний стрес, що призводить до накопичення реактивних форм кисню і знижує біодоступність NO, порушує міграцію ЕПК в зону пошкодження або ішемії. Також варто відмітити, що не лише постійна гіперглікемія сприяє формуванню оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції. Більш негативно впливає різке коливання рівня глюкози, у пацієнтів з ЦД.

Існує група хворих на ЦД, у яких є супутнє функціональне ураження кишечника, в тому числі, синдром подразненого кишечника, яке безпосередньо не пов'язане з основним захворюванням, але впливає на нього. У зв'язку з цим

викликає зацікавленість зв'язок функціонального стану кишечника з перебігом ЦД другого типу (ЦД2). Також недостатньо вивчено клініко-патогенетичні варіанти залучення в процес кишечника при ЦД2, та диференціально-діагностичні критерії цих варіантів.

З погляду на нові патогенетичні ланки, перебіг та розгортання ускладнень ЦД2, зокрема зі сторони кишечника, потребує подальшого вивчення. В тому числі також клініко-лабораторно-гістологічний стан кишечника та розробка дифереційованого підходу до лікування на основі виділених клініко-патогенетичних варіантів ураження кишечника у хворих на ЦД2.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є фрагментом ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи кафедри терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів (захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, ендокринної системи)» № державної реєстрації 0119U101507. Термін виконання: 2019-2023рр. УДК:616.1:616.3:616.43:616.379-008.64]-036.1-092-07-08.

**Мета:** удосконалити діагностику та лікування різних форм ураження кишечника, у хворих на цукровий діабет другого типу, шляхом вивчення змін слизового бар'єру та мікробіому кишечника.

### **Завдання дослідження:**

1. Оцінити поширеність і частоту уражень кишечника у хворих на цукровий діабет другого типу.
2. Вивчити клінічні форми ураження кишечника у хворих на цукровий діабет другого типу.
3. Оцінити роль змін судинного ендотеліального фактору росту та трансформуючого фактору росту-бета у розвитку ураження кишечника у хворих на цукровий діабет другого типу.
4. Оцінити зміни слизового бар'єру кишечника у хворих на цукровий діабет другого типу, з різним клінічним перебігом.

5. Вивчити особливості кишкової мікробіоти у хворих з ураженням кишечника та цукровим діабетом другого типу.
6. Розробити диференційовані підходи до лікування хворих на ЦД2 з ураженням кишечника в залежності від клінічних форм та перебігу.

**Об'єкт дослідження** – ураження кишечника, в тому числі, функціональні, на тлі цукрового діабету другого типу.

**Предмет дослідження** – клінічний стан хворих, показники загально-клінічного лабораторного дослідження, показники біохімічного лабораторного дослідження, генетичні методи, гістологічні та імуногістохімічні методи, данні ендоскопічного дослідження, дані мікробіологічного дослідження.

### **Методи дослідження**

Загально-клінічне обстеження з використанням розробленої стандартизованої карти хворого. Загально-клінічні лабораторні: глюкозотолерантний тест (рівні глікемії натще та постпрандіальної глікемії), загальний аналіз крові, фекальний кальпротектин. Біохімічні лабораторні: печінкові проби, рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), рівень С-пептиду, глікемічний профіль. Генетичні визначення поліморфізму гену TGF- $\beta$ <sub>1</sub>. Визначення плазмової концентрації TGF- $\beta$ <sub>1</sub> та VEGF. Ендоскопічні: сигмоскопія, колоноскопія. Гістологічні та імуногістохімічні: біоптати слизової оболонки товстої кишки піддавались фарбуванню гематоксилін-еозином, проводилась PAS – реакція, імуногістологічне дослідження із маркером клаудин-1 та VEGF. Мікробіологічні: вивчення синдрому надмірного бактеріального росту (водневий дихальний тест з лактулозою), визначення енетротипів кишкової мікробіоти (ПІР аналіз калу). УЗД органів черевної порожнини. Статистичні методи: пакет математичних і статистичних комп'ютерних програм EXCEL2010, MedStat, Statistica для проведення кореляційного аналізу з використанням оцінки вірогідності розходжень за відповідними критеріями.

### **Наукова новизна отриманих результатів**



Вперше виділено клініко-патогенетичні варіанти уражень кишечника у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом комплексного біохімічного, ендоскопічного та гістологічного дослідження у зіставленні із клінічними даними.

Уточнені та деталізовані наукові дані щодо патогенезу ураження кишечника у пацієнтів з ЦД2, з вивченням факторів росту TGF- $\beta_1$  і VEGF, морфологічних змін слизового бар'єру кишечника та особливостей мікробіому.

На основі порівняльного аналізу клініко-лабораторно-інструментальних даних запропоновані диференціально-діагностичні критерії діабетичної ентероколопатії.

Запропоновані диференційовані підходи до лікування, на основі змін кишкової мікробіоти та стану слизового бар'єру кишечника, у хворих на ЦД2 з урахуванням генезу ураження кишечника.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Видані практичні рекомендації щодо профілактики, діагностики та лікування діабетичної ентероколопатії у пацієнтів із цукровим діабетом другого типу.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику терапевтичного відділення провідної установи охорони здоров'я Міністерства оборони України Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», у відділення ендоскопічної діагностики українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ, у терапевтичне відділення Комунального некомерційного підприємства "Васильківська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування" Васильківської міської ради, в Українсько-німецького гастроентерологічного центру «ВУК-Київ» та в освітній процес кафедри терапії і геріатрії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

### **Особистий внесок здобувача**

Постановка мети та завдань, моделювання дизайну дослідження обговорення результатів проведені разом з науковими керівниками.

Безпосередньо автором здійснено:

- патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації;
- розроблення стандартизованої карти хворого;
- набір клінічного матеріалу, обстеження пацієнтів;
- участь у виконанні дихального тесту з навантаженням лактулозою, лабораторних, морфологічних та проведенні ендоскопічних досліджень;
- опрацювання та систематизація отриманих результатів;
- статистичну обробку результатів;
- оформлення рукопису дисертаційного дослідження;
- по фактичному матеріалу і основному творчому доробку дослідження опубліковані наукові праці як у співавторстві так і самостійно.

#### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення роботи доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях, конгресах, семінарах, медичних форумах та школах різного рівня: IV терапевтична школа «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів» у рамках IX міжнародного медичного форуму. Київ. 25-27 квітня 2018; XII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти раціонального харчування» Київ. 14-15 травня 2019; Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених, присвячена Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи». Київ. 16-17 травня 2019. Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «YOUNG SCIENCE 2.0». Київ. 19 лютого 2020; Дні гастроентерології у Чернігові. Чернігів. 27 лютого 2020; Науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» (в онлайн режимі\*) 20 листопада 2020 року м. Київ; Науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» 26 березня 2021 року, м. Київ. (Диплом I ступеня); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Всесвітній день запальних захворювань кишечника» 19-21 травня 2021 року, м. Київ. Науково-практична конференція. XIII український

гастроентерологічний тиждень (в режимі онлайн/офлайн). 23-24 вересня 2021 року, м. Київ; Міжнародний конгрес Antibiotic resistance STOP. 13-14 листопада 2021 року, м. Київ. Онлайн; Фахова школа «Надання допомоги пацієнтам гастроентерологічного профілю в умовах воєнного часу». 12-13 квітня 2022 року, м. Київ. Online формат.

Публікації. Опубліковано 15 друкованих праць, з них 6 статей у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus, 2 статті у наукових періодичних виданнях інших держав з напряму, з якого підготовлено дисертацію, 6 в тезах та збірниках наукових конференцій.

### **Обсяг і структура дисертації**

Дисертацію викладено на 191 сторінці друкованого тексту, з яких 140 займає основний зміст, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узгодження результатів, висновків, списку використаних джерел, з яких 163 латиницею 5 кирилицею, додатки. Текст ілюстровано 33 таблицями та 29 рисунками.

## РОЗДІЛ 1. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА КИШЕЧНИК

(Аналітичний огляд літератури).

З цукровим діабетом (ЦД) людство знайоме не одне тисячоліття. Симптоми цього захворювання були описані ще в Стародавньому Єгипті за 1500 років до Різдва Христового, а саму назву діабет дано в 230 р. до РХ Аполлоніусом з Мемфісу, а вже в 5 столітті в Індії виділили два типи ЦД. Однак упродовж тисячоліть діабет залишався рідкісною патологією. Так, знаменитий античний цілитель Гален за 50 років своєї медичної діяльності бачив лише 2 хворих із ЦД. [1] Лише у середині ХХ століття діабет став актуальною медичною проблемою. На жаль реалії сьогодення диктують такі умови, що кількість хворих на ЦД продовжує збільшуватися. Так у 1980 році у світі хворіло на діабет близько 108 мільйонів осіб, у 2019 році на нашій планеті таких хворих було вже близько 463 мільйони, а до 2045 року прогнозується понад 700 мільйонів пацієнтів з ЦД. Зазначається, що це, більш ніж чотириразове зростання хворих на діабет, відбувається переважно в країнах, що розвиваються. [2,3] У Європі нині налічується близько 60 млн. пацієнтів із ЦД, причому приблизно третина випадків діабету залишається не діагностованою. Україна не являється винятком і за даними International Diabetes Federation із 2,5 мільйонів хворих, близько 1 мільйона (43%) не знають про своє захворювання. Витрати охорони здоров'я, пов'язані з ЦД, за даними міжнародних експертів досягли в нашій країні в 2019 р. понад 850 млн доларів. [3] У світі, зокрема у нашій країні, понад 90% хворих мають другий тип цукрового діабету (ЦД2).

З чим же пов'язане настільки стрімке зростання кількості хворих на ЦД2? За даними Feel4Diabetes-study Group у Європейських країнах до основних факторів ризику розвитку ЦД2 відноситься надлишкова маса тіла/ожиріння, а також абдомінальне/вісцеральне відкладення жирової тканини (навіть без ожиріння), інші компоненти метаболічного синдрому (підвищення ТГ, зниження ХС ЛПВЩ, АГ), нездорове харчування (надлишок червоного м'яса, простих вуглеводів, алкоголю та недостатнє споживання овочів, фруктів та рослинних волокон), низька фізична

активність, куріння, стрес, тривога, депресія, низький соціально-економічний статус, прийом деяких медикаментів. Також до факторів ризику розвитку діабету, що не модифікуються, відноситься загальне старіння населення, генетична схильність (ЦД2 у близьких родичів), не європеїдна раса, гестаційний діабет. [4]

Зрозуміло, що не всі перелічені фактори ризику роблять однаковий внесок у цю епідемію діабету. Так, генетична схильність, навіть за сторіччя, не могла змінитися, проте фактори довкілля, що змінилися, сприяли прояву захворювання. Тому найбільше значення у зростанні кількості хворих на ЦД, особливо другого типу, має радикальна зміна способу життя, що відбулася у всьому світі за останнє століття. До основних причин відноситься перехід від традиційного харчового раціону до переважно «західного» харчування та різке зниження фізичних навантажень. Такі зміни призвели до збільшення маси тіла та формування ожиріння, причому за останні 50 років кількість людей з подібною патологією досягла третини у популяції. [5,6] У США в 1/3 дітей знаходять надлишкову масу тіла/ожиріння, що вже у підлітковому періоді може призводити до розвитку у них ЦД2. До факторів, що сприяють ранньому формуванню діабету ще в дитячому віці відносять спадкову схильність та низький соціально-економічний статус. [7,8] За даними ВООЗ, в Україні більше половини дорослих мають надмірну масу тіла/ожиріння.

Близько 10 останніх років пильну увагу почали приділяти вивченню ще одного механізму, що сприяє розвитку ожиріння, інсулінорезистентності та ЦД – зміни кишкової мікробіоти. Показано, що зміна характеру харчування, способу життя, широке застосування харчових добавок та лікарських препаратів (особливо антибіотиків), сприяло зменшенню кількості одних та збільшенню чисельності інших мікроорганізмів у кишечнику людини. Це призводить до зміни перетравлення їжі, збільшення утилізації калорій, порушення кишкової проникності, розвитку локального та системного запалення. [9,10] Відомо, що ЦД2 малосимптомне захворювання, через що цей діагноз рідко виставляється своєчасно. Як уже зазначалося вище, в нашій країні близько 40% хворих на діабет не знають про свою хворобу. На жаль, навіть встановлений діагноз ЦД, не завжди

означає адекватне лікування та досягнення компенсації захворювання. Зазначається, що навіть у промислово розвинених країнах цільового рівня HbA1c вдається досягти менш ніж у 40% хворих, а в тих, що розвиваються, ще рідше. [11] Тому в середньому у хворих на ЦД2 є не менше одного ускладнення, що супроводжується підвищенням загальної летальності більш ніж на 75%. [12] При цьому чим у молодшому віці розвинувся діабет, тим раніше виникають ускладнення. Так, у разі раннього виникнення ЦД2 у дитячому віці, вже до 26 років у 60% хворих знаходили хоча б одне мікрovasкулярне ускладнення, а у 7% їх було три одночасно. До того ж у цьому віці розвивалися і клінічно значущі макроваскулярні ускладнення (не характерні для молодих людей), які у кількох випадках призвели до смерті хворих від інсульту та інфаркту. [13] До основних ускладнень діабету, що призводять до передчасної смерті відносяться мікро- та макроваскулярні ураження. Серед них добре вивчені інфаркт міокарда, інсульт та нефропатія, що призводить до розвитку ниркової недостатності. [14] Пильну увагу приділяється і такому ускладненню ЦД, як жирова хвороба печінки, що сприяє формуванню цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. [15] Менше уваги звертають на інші ураження шлунково-кишкового тракту. Причому краще вивчені асоційовані з діабетом ушкодження його верхніх відділів (особливо гастропарез) та гірше ушкодження кишечника (ентеро- та колопатії). Варіанти ураження ШКТ при ЦД показані на рис. 1.1.

Специфічні клінічні прояви діабетичної ентеро- (ДЕ) та колопатії (ДК) відсутні. До неспецифічних симптомів відносяться діарея, запор, метеоризм/здуття, біль, нудота, блювання, нетримання калу, що у різних поєднаннях присутні у 75% пацієнтів із ЦД2, які хворіють основним захворюванням понад 7-10 років. [16,17] Аноректальні прояви знайдені у 72% хворих на ЦД, причому їх частота та інтенсивність нарастають у міру збільшення тривалості захворювання. [18]

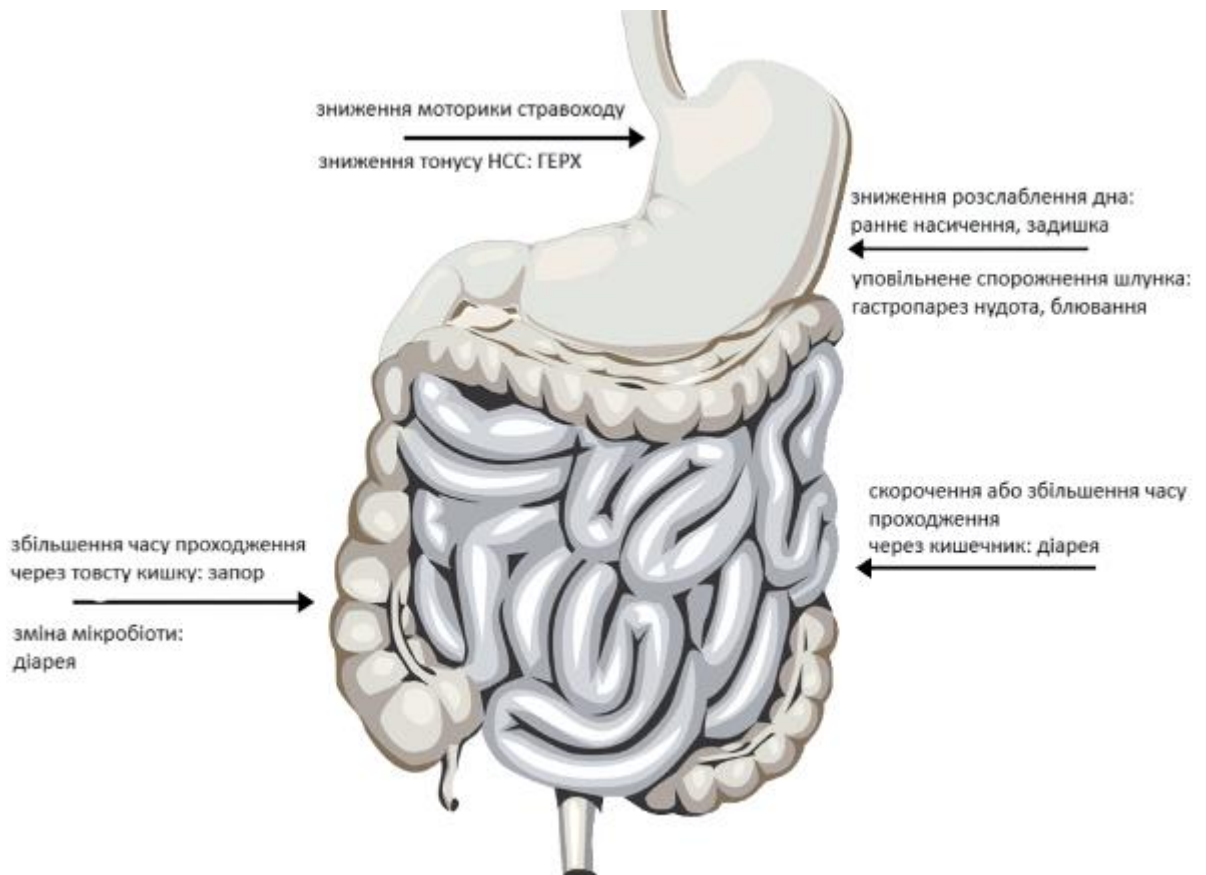


Рис. 1.1 Варіанти ураження ШКТ при ЦД, пов'язані з порушенням моторики (по Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 May;26(5):611-24.).

Із симптомів найчастіше зустрічається закреп – 60% та діарея 20%. [19] Слід пам'ятати, що подібна симптоматика може бути при іншій патології: зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози, синдромі подразненого кишечника (СПК), синдромі надмірного бактеріального росту (СНБР), целиакії, лактазній недостатності, запальних захворюваннях кишечника, функціональних запорах. Ряд близьких симптомів зустрічається також у хворих на колоректальний рак, ризик якого підвищується при діабеті. Також слід пам'ятати, що ряд лікарських препаратів (метформін, акарбоза, GLP-1 RA), що застосовуються для лікування ЦД та цукрозамінники (ксиліт, сорбіт), можуть давати ускладнення з боку кишечника з аналогічною симптоматикою. [20] Дуже часто з ДЕ та ДК поєднуються діабетичні (і не тільки) ураження верхніх відділів ШКТ, що може спотворювати клінічну картину та ускладнювати діагностику. [21]

Розглянемо патогенетичні механізми діабетичного ураження кишечника. Найбільш детально вивчено пошкодження нервової системи (нейропатія), що розвивається у понад 50% хворих на ЦД. При нейропатії страждають усі рівні нервової системи від центральної до вегетативної, що і порушує регуляцію діяльності тонкого та товстого кишечника. [22] При діабеті виділяють цілу низку таких ушкоджень: зменшення кількості нейронів ентеральної нервової системи, структурні зміни нейронів, порушення міжнейрональної взаємодії, зміна функції гліальних клітин, порушення синтезу нейротрансмітерів, мікрозапалення в нервовій тканині та зміна у взаємодії по нейроосі кишечник-мозок. [23] Не менше значення мають і такі фактори, як шкідлива дія вільних жирних кислот, мікроРНК, ендотеліальна дисфункція та зміна кишкової мікробіоти. Внаслідок всіх цих ушкоджень порушуються моторна та секреторна функції, що і призводить до виникнення симптоматики. [23,24]

За рахунок чого відбувається пошкодження нервових клітин? При діабеті це в першу чергу гіперглікемія, що призводить до підвищення концентрації глюкози в нейрональних клітинах, що активує синтез пірувату, NADH, збільшується утворення вільних радикалів, які є причиною оксидативного пошкодження не тільки нервових, але і гліальних клітин. Крім того, гіперглікемія призводить до глікування білків і ліпідів з накопиченням кінцевих продуктів глікування (КПГ-AGE), які, крім безпосереднього пошкодження клітинних мембран, здатні активувати RAGE-рецептори та запускати апоптоз. Ще одним наслідком оксидативного стресу та шкідливої дії КПГ є активація запалення в т.ч. і у нервових клітинах. Внаслідок цих процесів відбувається зменшення кількості нейронів у кишкових сплетеннях. Цікаво відзначити, що більшою мірою зазнають ушкодження інгібіторні нейрони, що особливо містять NOS, VIP та Y-нейропептид, а кількість холінергічних нейронів тривало зберігається. До того ж у хворих на діабет знижується вміст нейрональних факторів росту та трансформуючого фактора росту (TGF) бета, що сприяє зменшенню кількості нейронів. Крім того, у хворих на ЦД зменшується кількість клітин Кахаля, а також розвиваються міопатія гладкої мускулатури кишечника та ангіопатія вісцеральних судин. Клітини Кахаля



виконують важливу пейсмейкерну функцію, забезпечуючи генерацію електричних імпульсів, що стимулюють скорочувальну активність міоцитів кишечника. При ЦД спостерігається зменшення не лише кількості, а й активності цих клітин у всьому ШКТ від стравоходу до товстої кишки. [25] Крім ушкоджуючого впливу гіперглікемії, одним із факторів, що призводять до зниження активності клітин Кахаля є дефіцит інсуліну та інсуліноподібного фактора росту – 1. Ці ж фактори призводять до розвитку атрофії та зменшення кількості міоцитів кишечника. [23,24] Не менше значення у пошкодженні кишечника при ЦД грає ендотеліальна дисфункція, що призводить до активації внутрішньосудинної коагуляції, мікрозапалення, пошкодження судин та порушення мікроциркуляції. Відомо, що ендотелій – гормонально активний орган, який синтезує як вазодилітатор - оксид азоту, так і вазоконстриктор ендотелін-1. [26] Також, крім вазодилітатора - оксиду азоту, ендотелій судин секретується фактор росту ендотелію судин (VEGF; Vascular endothelial growth factor), що сприяє ангиогенезу. У хворих на ЦД відбувається зміна синтезу цього фактора, що має важливе значення в патогенезі ретинальної патології. [27] У мета-аналізі 16 досліджень було показано достовірне підвищення рівня VEGF у хворих на запальні захворювання кишечника, причому не тільки в тканинах кишечника, але і в крові. При неспецифічному виразковому коліті ступінь підвищення не залежав від активності процесу, а при хворобі Крона в активну фазу вміст цього фактора росту був вищим, ніж у період ремісії. [28] Порівнюючи показники VEGF при неспецифічному виразковому коліті, синдромі подразненого кишечника та у здорових людей було виявлено, що найвищий вміст відзначався при активному неспецифічному виразковому коліті, а у хворих на СПК, VEGF був нижчим, але перевищував рівень у здорових людей. [29] Цікаві дані були отримані у мета-аналізі 9 досліджень пробіотиків при метаболічному синдромі. Крім позитивного впливу на показники вуглеводного та ліпідного обмінів, зниження маркерів запалення та рівня прозапальних інтерлейкінів, було виявлено і зниження вмісту VEGF у таких пацієнтів. [30]

У пацієнтів із метаболічним синдромом описано, що у розвитку ендотеліальної дисфункції має значення гіперглікемія, а не надмірна маса тіла.

Встановлено, що гіперінсулінемія, характерна для ЦД2, призводить до активації синтезу ендотеліну-1 без адекватної стимуляції утворення оксиду азоту. [26] Зміна кишкової мікробіоти при ЦД2 супроводжується утворенням цілого ряду речовин (SCFA, індол, жовчні кислоти та LPS), які призводять до збільшення синтезу гормонально активних поліпептидів, а також до ендотеліальної дисфункції (рис.1.2). Крім того, токсичний метаболіт, що синтезується в кишечнику, trimethylamine N-oxide (ТМАО), призводить до пошкодження ендотелію і раннього розвитку атеросклерозу.

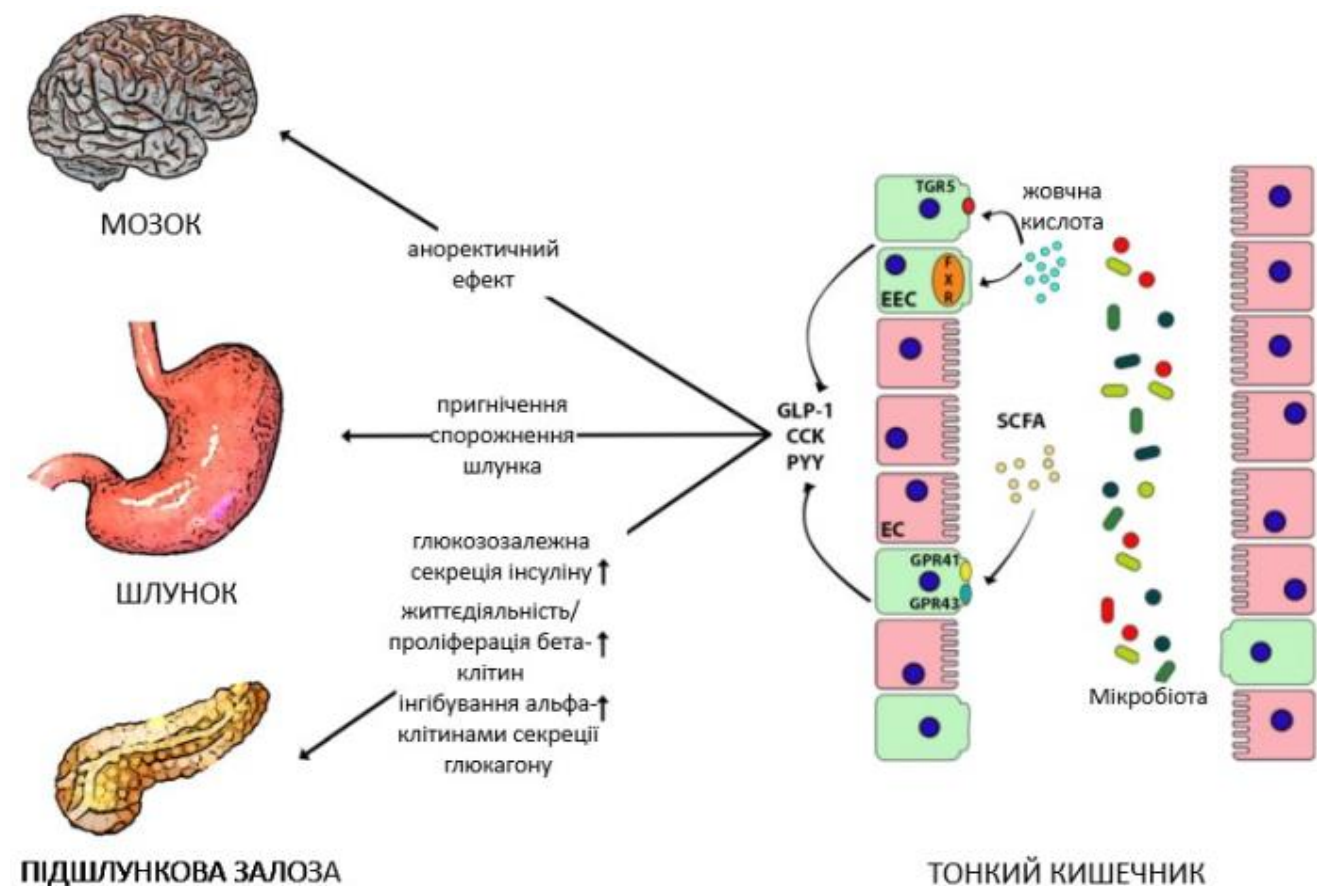


Рис. 1.2 Зв'язок кишкової мікробіоти з секрецією інкретинів (по. Rovella V, Rodia G, Di Daniele F, et al. Association of Gut Hormones and Microbiota with Vascular Dysfunction in Obesity. *Nutrients*. 2021 Feb 13;13(2):613.).

Які ж зміни кишкової мікробіоти знайдені у хворих на ЦД2? Проведені в різних країнах, у різних популяціях та у пацієнтів із супутнім ожирінням або жировою хворобою печінки дослідження фекальної мікробіоти можуть давати неоднакові результати. Так, метааналіз досліджень мікробіоти при ЦД2 та НАЖХП

показав, що на рівні родів мікроорганізмів відзначається зниження *Lactobacillus* та підвищення *Roseburia*, а також різноспрямовані зміни вмісту Clostridiales. На рівні видів мікроорганізмів знайдено підвищення *Bacteroides caccae*, *C. clostridioforme*, *C. hathewayi*, *C. ramosum*, *C. symbiosum*, *Desulfovibrio sp.* *E. lenta*, *L. gassei*, *Streptococcus mutans*, *E. rectale*, *E. coli* та зниження *F. prausnitzii*, *A. muciniphila*, *Roseburia intestinalis*. [31] У той же час в іранському дослідженні кількість *Lactobacillus* при діабеті виявилось підвищеним, а *Bifidobacterium* – зниженим. [32] У близькій до вітчизняної польській популяції у хворих на ЦД2 було знайдено зниження *Bacteroides*, *Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae*, *Anaerostipes*, *Roseburia*, *Peptostreptococcaceae*, *Flavobacteriaceae* та підвищення *Ruminococcus* і *Enterobacteriaceae*. [33] У ще одному мета-аналізі 42 досліджень було показано, що при ЦД знаходять позитивну кореляцію зі вмістом *Ruminococcus*, *Fusobacterium* та *Blautia* і *Roseburia*. [34] Також знайдено різницю у складі кишкової мікробіоти залежно від адекватності контролю діабету. У хворих з декомпенсованим діабетом виявляється нижчий вміст *Prevotella*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* і *Bacteroidetes*. [35]

Необхідно пам'ятати, що багато лікарських препаратів, які застосовуються для лікування діабету, здатні впливати на склад мікробіоти. Показано, що група препаратів, яка найчастіше використовується - бігуаніди збільшують кількість *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Lactobacillus*, *Butyrivibrio*, *Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Escherichi-Shigella*, *Erysipelotrichaceae incertate sedis*, *Fusobacterium*, *Flavonifractor*, *Lachnospiraceae*, *Lachnospiraceae incertae sedis*, та *Clostridium XVIII i IV*, а також зменшують *Intestinibacter*, *Romboutsia*, *Peptostreptococcaceae\_unclassified*, *Clostridiaceae\_1\_unclassified*, *Alistipes*, *Asaccharospora*, *Oscillibacter*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Ruminococcaceae*. Агоністи GLP-1 рецепторів підвищують вміст *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides acidifaciens*, *Lachnoclostridium*, *Flavonifractor*, *Ruminococcus\_gnavus*, *Allobaculum*, *Turicibacter*, *Anaerostipes*, *Lactobacillus*, *Butyricimonas*, *Desulfovibrio* і знижують *Helicobacter*, *Prevotella*, *Ruminococcaceae*, *Christensenellaceae*, *Roseburia*, *Candidatus Arthromitus*, *Marvinbryantia*, *Incertae Sedis*. Інгібітори альфа глікозидази збільшують кишковий вміст *Lactobacillus*,

*Faecalibacterium*, *Dialister*, *Subdoligranulum*, *Allisonella*, *Megasphaera*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *faecalis* і знижують *Butyricicoccus*, *Phascolarctobacterium*, *Ruminococcus*, *Eggerthella*, *Bacteroides*, *Oribacterium*, *Erysipelotrichaceae*, *Coriobacteriaceae*, *Bacteroides*. Піоглітазон знижує кількість *Proteobacteria*. Інгібітори SGLT2 збільшують *Akkermansia*, *Enterococcus* і знижують *Oscillospira*. Інгібітори DPP-4 збільшують кількість *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bacteroides acidifaciens*, *Streptococcus hyointestinalis*, *Erysipelotrichaceae*, *Allobaculu*, *Turicibacter*, *Roseburia* і знижують *Oscillibacter*, *Ruminiclostridium*, *Anaerotruncus*, *Kurthia*, *Christensenellaceae*, *Prevotellaceae*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Blautia*. [34]

Яким чином зміна мікробіоти сприяє розвитку ЦД? В даний час доведено, що мікроорганізми здатні впливати на запалення (як активуючи, так і пригнічуючи його залежно від штаму), збільшувати кишкову проникність, порушувати метаболізм глюкози та ліпідів, викликати інсулінорезистентність та підвищувати утилізацію калорій. [34] Добре відома здатність LPS, що виробляються грамнегативними мікроорганізмами, викликати мікрозапалення. У той же час ціла низка кишкових сапрофітів (*Roseburia intestinalis*, *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus plantarum*, *L. casei*, *R. Intestinalis*), здатні стимулювати вироблення протизапальних цитокінів (IL-10, IL-22). Такий мікроорганізм, як *Bacteroides thetaiotaomicron* здатний підвищувати диференціювання Т-лімфоцитів, що призводять до стимуляції синтезу TGF- $\beta$  та пригнічення кишкового запалення. Не менш значуща здатність таких мікроорганізмів, як *Lactobacillus*, *Bacteroides* та *Akkermansia* пригнічувати синтез цілого ряду прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-8, IL-6, NF-kB, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . [34]

Добре відома здатність кишкових мікроорганізмів впливати на метаболізм таких органів, як печінка, м'язи, жирова тканина, що призводить до зміни гомеостазу глюкози та інсулінорезистентності. Також вони стимулюють вироблення регуляторних пептидів, що контролюють процеси утилізації та синтезу глюкози. Так, *Bifidobacterium lactis* стимулює синтез глікогену в печінці та збільшує кількість транспортера глюкози GLUT4 на м'язових клітинах, що сприяє

більш повній утилізації глюкози. Аналогічний вплив на транспортер GLUT4 чинить і *Lactobacillus gasseri*, а *Akkermansia muciniphila* і *Lactobacillus plantarum* знижують синтез печінкової флавінової монооксигенази-3, яка бере участь у формуванні інсулінорезистентності та гіперглікемії. Ще одним механізмом, що сприяє запобіганню постпрандіальної гіперглікемії, є синтез мікроорганізмами *Lactobacillus* і *Akkermansia muciniphila* інгібіторів альфа-глюкозидази, що знижують переварювання і всмоктування вуглеводів. Цілий ряд кишкових мікроорганізмів *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides acidifaciens*, *Lactobacillus gasseri*, синтезують коротколанцюгові жирні кислоти та сприяють активації окислення ліпідів у ліпоцитах та зменшенню утворення жирової тканини. [34] Не менш важлива роль кишкової мікробіоти у підтримці нормальної проникності кишечника, що запобігає пошкодженню кишкової стінки та всмоктування токсичних речовин. Показано, що *Bacteroides vulgatus* та *B. dorei*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* та *Roseburia*, здатні різними шляхами зміцнювати кишковий бар'єр, запобігаючи розвитку підвищеної кишкової проникності. [34]

Важливе значення у підтримці нормального функціонування кишечника (в т.ч. моторики та секреції), а також у запобіганні його пошкодженню має кишковий епітеліальний бар'єр (intestinal epithelial barrier - ІЕВ). [36] Показано, що ІЕВ у тісному контакті з імунною системою кишечника та його нейром'язовим комплексом забезпечують гомеостаз, причому подібні бар'єри існують не тільки в кишечнику, а й в інших епітеліальних зонах першого контакту з довкіллям. [37] Відомо, що ІЕВ є своєрідним «кордоном» між просвітом кишечника та його стінкою, попереджаючи проникнення факторів агресії (насамперед це мікрофлора та токсини), пропускаючи при цьому нутрієнти та інші життєво необхідні речовини. [38] Кишковий бар'єр має кілька рівнів захисту: це безпосередньо шар епітеліальних клітин, а також преепітеліальний муциновий шар та постепітеліальні фактори захисту (рис.1.3). Побудований ІЕВ із з'єднаних між собою ентероцитів, а також у меншій кількості клітин Панета, М-клітин, келихоподібних клітин, ендочитів. З боку просвіту кишечника епітелій покритий муциновим гелем.

Муцини синтезуються келихоподібними клітинами, переважно розташованими у кишкових залозах. Переважаючим муцином кишечника є MUC2, у значно меншій кількості в тонкій кишці синтезується MUC6, а в товстій MUC5. На зовнішній частині муцину фіксуються сапрофітні мікроорганізми, що перешкоджають розмноженню патогенів, тоді як внутрішній його шар практично стерильний. До того ж безперервний синтез муцинів сприяє механічному видаленню мікрофлори з поверхні епітелію.

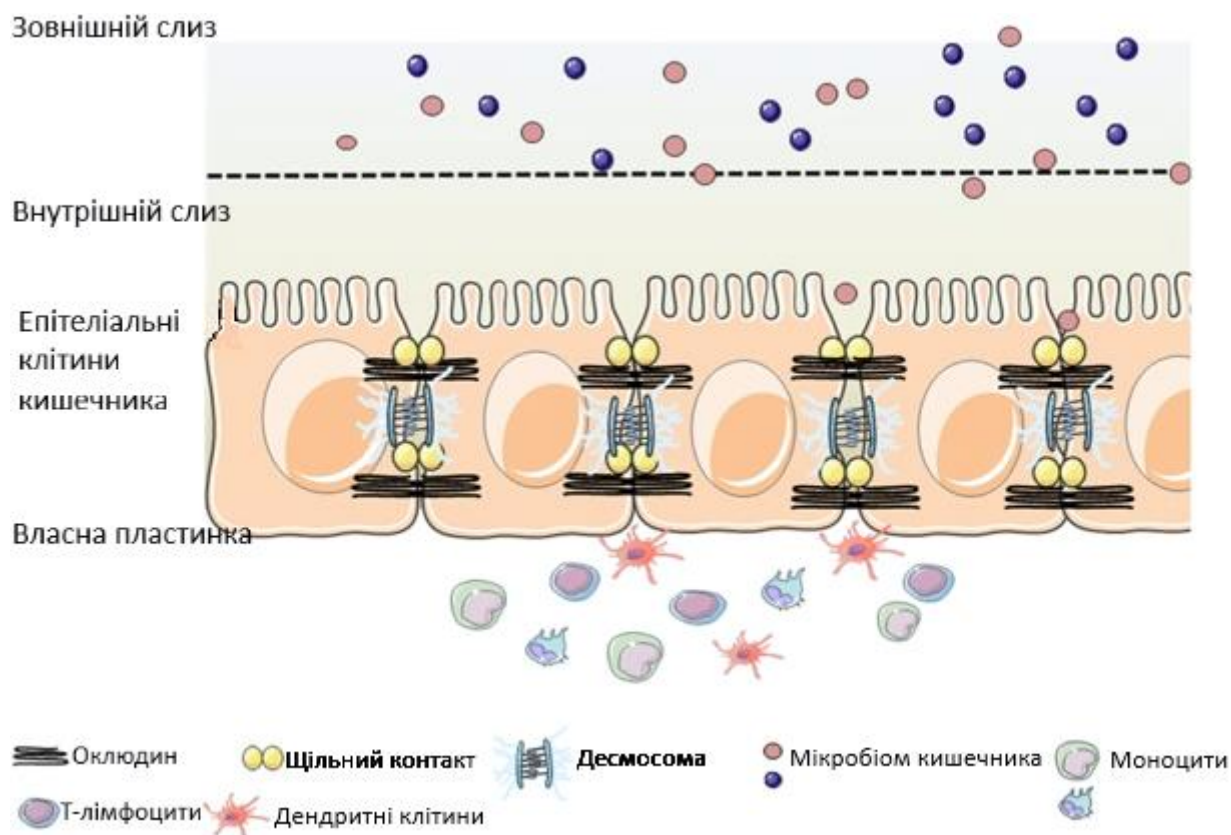


Рис. 1.3 Епітеліальний бар'єр кишечника (по Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med*. 2018 Aug 16;50(8):1-9.).

Крім цього, в муцині у великій кількості містяться речовини, що мають антагонізм до мікрофлори (sIgA, інтерферони,  $\alpha$ -дефензин, лактоферин, антитіла тощо). Крім гелюформуючих муцинів у слизовій оболонці кишечника синтезуються й інші муцини MUC1, MUC3, MUC4 MUC12, MUC13 та MUC17, які мають захисну та сигнальну дію. У товстій кишці внутрішній шар муцинів утворює сітчасту

структуру, через яку не можуть проникнути більші, ніж її просвіти мікроорганізми. [37,39] Постепітеліальна частина ІЕВ представлена різноманітними клітинами імунної системи (Т та В лімфоцитами, дендритними клітинами, макрофагами), адекватним кровопостачанням, а у разі пошкодження і повноцінною регенерацією тканин [40].

Неперервність шару ентероцитів забезпечується нормальним функціонуванням міжепітеліальних щільних контактів, адгезивних контактів та десмосом. На апікальному полюсі ентероцити з'єднані за допомогою щільних контактів, що складаються з протеїнів (клаудин, оклюдин і трицелюлін). За формою ці білки нагадують стрічки, що охоплюють клітини та утворюють сіткоподібну структуру, яка фіксується до цитоплазматичних відростків – zona occludens. Базальніше між клітинами розташовані адгезивні контакти та десмосоми. [41] Для забезпечення своєї основної функції - створення бар'єру на шляху факторів агресії, білки щільних контактів повинні постійно оновлюватися, що стає особливо актуальним у разі їх пошкодження. Відомо, що в умовах патології, прозапальні цитокіни та вільні радикали ушкоджують щільні контакти, підвищуючи кишкову проникність.

Під впливом цілого ряду несприятливих факторів відбувається порушення бар'єрної функції кишкового епітелію, що супроводжується зміною проникності та секреції (рис.1.4).

Показано, що при хворобах кишечника – запальних захворюваннях кишечника, функціональній патології та у разі канцерогенезу ушкоджується цей бар'єр. [40] Проте патологією кишечника порушення ІЕВ не обмежується. Встановлено, що при деяких метаболічних захворюваннях, в тому числі при ожирінні та ЦД, також відбувається пошкодження кишкового епітеліального бар'єру з підвищенням кишкової проникності. [41]

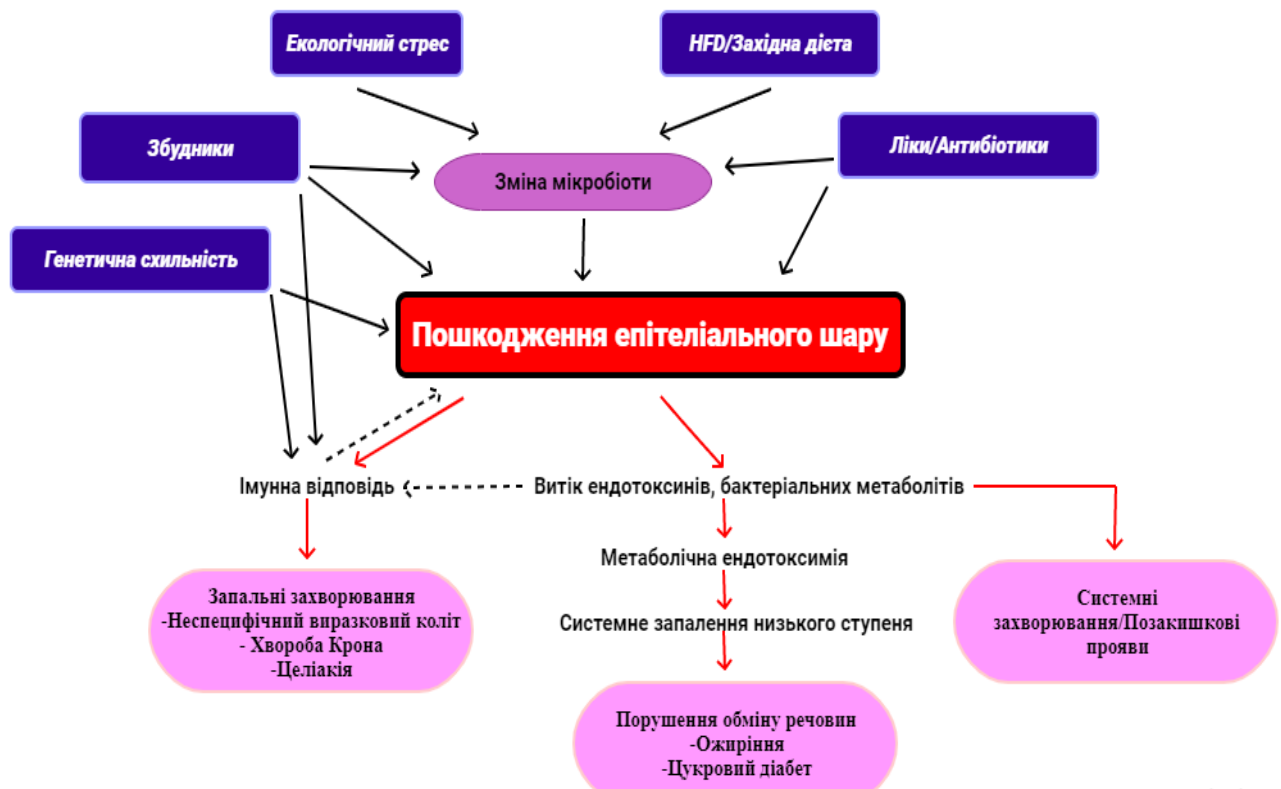


Рис. 1.4 Пошкодження епітеліального кишкового бар'єру (по Chelakkot S, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med*. 2018 Aug 16;50(8):1-9.).

Представлено, що у хворих з ожирінням спостерігається підвищення кишкової проникності, причому після нормалізації маси тіла вона стабілізується. [42] В даний час є дані про те, що підвищена кишкова проникність може бути одним із факторів ризику розвитку ЦД2. [43] Цікаво відзначити, що через підвищення проникності у пацієнтів з ЦД2 виявляється зміна мікробіома не лише у кишечнику, а й у крові. Виявлення у крові 16S rRNA роду *Bacteroides* служить маркером низького ризику розвитку ЦД2, а роду *Sediminibacterium* – підвищеного. [44] Доведено, що позаклітинні везикули, отримані з одного з протекторних видів кишкових мікроорганізмів *Akkermansia muciniphila*, позитивно впливають на кишкову проникність, підвищуючи синтез протеїнів щільних контактів. [50]

Підвищення кишкової проникності у хворих на ЦД2 супроводжується збільшенням всмоктування і, відповідно, вмісту в крові таких продуктів мікробного походження, як ліпополісахариди та інші ендотоксини. [50] У свою чергу показано, що LPS здатні пошкоджувати щільні контакти та збільшувати кишкову



проникність. Відбувається це за рахунок активації Toll-подібних рецепторів 4 типу та кінази 1 типу, що активує трансформуючий фактор росту бета (TGF- $\beta$ -activated kinase 1 - TAK1). [46] Такі зміни призводять до формування синдрому «дирявого» кишечника (Leaky gut syndrome), розвитку не лише локального, а і системного запалення. Вважають, що саме «дирявий» кишечник є одним із пускових механізмів виникнення метаболічних та аутоімунних захворювань, асоційованих з кишковим дисбіозом. [47] До таких захворювань, крім ЦД і НАЖХП, відносяться також ІХС, ревматоїдний артрит, целиакія, системний червоний вовчак, анкілозуючий спондиліт, аутоімунний гепатит та ін. [47,48,49]

Основними білками, що забезпечують контакти між ентероцитами, є клаудини. У людському організмі нині знайдено 26 клаудинів. У тонкій кишці основним бар'єрним клаудином є клаудин-1, а в товстій ще й клаудин-3. У патологічних умовах відбувається зміна (найчастіше збільшення) проникності кишкового епітелію, що супроводжується зміною синтезу клаудинів. Так, при запальних захворюваннях кишечника збільшується синтез клаудинів-1,2,18 та знижується 3,4,5,7,8,12. Виникнення запалення найчастіше компенсаторно підвищує синтез основного бар'єрного клаудину-1. Показано, що ціла низка прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17) підвищує утворення цього клаудину в слизовій оболонці кишечника. [45] При такій функціональній патології кишечника, як СПК, відзначається підвищена кишкова проникність при збільшенні синтезу муцину з одночасним витонченням його шару. При цьому знаходять різноспрямовані зміни синтезу клаудинів залежно від підтипу СПК. У хворих з переважанням діареї знижується синтез клаудину-1 і 4, а при закрепах підвищується рівень цих клаудинів та клаудину-3. [36] Цікаво відзначити, що у хворих на ЦД знайдено зв'язок між підвищенням експресії клаудину-1 у подоцитах та розвитком діабетичної нефропатії. [51] А в експериментальній моделі діабетичної нейропатії знайдено зниження клаудину-1 у гематоневральному бар'єрі. [53] В експериментальних моделях розвитку ЦД показано підвищення проникності ІЕВ, зниження бар'єрної функції щільних контактів, розвиток мікрозапалення в кишкочній стінці, що призводить до зниження кількості

нейроендокринних клітин та клітин Кахаля, що супроводжується зміною моторики та секреції кишечника. [36] У той же час клінічні дослідження стану кишкового бар'єру при різних варіантах його діабетичного ураження тільки починаються.

Закономірним результатом будь-якого пошкодження є фіброз. Діабет не є винятком. В даний час вважається доведеним, що гіперглікемія, ліпотоксичність та інсулінорезистентність – провідні фактори активації фіброгенезу при ЦД. Причому, крім безпосередньої стимуляції цими факторами фібробластів, відбувається фіброзна трансформація імунних, судинних, епітеліальних та ендотеліальних клітин. Гіперглікемія активує такі шляхи стимуляції фіброзу, як виділення активних форм кисню, нейрогуморальні механізми, запускає каскади факторів росту (TGF- $\beta$ /Smad3 і PDGFs), прозапальні цитокіни, КПП (Advanced glycation end-product) і вісь AGE-RAGE. [54] Причому TGF- $\beta$  відводиться ключова роль у формуванні діабетичної кардіопатії та нефропатії з подальшим формуванням склерозу. [55,56] Добре вивчено дію TGF- $\beta$ 1 на Т та В лімфоцити у кишечнику, що забезпечує синтез sIgA, інтерлейкінів, інтегринів, клаудину-1 та сприяє підвищенню стійкості кишкової стінки до проникнення факторів агресії. У той самий час порушення синтезу чи дефекти будови молекули TGF- $\beta$ 1 призводять до формування аутоімунного запалення. Ще однією функцією TGF- $\beta$ 1 у кишечнику є активація репарації з можливим у подальшому формуванням фіброзу та склерозу. [57] У пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника знайдено дефекти у синтезі TGF- $\beta$ 1 та зміну його синтезу. [58] Показано, що за такої кишкової патології, як СПК, відзначається підвищення рівня TGF- $\beta$ 1. [59] Добре відомий вплив однонуклеотидних поліморфізмів генів (SNP), що кодують синтез TGF- $\beta$ 1 на його активність. [60] У педіатричній популяції хворих на ЗЗК було знайдено підвищення вмісту TGF- $\beta$ 1 у крові та у кишковій тканині, за відсутності кореляції з SNP, генів, що їх кодують. [61] У той же час поліморфізм гена TGF- $\beta$ 1 (+915 G/C) має протективну дію щодо розвитку СПК. [62] Показано, що SNP гена, що кодує TGF- $\beta$ 1 у хворих на ЦД2 асоціюються з мікро- та макроваскулярними ускладненнями. [63]

Докладніше розглянемо клінічні підходи до хворих з ДЕ. Як зазначалося вище, відсутні специфічні симптоми цієї патології. Клінічно найчастіше захворювання проявляється діареєю, здуттям/метеоризмом, абдомінальним болем, нудотою, блюванням, закрепом. На сьогоднішній день у нашій країні візуалізація тонкого кишечника не являється рутинною діагностичною процедурою. З неінвазивних методів використовується КТ з контрастуванням та динамічна МРТ, змінений кишечник вдається візуалізувати за допомогою сонографії. До інвазивних методів належать ендоскопічна та бездротова ентероскопія. При проведенні ентероскопії відзначається набряклість кишкових ворсинок та підвищення ендоскопічного Lewis scores. [64] Морфологічно відзначається ремоделювання кишкової стінки зі збільшенням товщини всіх її шарів, зміна вмісту в ній субстанції P і nNOS, збільшення експресії RAGE mRNA. Крім цього, знаходять зменшення кількості та щільності нейронів у всіх сплетеннях кишкової стінки, а також зниження кількості клітин Кахаля. [65] Такі зміни призводять до порушення тонкокишкової моторики. При вивченні часу тонкокишкового транзиту за допомогою радіоізотопних досліджень та використання бездротових капсул зміни були знайдені більш ніж у 80% хворих із тривалим ЦД2. Переважало уповільнення транзиту, хоча у частини пацієнтів з діареєю він був прискорений. Зазначається, що швидкість транзиту залежить від рівня глікемії, тривалості існування діабету та характеру харчування. [16,65] Також у хворих на діабет знайдено зниження чутливості тонкої кишки до механічної та хімічної стимуляції. [65]

Серед клінічних проявів ДЕ найбільше занепокоєння у хворих викликає діарея. Частота виявлення діареї при ЦД2 становить від 16 до 35%, хоча, за даними деяких дослідників, частота її не відрізняється від середньопопуляційних (особливо в країнах з широкою поширеністю СПК). Ще одним фактором, що значно підвищує ризик виникнення діареї до 50%, є прийом метформіну. [66] Діарея частіше має водянистий характер, безболісна і може, на відміну від СПК, виникати у ночі. При цьому може спостерігатися як прискорення так і уповільнення кишкового транзиту. В останньому випадку часто виявляється синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці. Також не завжди відзначається

кореляція між рівнем глікемії, тривалістю перебігу діабету та вираженістю діареї. [16,64]

Для лікування діареї в першу чергу рекомендують корекцію дієти, скасування провокуючих діарею цукрозамінників і, по можливості, заміну цукрознижувальних препаратів, що викликають діарею. Для гальмування кишкової моторики та секреції можливий прийом таких опіоїдних агоністів як лоперамід або елуксадолін. Корекція супутньої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози проводиться за загальними принципами використанням панкреатичних ферментів. Для усунення СНБР рекомендовано використовувати антибіотик рифаксимін, який не всмоктується.

Діабетична колопатія також проявляється неспецифічними симптомами, що нагадують ДЕ. Це насамперед запор, проте можлива діарея, збільшення/здуття живота та абдомінальний біль. Як уже згадувалося вище, частота запорів при ЦД варіює від 11 до 60%, залежно від тривалості перебігу діабету, його компенсації та прийому лікарських препаратів, що застосовуються для лікування. Так, у хворих на діабетичну нейропатію сповільнений кишковий транзит із запором зустрічався вдвічі частіше, ніж у хворих без нейропатії. Не менш частою причиною запорів при ЦД є анальна дисфункція. Диференціальну діагностику цих двох форм запорів рекомендовано проводити у випадках, резистентних до нормального лікування проносними. Для діагностики проблем з дефекацією рекомендовано використовувати дефекографію та тест із виштовхуванням балончика. В останні роки з метою візуалізації процесу дефекації почали користуватися МРТ та більш доступним ультразвуковим методом. [67] Швидкість кишкового транзиту рекомендовано визначати рентгенологічно, з використанням спеціальних міток або сцинтиграфічно, а також бездротовою капсулою. При виявленні уповільненого транзиту з метою уточнення моторної функції кишки у високоспеціалізованих центрах застосовують внутрішньокишкову манометрію та баростат.

Незважаючи на високу поширеність запорів у хворих на ЦД2 практично не проводилися рандомізовані дослідження ефективності проносних при даній патології. Зазначається, що більшість рекомендацій щодо лікування механічно

переносяться з групи хворих на хронічні (найчастіше функціональні) закрепи на хворих з діабетом. Нами знайдено лише кілька рандомізованих досліджень ефективності проносних при ЦД. Це вивчення проносних які збільшують об'єм калових мас, як от псилліум і насіння льону, інгібітора холінестерази (піридостигміну) та активатора хлоридних каналів любіпростону. [69,70,71] Традиційно лікування запорів починається з модифікації способу життя і включає дієту з достатньою кількістю рослинних волокон і рідини, динамічні фізичні навантаження. [17,66,68] На наступному етапі лікування рекомендовано призначати проносні, які збільшують об'єм калових мас (псилліум, висівки, метилцелюлозу), потім осмотичні (лактолоза, макрогол, лактитол) і секреторні (сенна, бісакодил, пікосульфат натрію). У хворих із уповільненим транзитом рекомендовано використовувати секреторні проносні та групу «нових» проносних препаратів. До них відносяться любіпростон (активатор хлоридних каналів), лінаклотид, плеканатид (активатори гуанілатциклази), прукалоприд (агоніст 5-НТ4 рецепторів). На жаль, ці препарати в нашій країні недоступні, а інгібітор холінестерази (піридостигмін), що доказав свою ефективність при запорі у хворих на ЦД, не зареєстрований для лікування закрепів.

Ще одним проявом ДК є діарея. Найчастіше це водна, безболісна діарея, на відміну від СПК, яка турбує пацієнтів і в нічний час. Механізми її розвитку аналогічні діареї при ДЕ і досить часто ми знаходимо поєднане ураження тонкої та товстої кишки. Для лікування діареї при ДК, окрім рекомендацій з розділу ДЕ, застосовуються секвестранти жовчних кислот (холестирамін), аналог соматостатину (октреотид) та агоніст 5-НТ3 рецепторів серотоніну (ондансетрон). [17] У мета-аналізі 17 РКД, що включає майже 3 тис. пацієнтів, показано, що секвестранти жовчних кислот, окрім зменшення вираженості діареї, покращують контроль глікемії при ЦД. [72]

Слід пам'ятати, що при ЦД є передумови виникнення функціональних захворювань ШКТ і такого ураження кишечника, як СПК і функціональний закреп. До подібних факторів відносяться порушення іннервації та, внаслідок цього, моторики, зміни чутливості та сприйняття болю, порушення кишкової мікробіоти,

підвищена центральна гіперчутливість, особливо на тлі депресії та тривоги. Згідно з проведеними дослідженнями при ЦД частіше виявляють функціональну патологію кишечника, хоча є дані про однакову частоту виникнення функціональних захворювань при діабеті та в популяції. [66,73] Діагностика СПК при ЦД ґрунтується на добре відомих Римських критеріях і лише у разі виявлення симптомів «червоних прапорців» у т.ч. підвищеного рівня кальпротектину, потрібно робити колоноскопію. [74,75] Лікування СПК при ЦД проводиться за тими самими принципами, що при ізольованому СПК. Починають лікування з дієти (low FODMAPs) та нормалізації фізичної активності. Болі купуються спазмолітиками (переважно локальної дії) та психотропними препаратами (антидепресанти та анксиолітики). Лікування синдрому діареї та запору проводиться за принципами, наведеними вище. В останнє десятиліття все ширше для лікування СПК використовують пробіотики та фекальну трансплантацію. [76]

Таким чином, цукровий діабет другого типу, будучи дуже поширеним захворюванням, закономірно призводить до пошкодження тонкого і товстого кишечника. Діабетична ентеро- та колопатія – захворювання у патогенезі яких бере участь зміна мікробіоти, порушення кишкової проникності, іннервації, моторики, секреції, чутливості, розвиток локального та системного запалення. Також у хворих на ЦД2 часто зустрічаються симптоми функціональних захворювань кишечника (СПК і ФЗ), ознаки яких багато в чому нагадують симптоматику діабетичного ураження. Нині не вирішено питання диференціальної діагностики таких уражень. Також вимагають більш поглибленого вивчення проблеми профілактики та лікування різних варіантів патології кишечника у хворих на ЦД2, особливо шляхом впливу на склад кишкової мікробіоти.

## РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ

Враховуючи, що метою роботи було удосконалити діагностику та лікування різних форм ураження кишечника, у хворих на цукровий діабет другого типу, шляхом вивчення змін слизового бар'єру та мікробіому кишечника, при обстеженні хворих використовували як методи загально клінічного обстеження, так і різноманітні дані, які відображають зміни слизового бар'єру кишечника, його мікрофлори та слизоутворення. Також вивчено поліморфізм гену трансформуючого фактору росту-бета 1 ( $TGF-\beta_1$ ) і рівні ендотеліального фактору росту судин (VEGF) та  $TGF-\beta_1$  в плазмі крові. Крім того, морфологічно досліджували кількісний і якісний клітинний склад слизової кишечника, що дозволяє оцінити фазу запального процесу, активність регенеративних процесів у слизовій оболонці товстої кишки.

### 2.1 Методи клініко-лабораторного обстеження

Всього під спостереженням перебувало 138 хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) і 60 пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК). У 72 хворих з ЦД2 виявлена патологія кишечника, а у 45 пацієнтів з ЦД2 скарг зі сторони шлунково-кишкового тракту не було. Пацієнти лікувалися у стаціонарах комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний ендокринологічний центр», Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» або амбулаторно в Українсько-німецькому гастроентерологічному центрі «ВУК-Київ». У стаціонарі хворі обстежувались 2-4 рази: при надходженні, через 2-3 тижні після початку курсу терапії, після досягнення ремісії, перед випискою. Всі хворі спостерігалися в динаміці від 1 року до 7 років.

Обстеження хворих на ЦД2 проводилося за загальноприйнятою схемою, виходячи з діагностичних критеріїв Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет

другого типу і міжнародним рекомендаціям. [77,78] У відповідності з поставленими завданнями при вивченні скарг велику увагу приділяли характеру ураження шлунково-кишкового тракту у хворих з ЦД2 і особливо кишечника. Оцінювали інтенсивність і локалізацію абдомінального болю, частоту і характер стільця, наявність домішок у калі, здуття. Вивчалось виникнення і перебіг захворювання, частота та тривалість рецидивів, перебіг захворювання під час ремісії.

Групу порівняння склали 60 пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК), які були репрезентативні за віком та статтю з основною групою. Діагноз СПК верифікували згідно Римських критеріїв IV. [74,79] Крім цього, обстежено 30 практично здорових людей того ж віку, які склали другу контрольну групу. Враховуючи, що хворі на ЦД2 це переважно люди другої половини життя, вік здорових добровольців складав від 39 до 68 років.

Дослідження виконані з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією та законодавством України. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні з вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Клінічне обстеження проводилося за загальноприйнятою методикою. При дослідженні шлунково-кишкового тракту ретельна увага приділялась симптомам патології всіх його відділів.

Під час обстеження кишечника виявляли здуття, наявність спазмів, переливання у різних відділах товстого кишечника. Визначали специфічні коліту симптоми Поргеса, Герца, Образцова, «повітряного стовпа». Для об'єктивізації клінічних даних та інтерпретації їх динаміки, отримані клінічні показники оцінювали за бальним клінічним індексом. [80,81]

Всім пацієнтам з ЦД2 та патологією кишечника та 60 хворим на синдром подразненого кишечника (СПК) проводили ендоскопічне дослідження товстої кишки. [82,83] Колоноскопія поєднувалася з біопсією слизової оболонки товстої кишки. Пацієнтам із СПК ендоскопічне дослідження товстої кишки також



поєднувалося з біопсією слизової оболонки. За показаннями проводилася іригографія, яка проведена у 27 хворих на ЦД2, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини було виконано у 96 пацієнтам з ЦД2.

У всіх хворих проведено загальноприйняте лабораторне дослідження з повторними загальними аналізами крові та сечі, визначенням рівня білірубіну та його фракцій, загального білка та його фракцій, амінотрансфераз, амілази, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази крові, за показаннями визначали рівень лактату. Вивчали глюкозо-толерантний тест (рівні глікемії натще серця та постпрандіальної глікемії). Крім цього, вивчали рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), C-пептиду та в динаміці глікемічний профіль.

## **2.2 Ендоскопічні та морфологічні методи дослідження**

Ендоскопічні дослідження товстої кишки проводилися за загальноприйнятими методиками з використанням відеокOLONоскопу Olympus CF Q160ZL/I (Японія). Метою ендоскопічного дослідження товстої кишки було проведення детальної оцінки стану слизової оболонки, отримання біопсійного матеріалу для гістологічного дослідження. Для стандартизації результатів ендоскопічного дослідження використовували «Мінімальну стандартну термінологію в ендоскопії травної системи», яка рекомендована для використання Всесвітньою організацією ендоскопії травної системи. При аналізі даних ендоскопічного дослідження товстої кишки враховували стан просвіту кишки, тонус кишки, характер нальоту, вираженість складок, судинного рисунка, гіперемії, набряку слизової оболонки і контактної кровоточивості, наявність рихлості, зернистості слизової оболонки, кількість дефектів (ерозій, виразок) та геморагій, поліподібних утворень (псевдополіпів). Гіперемію, набряк та кровотечу оцінювали за ступенями: 0 – відсутність ознаки, 1 – мінімальний ступінь, 2 – помірний і 3 – виражений. Аналогічно підходили до визначення кількості дефектів слизової оболонки та геморагій.

30 (50%) хворим на СПК та 52 (72,2%) пацієнтам ДЕКП з ЦД2 було проведено морфологічне дослідження біоптату слизової товстої кишки. Біоптати слизової оболонки кишечника фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, проводили за стандартною методикою, заливали в парафін. Потім з парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2-3 мкм. Проводили забарвлення гематоксиліном та еозином, ставили PAS-реакцію. У всіх випадках, як до так й після проведеного лікування для визначення стану щільних контактів/з'єднань проміж клітинами епітелію нами проведено імуногістохімічне дослідження (ІГХД) із білком сімейства тісних з'єднань клаудин-1 (claudun-1), а також VEGF. Для цього зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер з рН6, EDTA буфер з рН8. Було використано кроляче поліклональне антитіло до клаудину-1 та кроляче поліклональне антитіло до VEGF (Master Diagnostica, Spain), систему детекції Ultra Vision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (Thermo Fisher Scientific (США)). [84, 85, 86]

Таблиця 2.2.1

Оцінка експресії клаудину та VEGF за методикою G.Sheehan (2007 р.)

Інтенсивність забарвлення	Бал за інтенсивність забарвлення/локалізація в епітелії*	Кількість позитивних клітин	Бал за кількість позитивних клітин	Сума балів
слабка	1/ +1	До 25%	1	0**-3 - слабка
помірна	2/ +2	25-50%	2	4-6 - помірна
виражена	3/ +3	Від 51%	3	7-9 - виражена

Примітки:

- 1.\* - локалізація в епітелії – в поверхневих відділах, в інших відділах;
- 2.\*\* - 0 – реакція відсутня.

Для оцінки ступеня експресії клаудину нами було використано 2 напівкількісних метода [87, 88, 89], які вказували на кількість клітин, які прореагували з маркером, що дозволили об'єктивізувати отримані данні.

Експресія клаудину по критерію H- score (Shibutani M, 2014, Suren D 2014):

- 0- Експресія відсутня.
- 1- Експресія наявна менше ніж в 1/3 поверхні мембран.
- 2- Експресія наявна від 1/3 до 2/3 поверхні мембран.
- 3- Експресія наявна більше ніж у 2/3 поверхні мембран.

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «AxioImager. A2» при збільшенні об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, бінокулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s, «Carl Zeiss» Primo Star з камерою AxioCam105 color.

### **2.3 Методи оцінки фекального кальпротектину та кишкової мікробіоти**

Для визначення рівня запалення у кишечнику вивчали зміни фекального кальпротектину (ФК). Рівень кальпротектину в калі визначали імуноферментним аналізом з використанням тест набору «BUHLMANN» (Швейцарія). Після екстракції одного об'єму калу з 49 об'єми буферу для екстракції, проводили вимір антигену ФК імуноферментним методом – сандвіч-ELISA. Моноклональні «захоплюючі» антитіла (mAb), високоспецифічні до гетеродимерів та до полімерних комплексів фекального кальпротектину, відповідно, сорбованих в лунках мікропланшетів. Стандартами були зразки калу контрольної групи. Біоматеріал хворих та практично здорових осіб контрольної групи інкубувався при кімнатній температурі продовж 30 хвилин. Після етапу промивання детектуючими антитілами (Ab), кон'юговані з пероксидазою хрому (HRP), виявляли молекули ФК, які були зв'язані з моноклональними антитілами, що сорбовані в лунках мікропланшетів. Після другої інкубації та подальшого за ним етапу промивання, додавали розчин субстрату, що містить тетраметилбензидин, що давав блакитне

забарвлення. Розвиток забарвлення зупиняли додаванням стоп-розчину (блакитний колір змінюється жовтим). Інтенсивність абсорбції вимірюється за допомогою фотометра Stat Fax 303 Plus при довжині хвилі 450 нм. За допомогою калібрувальних кривих визначали концентрацію кальпротектину у досліджуваних зразках. Нормативні показники ФК менше 50 мкг/г калу.

Для діагностики стану кишкової мікробіоти визначали наявність синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР), а також вивчали кількісний склад кишкової флори з визначенням бактеріальних енетротипів та регуляторної бактерії *Faecalibacterium prausnitzii*.

Для діагностики СНБР проводили водневий дихальний тест (ВДТ) з навантаженням лактулозою. Глюкозу не застосовували тому, що хворі страждали на ЦД2. Використовували газоаналізатор «Gastro» Gastrolyzer компанії BedfordScientificLtd (Великобританія). Умови правильної підготовки до тесту включали: відсутність прийому антибактеріальних препаратів у період 4-х тижнів до дослідження, відсутність прийому проносних, іригографії, фіброколоноскопії в період тижня до дослідження, виключення з раціону вершкового та рослинного масла, маргарину, спецій, кави, чаю, солодких газованих напоїв та мінеральної води з газом за день до дослідження, вечора не пізніше ніж за 12 годин до обстеження, що складається тільки з відвареного рису та курки без спецій, відмова від води, пиття, куріння, використання зубної пасти та жувальної гумки за 2 години до дослідження.

До початку проведення тесту хворий знаходився в положенні сидячи 1 хвилину. Починали ВДТ з виміру базального рівня водню натще серця. Для цього пацієнт затримував подих на 15 секунд, потім виконував повільний видих в апарат, тим самим реєструвався I-й замір дослідження. ВДТ з навантаженням лактулозою проводили із розрахунку 10 г лактулози розчиненої у 250 мл теплої води. Рівень водню вимірювали до навантаження (базальний рівень) та через кожні 15 хвилин (4 рази) та потім через кожні 30 хвилин (4 рази) протягом 3 годин. Позитивним результатом дихального тесту з лактулозою вважали збільшення концентрації

водню більше ніж на 12 ppm порівняно з базальним. При збільшенні рівня водню від 10 до 12 ppm результат тесту вважали «умовно позитивним».

Для визначення кількісного складу кишкової мікробіоти використовували вивчення бактеріальних енетротипів. Визначали зміни рівня *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, а також представника регуляторної флори бактерії *Faecalibacterium prausnitzii*. [90]

Проводилось кількісне визначення таксонів за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням праймерів, орієнтованих на 16S рРНК.

Зразки свіжих фекалій кожен пацієнт поміщав у спеціальний контейнер. Протягом 10 хв. після дефекації відбирали аліквоту фекалій, яку негайно заморожували і зберігали при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  до виділення ДНК за допомогою методу з фенол-хлороформом по протоколу.

Зразок калу обробляли лізуючим розчином у присутності частинок силіки – сорбенту. У результаті відбувалась деструкція клітинних мембран, вірусних оболонок та інших біополімерних комплексів і вивільнення ДНК. Розчинена ДНК в присутності лізуючого розчину зв'язується з частинками сорбенту, в той час як інші компоненти лізуючого клінічного матеріалу залишаються в розчині і видаляються при осадженні сорбенту центрифугуванням і подальшим відмиванням. При додаванні розчину для елюції ДНК до сорбенту відбувався перехід ДНК з поверхні силіки в розчин, який відокремлювався від частинок сорбенту центрифугуванням. У результаті отримували високоочищений препарат ДНК, вільний від інгібіторів реакції ампліфікації.

ДНК елюювали в 200 мкл буфера для елюювання. Кількість і якість ДНК вимірювали NanoDrop ND-8000 (Thermo Scientific, США). Зразки з концентрацією ДНК менш 20 мг або співвідношенням флюоресценції на довжинах хвиль А 260/280 менше ніж 1,8 піддавали осадженню етанолом, щоб концентрувати, або додатково очищали відповідно до стандартів якості.

Проведено кількісне визначення різних таксонів методом qПЛР з використанням праймерів, орієнтованих на ген 16SpРНК, специфічний для

*Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* і *Faecalibacterium prausnitzii*, а також універсальних праймерів. Послідовності праймерів вказані в таблиці 2.3.1.

Таблиця 2.3.1

### Характеристика досліджуваних ентеротипів

Ентеротипи	Структура праймерів
<i>Bacteroidetes</i>	798ebF АААСТСАААКГААТТГАСГГ (прямий) cfb967R GGTAAGGTTCCCTCGCGTAT (зворотний)
<i>Firmicutes</i>	928F-Firm TGAAACTYAAAGGAАТТГАСГ (прямий) 1040FirmR ACCATGCACCACCTGTС (зворотний)
<i>Actinobacteria</i>	Act920F3 TACGGCCGCAAGGCTA (прямий) Act1200R TCRTCCCCACCTTCCTCCG (зворотний)
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	GGAGGAAGAAGGTCTTCGG (прямий) ААТСССГССТАССТСТГСАСТ (зворотний)
<i>Universal</i>	926F АААСТСАААКГААТТГАСГГ (прямий) 1062R СТСАСRRСАСГАСТГАС (зворотний)

Типування здійснювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, використовуючи структуру праймерів і параметри температурних циклів. [91]

Визначення мікробного складу на рівні основного мікробного типу проводили шляхом ідентифікації загальної кількості бактеріальної ДНК, а ДНК *Bacteroidetes*, *Firmicutes* *Actinobacteria* та *Faecalibacterium prausnitzii* – за допомогою кількісної ПЛР у режимі реального часу (qRT-PCR), використовуючи ген-націлені праймери.

Оскільки, за даними літератури, нормативні показники розглянутих ентеротипів кишкової флори варіюють у досить широких межах і залежать від

регіону проживання, характеру харчування і звичок, було обстежено 30 практично здорових добровольців у віці від 39 до 68 років. Результати відображені в таблиці 2.3.2.

Таблиця 2.3.2

**Вміст мікроорганізмів (%) у здорових добровольців**

Тип мікроорганізмів	M	±m
<i>Bacteroidetes</i>	42,02	3,61
<i>Firmicutes</i>	36,48	2,92
<i>Actinobacteria</i>	7,07	0,82
<i>Firmicutes/ Bacteroidetes</i>	0,87	0,13
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5,61	0,51
<i>Others</i>	14,41	1,15

Як випливає з наведеної таблиці, кількість *Bacteroidetes* у здорових добровольців становила  $42,02 \pm 3,61\%$ , *Firmicutes* –  $36,48 \pm 2,92\%$ , рівень *Actinobacteria* був  $7,07 \pm 0,82\%$ . Інші бактерії виявлялися із частотою  $14,41 \pm 1,15\%$ . Це відповідає даним С.М.Ткач, Дорофєєва А.А. (2018), J.S.Escobar et al (2014). Як випливає з наведеної таблиці, кількість *Bacteroidetes* у здорових добровольців становила  $42,02 \pm 3,61\%$ , *Firmicutes* –  $36,48 \pm 2,92\%$ , рівень *Actinobacteria* був  $7,07 \pm 0,82\%$ . Інші бактерії виявлялися із частотою  $14,41 \pm 1,15\%$ . Це відповідає даним С.М.Ткач, Дорофєєва А.А. (2018), [92] J.S.Escobar et al (2014). [93]

**2.4 Методи оцінки генетичного поліморфізму TGF- $\beta_1$ , та визначення рівня TGF- $\beta_1$  і VEGF у крові**

Для досягнення мети роботи було досліджено поліморфізм гену TGF- $\beta_1$ . Ген TGF- $\beta_1$  розташований на хромосомі 19q13.1, і однонуклеотидний поліморфізм (SNP) був ідентифікований в екзоні 1 в положенні - 915G/C (rs1800471) гена TGF- $\beta_1$ . Заміна алелі G на C в положенні 915 призводить до амінокислотної заміни аргініну на пролін в кодоні 25, що, у свою чергу, може знижувати продукцію TGF- $\beta_1$ . [94,95]

Щоб за вказаними поліморфізмами провести генотипування використовували тотальну ДНК, яку було виділену з цільної крові. Виділену ДНК заморожували і зберігали при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведення експерименту. ДНК виділяли набором «АмпліПрайм ДНК-сорб-В». Алельні варіанти генів, зазначених в таблиці 2.4.1, визначали методом ПЛР з використанням діагностичних наборів для виявлення поліморфізмів у геномі людини «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех», Росія.

Таблиця 2.4.1

Ген	Поліморфізм	Структура праймерів
TGF- $\beta_1$	Arg25Pro	5'-TGGTGCTGACGCCTGGCCG-3'(SSP G) 5'-TGGTGCTGACGCCTGGCCC-3'(SSP C) 5'-GGCGAGCCGCAGCTTGGACA-3'(загальний)

Ампліфікаційна суміш обсягом 10 мкл містила 70 мМ Tris-HCl pH 9.0, 20 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 1.0 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0.025% Tween 20, 0.025% NP-40, по 5 пкмоль кожного праймера, 0.2 мМ dNTP, 0.5 ОД. Таq-полімерази та 100-200 нг ДНК, мінеральне масло.

Програма ампліфікації включала:

1)  $95^{\circ}\text{C}$  - 5 хв;

2) 10 циклів:  $95^{\circ}\text{C}$  - 1 хв;  $64^{\circ}\text{C}$  - 1 хв;  $72^{\circ}\text{C}$  - 1 хв;



3) 20 циклів: 95°C - 30 с; 58°C - 50 с; 72°C - 50 с.

ПЛР проводили в ампліфікаторі МС16 (АТ "ДНК Технологія", Росія). Поділ продуктів ампліфікації методом горизонтального електрофорезу. В апарат для електрофорезу заливали ТАЕ буфер, приготовлений на дистильованій воді розведенням 50хТАЕ в 50 разів (рН = 8,3). Готували 3% агарозу з розрахунку на 1 гель: до 1,5 г агарози, додавали 1 мл (50х) ТАЕ буферу і 55 мл дистильованої води. Приготовлену суміш підігрівали в СВЧ-печі на невеликій потужності. Додавали до 50 мл розплавленої агарози 5 мкл 1% розчину бромистого етидія, перемішували. Розплавлену агарозу розливали в планшет для заливки гелю відразу. Після застигання агарози переносили планшет з гелем в камеру для проведення електрофорезу. У лунки гелю наносили по 15 мкл ампліфікату в відповідній до послідовності проб. Проводили електрофоретичний поділ продуктів ампліфікації в напрямку від катода (-) до анода (+). Контроль за електрофоретичним поділом здійснювали візуально за рухом смуги барвника. Смуга барвника проходила від старту 1,5 – 2 см. (оптимальний час розгону – 17 хв.). Візуалізація результатів електрофорезу проходила шляхом перенесення гелю на скло УФ-трансільюмінатора. Фрагменти аналізованої ДНК проявлялися під УФ-випромінюванням з довжиною хвилі 310 нм.

Крім вивчення поліморфізму гена TGF- $\beta_1$ , визначали рівні трансформуючого фактора росту  $\beta_1$  та судинного ендотеліального фактора росту у сироватці крові. Для дослідження рівнів TGF- $\beta_1$  та VEGF використовували імуоферментний аналіз із застосуванням відповідних тест-систем ELISA. Для визначення рівня TGF- $\beta_1$  був використаний набір "Bender MedSystems" (Австрія), а для вивчення VEGF застосовували тест-система "ІФА-Бест" (Росія).

Враховуючи, що дані щодо особливостей однонуклеотидного поліморфізму 915G/C (rs1800471) TGF- $\beta_1$  відрізняються, нами проведено дослідження цих показників у здорових добровольців (табл. 2.4.2).

Таблиця 2.4.2

**Частота SNP 915G/C TGF- $\beta$ <sub>1</sub> у здорових добровольців**

Показник	Частота	
	n=30	(%)
TGF- $\beta$ <sub>1</sub> *915G/G	26	86,7
TGF- $\beta$ <sub>1</sub> *915G/C	4	13,3
TGF- $\beta$ <sub>1</sub> *915C/C	0	0

Як впливає з наведеної таблиці, TGF- $\beta$ <sub>1</sub>\*915G/G у здорових добровольців зустрічався найчастіше і був виявлений у 26 (86,7%) осіб. TGF- $\beta$ <sub>1</sub>\*915G/C виявлявся у 4 (13,6%) здорових осіб, а TGF- $\beta$ <sub>1</sub>\*915C/C не було виявлено в жодного добровольця, що відповідає даним Qing-Guo Di et al (2017). [95]

У проаналізованій нами літературі нормальні показники TGF- $\beta$ <sub>1</sub> та VEGF у плазмі крові варіювали, тому нами проаналізовано рівні цих цитокінів у контрольній групі – 30 практично здорових добровольців (табл.2.4.3).

Таблиця 2.4.3

**Рівень TGF- $\beta$ <sub>1</sub> та VEGF в плазмі у здорових добровольців**

Показник	М	$\pm m$
TGF- $\beta$ <sub>1</sub> (нг/мл)	8,94	0,83
VEGF (пг/мл)	76,46	7,54

Як впливає з наведеної таблиці у здорових добровольців рівні TGF- $\beta$ <sub>1</sub> та VEGF у плазмі крові становили 8,94 $\pm$ 0,83 нг/мл та 76,46 $\pm$ 7,54 пг/мл відповідно.

Отримані дані узгоджуються з результатами Meki AR, Al-Shobaili H. (2014), [96] Bonfiglio V, Platania CBM із співавторами (2020). [97] В подальшому, при аналізі показників пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та СПК, частота SNP 915G/C TGF- $\beta_1$  та рівні TGF- $\beta_1$  та VEGF у плазмі крові, які представлені вище прийняті за норму.

## 2.5 Методи статистичної обробки

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою прикладних програм Excel Microsoft Office 2010 та Statistica 6.0. Для опису даних застосовували середнє значення (M), помилку розрахунку середнього (m), медіану (Me) та квартилі (Q25; Q75). Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіро-Уїлка. Порівняння кількісних показників здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента) за умов нормального розподілу даних ознак. В інших випадках використовували непараметричні критерії (U-критерій Мана-Уїтні, критерій Краскала-Уоліса). Для порівняння якісних показників використовували критерій хі-квадрат ( $\chi^2$ ), що дозволяє оцінити значимість відмінностей між фактичною кількістю випадків або якісних характеристик вибірки, що потрапляють в кожену категорію, і теоретичним, кількістю, яку можна очікувати в досліджуваних групах при справедливості нульової гіпотези. Статистична значимість різниці оцінювалась на рівні, не нижчому 95,0 % (ймовірність помилки  $p < 0,05$ ). Кількісна оцінка лінійного зв'язку між двома ознаками проводилася з розрахунком коефіцієнту рангової кореляції Спірмена (r) та його значущості (p). Значення коефіцієнта кореляції інтерпретувалося за шкалою Чеддока: якщо  $r = 0,1 - 0,3$ , то зв'язок слабкий, якщо  $r = 0,3 - 0,5$ , то зв'язок помірний, якщо  $r = 0,5 - 0,7$ , то зв'язок помітний, якщо  $r = 0,7 - 0,9$ , то зв'язок високий, якщо  $r = 0,9 - 0,99$ , то дуже високий.

Розподіл генотипів за дослідженими поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівноваги Харді-Вайнберга (РХВ) за допомогою точного критерію Фішера.

Для аналізу асоціації маркерів досліджуваних генів порівнювали частоти алелей і генотипів в групах хворих і здорових індивідів, використовуючи критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса на безперервність, а також із застосуванням двостороннього точного критерію Фішера.

## РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ЦД2 З УРАЖЕННЯМИ КИШЕЧНИКА

### 3.1 Клінічна характеристика хворих на ДЕКП та ЦД2

В подальше дослідження було включено 117 хворих з цукровим діабетом 2 типу (56 чоловіків, 61 жінка) віком від 39 до 67 років, тому що на попередньому етапі обстеження у 21 хворого на ЦД2 виявлено органічну патологію кишечника і цих пацієнтів було виключено з досліджуваної вибірки хворих.

В основну групу входили хворі з діабетичною ентероколопатією на фоні ЦД2 (72 пацієнти (61,5%), 45 (38,5%) хворих на ЦД2 без ураження кишечника склали першу групу порівняння. Відсутні достовірні відмінності між основною та першою групою порівняння за варіантом та формою ЦД2 ( $p < 0,5$ ). Окрім цього другу групу порівняння склали 60 хворих на СПК у віці від 35 до 54 років. Контрольну групу склали 30 практично здорових добровольців, що не мали скарг з боку ШКТ, в яких при комплексному обстеженні ЦД2 було виключено. Усі пацієнти дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Згідно результатів проведених досліджень групи обстежених були репрезентативними за віком та статтю. Середній вік пацієнтів основної групи склав  $51,1 \pm 3,3$  років, першої групи порівняння –  $52,4 \pm 3,9$  років, а в другій групі порівняння –  $47,7 \pm 4,1$  років. В контрольній групі середній вік склав  $48,3 \pm 3,5$  років.

Ступінь компенсації ЦД2 багато в чому визначає розвиток ускладнень та уражень внутрішніх органів, у тому числі й кишечника. Розподіл пацієнтів із ЦД2 за ступенем компенсації цукрового діабету представлено на рисунку 3.1.

Як видно з даних, представлених на рисунку 3.1, як загалом за групою пацієнтів з ЦД2, так і в основній групі, і в першій групі порівняння більшість пацієнтів була з субкомпенсованим ЦД2 - 56 (47,9%), 35 (48,6%), 21 (46,7%) хворих відповідно ( $p < 1,0$ ). Частота пацієнтів у стадії компенсації ЦД2 мала деякі відмінності в групах обстежених. Якщо загалом за групою хворих на ЦД2 таких пацієнтів було 40 (34,2%), то серед хворих на ДЕКП та ЦД2 – 23 (31,9%), а серед

пацієнтів з ЦД2 без ураження кишечника таких хворих було трохи більше – 17 (37,8%) ( $p < 0,05$ ). Кількість пацієнтів із декомпенсацією ЦД2 також відрізнялася у групах порівняння. Загалом за групою ЦД2 таких пацієнтів було 21 (17,9%), при цьому серед хворих на ДЕКП та ЦД2 декомпенсацію цукрового діабету виявлено у 14 (19,4%) пацієнтів. Тоді як у групі порівняння декомпенсацію ЦД2 діагностовано лише у 7 (15,6%) хворих ( $p < 0,1$ ). Отже, наявність ДЕПК у пацієнтів із ЦД2 може поєднуватись або призводити до розвитку декомпенсації основного захворювання.

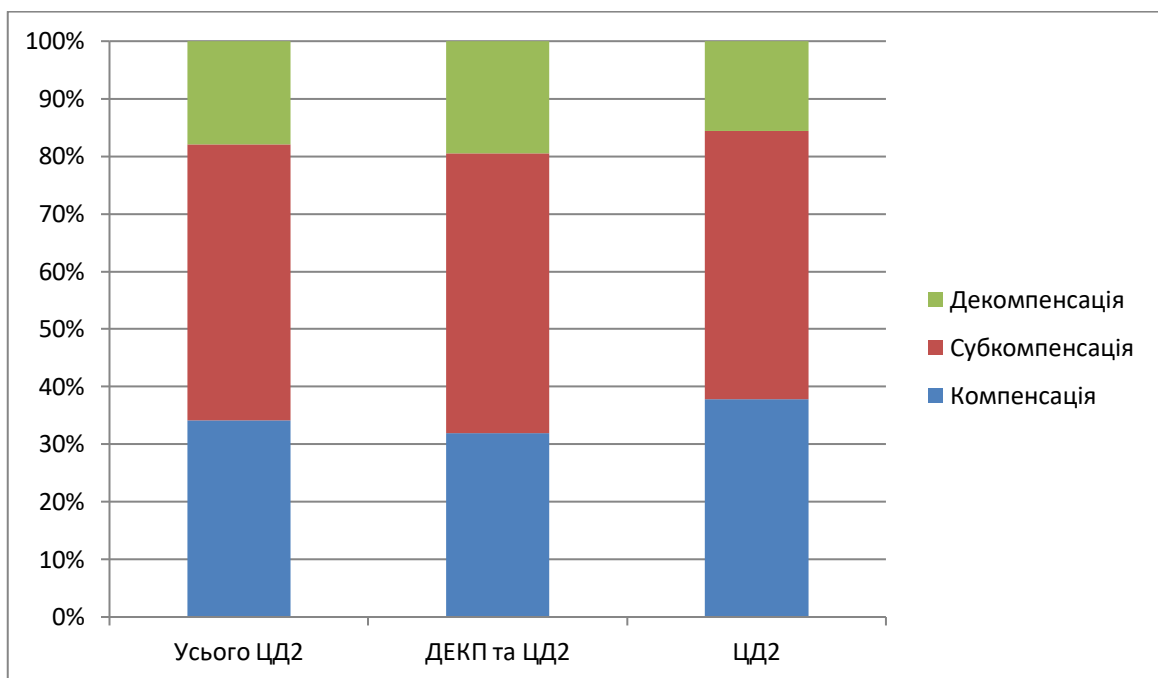


Рис.3.1 Розподіл хворих залежно від ступеня компенсації цукрового діабету.

Крім ступеня компенсації ЦД2 на розвиток уражень кишечника може впливати тривалість перебігу основного захворювання. Тому нами проаналізовано особливості тривалості цукрового діабету у групах порівняння (таблиця 3.1.1). Слід зазначити, що в обстеженій групі хворих не було жодного пацієнта із стажем ЦД2 до 1 року.

Як впливає з наведеної таблиці, загалом групою домінували пацієнти з тривалістю ЦД2 5-10 років (44(37,6%)). У той же час розподіл хворих за тривалістю діабету в групах ДЕКП та ЦД2 і в першій групі порівняння дещо відрізнявся. Якщо у групі пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 домінували хворі з тривалістю діабету 5-10 років, то серед пацієнтів із ЦД2 без уражень кишечника основну групу становили

пацієнти зі стажем цукрового діабету 1-5 років ( $p < 0,05$ ). Крім цього, 23 (31,9%) пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 мали тривалість діабету більше 10 років, тоді як у першій групі порівняння таких хворих було лише 10 (22,2%) ( $p < 0,05$ ). Отже, розвиток діабетичної ентероколопатії у пацієнтів із ЦД2 корелює із тривалістю цукрового діабету.

Таблиця 3.1.1

### Розподіл хворих за тривалістю ЦД2

Тривалість ЦД2 (роки)	Група обстежених					
	В цілому по групі		ДЕКП та ЦД2		ЦД2	
	n -117	%	n- 72	%	n-45	%
1-5	40	34,2	21	29,2*	19	42,2
5-10	44	37,6	28	38,9	16	35,6
> 10	33	28,2	23	31,9*	10	22,2

Примітка. \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні групи ДЕКП та ЦД2 з групою пацієнтів ЦД2 без уражень кишечника

Розвиток ДЕКП тісно пов'язаний із системними патогенетичними факторами ЦД2, які призводять до розвитку мікро – та макроангіопатії та проявів автономної нейропатії. Тому нами було проаналізовано прояви судинних та неврологічних ускладнень ЦД2 в основній та першій групі порівняння.

Загалом по групі макроvasкулярні ураження судин зустрічалися у 56 (47,8%) хворих до них віднесено прояви ІХС, ЦА та захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок. Мікросудинні зміни (нефропатії та ретинопатії) виявлено у 40 (34,2%) обстежених. До уражень нервової системи віднесено неспецифічні симптоми пов'язані зі зміною чутливості та рухової активності. Пацієнти скаржилися на відчуття печіння або поколювання в руках та ногах; втрату

чутливості шкіри до температури; нічний біль; оніміння і почуття мерзлякуватості в кінцівках. Крім цього, у частини хворих виявляли підвищену чутливість шкіри кінцівок; втрату рівноваги. Такі зміни були виявлені у 36 (30,8%) пацієнтів із ЦД2. Частота судинних та неврологічних змін у пацієнтів з цукровим діабетом з ДЕКП та без уражень кишечника дещо відрізнялася (рисунок 3.2).

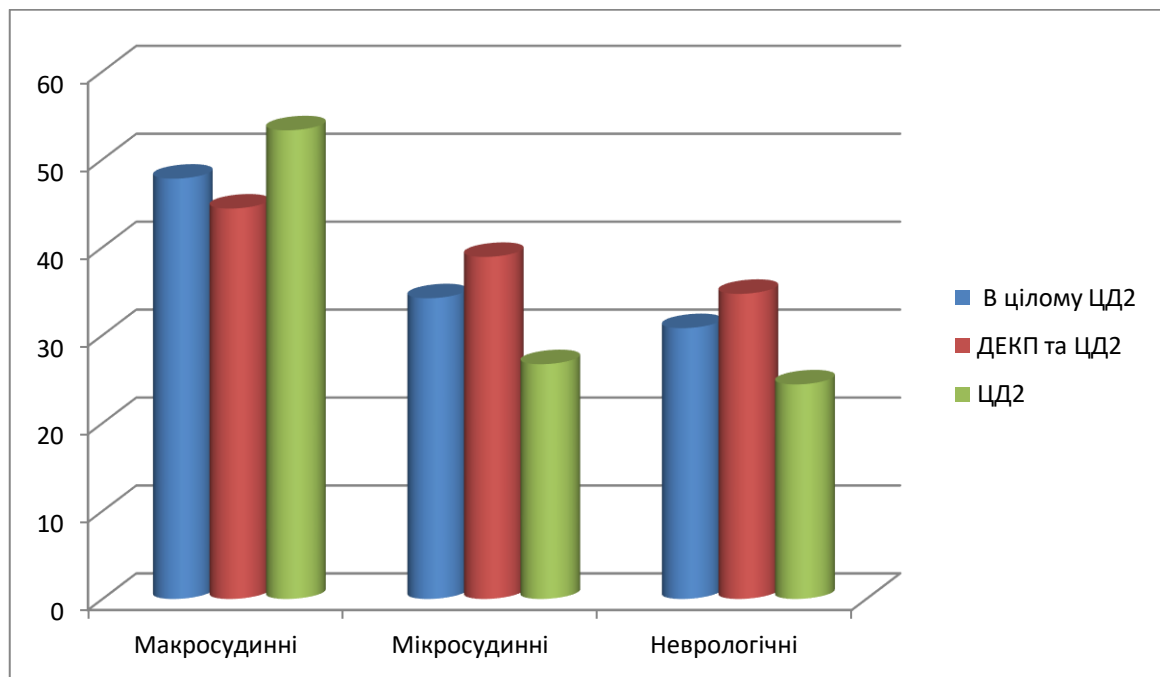


Рис.3.2 Розподіл хворих залежно від судинних та неврологічних ускладнень цукрового діабету.

Як впливає з наведених даних на малюнку, частота макросудинних ускладнень ЦД2 була максимальною у пацієнтів першої групи порівняння. Ці зміни виявлено більше, ніж у половини пацієнтів цієї групи – 24 (53,3%), а у хворих на ДЕКП з ЦД2 була дещо нижчою за 32 (44,4%), хоча ці відмінності і не були достовірними ( $p < 0,5$ ). У той же час мікросудинні ускладнення та прояви автономної нейропатії у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 виявлені частіше, ніж у групі порівняння. Мікросудинні зміни відмічались в основній групі у 28 (38,9%) пацієнтів, тоді як у групі ЦД без ураження кишечника діагностовано у 12 (26,7%) хворих ( $p < 0,05$ ). Прояви автономної діабетичної нейропатії у групі ДЕКП та ЦД2 виявлені у 25 (34,7%) пацієнтів, а серед хворих з цукровим діабетом без ураження кишечника були у 11 (24,4%) пацієнтів ( $p < 0,05$ ).



Отже, розвиток діабетичної ентероколопатії поєднується з мікроангіопатіями – проявами автономної нейропатії, які можуть розглядатися як патогенетичні механізми розвитку ДЕКП.

Незважаючи на спільність патогенетичних механізмів розвитку ДЕКП та ЦД2, мабуть, існують додаткові фактори ризику розвитку уражень кишечника при цукровому діабеті. Тому нами були проаналізовані можливі фактори ризику розвитку змін кишечника у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2, ЦД2 та СПК (таблиця 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

**Розподіл обстежених за переважними факторами ризику виникнення захворювання**

Фактори ризику	ДЕКП та ЦД2		ЦД2		СПК	
	n-72	%	n-45	%	n-60	%
Стреси	34	47,2●	16	35,6	38	63,3*
Прийом антибактеріальних препаратів	9	12,5	-	0	20	33,3*
Сімейний анамнез	23	31,9	16	35,6	16	26,7
Токсикоінфекції, кишкові інфекції	18	25,0●	2	4,4	16	26,7●
Порушення характеру та режиму харчування	30	41,7●	15	28,9	24	40,0●
Паління	12	16,7	5	11,1	7	11,7
Надлишкова маса тіла	50	69,4*	36	80,0*	9	15,0
Метаболічний синдром	31	43,1*	22	48,9*	1	1,7
поєднання 2-х і більше факторів	59	81,9	40	88,9	54	90,0

Примітки:

- \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні групи пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та ЦД2 без уражень кишечника з групою хворих з СПК;
- - достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні групи пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та СПК з групою хворих з ЦД2 без уражень кишечника.

Як впливає з наведеної таблиці, у пацієнтів з ЦД2 і СПК були виявлені різні фактори ризику виникнення захворювання, у той же час у всіх групах хворих два і більше фактора ризику зустрічалися у більшості пацієнтів. Якщо стрес та прийом антибактеріальних препаратів були домінуючим фактором ризику у розвитку СПК, то надлишкова вага та метаболічний синдром посіли першість у розвитку ЦД2 та ДЕКП ( $p < 0,05$ ). Водночас слід зазначити, що частота розвитку захворювання, пов'язаного зі стресом у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 була достовірно вищою, ніж у пацієнтів із ЦД2 без ураження кишечника (34 (47,2%) та 16 (35,6%)) відповідно ( $p < 0,05$ ).

Привертає увагу той факт, що у пацієнтів з ДЕКП і ЦД2 та СПК виявлені подібні фактори ризику, які відрізнялися від пацієнтів з ЦД2 без ураження кишечника. Перенесені токсикоінфекції, кишкові інфекції, харчові отруєння були домінуючими факторами ризику у розвитку ДЕКП та СПК і зустрічалися у 18 (25,0%) та 16 (26,7%) хворих відповідно, що було вірогідніше частіше, ніж у пацієнтів з ЦД2 без уражень кишечника ( $p < 0,05$ ). Крім цього, порушення характеру та режиму харчування відіграло велику роль у розвитку ДЕКП при ЦД2 та СПК та зустрічалось частіше, ніж у пацієнтів з ЦД2 без кишкової патології (30 (41,7%) та 24 (40,0%)) відповідно ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що ризик виникнення ЦД2 за наявності захворювання у родичів був вищим у групі хворих на ЦД2 без патології кишечника – 16(35,7%) пацієнтів. Серед хворих на СПК сімейний анамнез, наявність СПК-подібних захворювань кишечника у родичів, підтверджено у 16(27,6%) пацієнтів.

Отже, у розвитку ДЕКП відіграє роль поєднання множинних факторів ризику, характерних як для розвитку ЦД2 (надлишкова маса тіла та метаболічний синдром), так і для функціональних захворювань кишечника (перенесені харчові токсикоінфекції, кишкові інфекції, порушення характеру та режиму харчування).

Таким чином, діабетична ентероколопатія частіше зустрічається у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу тривалістю захворювання понад 5 років, поєднується з мікроангіопатіями, проявами автономної нейропатії та може бути пов'язана з розвитком декомпенсованого перебігу основного захворювання. Факторами

ризиком ДЕКП можуть бути надлишкова маса тіла та метаболічний синдром, а також перенесені харчові токсикоінфекції, кишкові інфекції, порушення характеру та режиму харчування, стрес.

### 3.2 Особливості клінічної картини та перебігу ДЕКП у хворих на ЦД2

Особливості клінічної картини ДЕКП були ретельно проаналізовані через неспецифічність клінічної симптоматики та її схожість з функціональними захворюваннями кишечника. Основними скаргами хворих з ДЕКП були абдомінальний біль, діарея, закрепи, здуття живота, абдомінальний дискомфорт. При аналізі скарг та клінічної картини встановлено, що прояви діабетичної ентероколопатії характеризувалися: порушення випорожнення з абдомінальним болем у 43 з 72 (59,7% ) пацієнтів. Слід зазначити, що серед цих пацієнтів домінували хворі з закрепами – 18 з 45 (41,8%), у 12 (27,9%) виявлена діарея, а у 13 (30,2%) було чергування закрепів та діареї. (таблиця 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Клінічні форми ДЕКП у пацієнтів з ЦД2

Клінічні форми ДЕКП	n-72	%
Абдомінальний біль з порушенням випорожнення	43	59,7
З них:		
із закрепами	18	25,0
із діареєю	12	16,6
із змішаними порушеннями випорожнення	13	18,1
Порушення випорожнення без абдомінального болю	29	40,3
З них:		
із закрепами	19	26,4
із діареєю	10	13,9

Крім того, у деяких пацієнтів порушення випорожнення не поєднувалися з абдомінальним болем – 29 (40,3%). 19 (26,4%) таких хворих мали закрепи, а у 10 (13,9%) пацієнтів була діарея. Серед хворих без абдомінального болю не було жодного пацієнта з чергуванням закрепів та діареї.

Таблиця 3.2.2

## Характеристики абдомінального болю у хворих з ДЕПК і ЦД2 та СПК

Характер абдомінального болю	ДЕПК і ЦД2		СПК	
	n-72	%	n-60	%
Присутність АБ	43	59,7*	60	100
<u>Локалізація:</u>				
ліва здухвинна ділянка	6	13,9*	16	26,7
права здухвинна ділянка	4	9,3	8	13,3
обидві здухвинні ділянки	7	16,3	7	11,7
проекція селезінкового кута	4	9,3	5	8,3
без чіткої локалізації	22	51,2*	24	40,0
<u>Інтенсивність:</u>				
незначна	20	46,5*	7	11,7
помірна	21	48,8*	43	71,7
виражена	2	4,7*	10	16,6
<u>Характер:</u>				
спастичний	10	23,3*	39	65,0
ниючий	33	76,7*	21	35,0
<u>Періодичність виникнення:</u>				
щоденно	4	9,3*	40	66,7
3-5 днів/тиж	39	90,7*	20	33,3

Примітка. \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні групи пацієнтів з ДЕПК та ЦД2 з групою хворих з СПК

Враховуючи, що абдомінальний біль був одним із домінуючих синдромів у пацієнтів з ДЕКП, ми проаналізували його характер, локалізацію та інтенсивність (таблиця 3.2.2).

Як впливає з наведеної таблиці, абдомінальний біль при ДЕКП і ЦД2 зустрічався достовірно рідше, ніж у хворих з СПК, у яких він був основним синдромом при постановці діагнозу (43 (59,7%) та 60 (100%) відповідно ( $p < 0,05$ )). [98] Враховуючи, що у частини хворих з ДЕКП абдомінальний біль був відсутній, для подальшого аналізу цього синдрому вибрано лише пацієнтів з відповідними скаргами.

Характеристики абдомінального болю у хворих на ДЕКП із ЦД2 та СПК дещо відрізнялися. У основній групі як і в другій групі порівняння переважали хворі без чіткої локалізації абдомінального болю, але при ДЕКП таких пацієнтів було достовірно більше (22 (51,2%) та 24 (40,0%) відповідно ( $p < 0,05$ )).

Крім цього при ДЕКП достовірно рідше зустрічалася локалізація болю в лівій здухвинній ділянці, яка була досить характерною для СПК (6 (13,9%) та 16 (26,7%) відповідно ( $p < 0,05$ )). Інтенсивність абдомінального больового синдрому суттєво відрізнялася при ДЕКП та СПК. У пацієнтів з ДЕКП у 41 (95,3%) хворого був незначний або помірний абдомінальний біль, причому кількість пацієнтів з низькоінтенсивним та помірним болем була практично однаковою (20 (46,5%) та 21 (48,8%) відповідно). Водночас у пацієнтів із СПК домінувала помірна інтенсивність абдомінального больового синдрому 43 (71,7%) ( $p < 0,05$ ). Крім цього, кількість хворих з ДЕКП та ЦД2 з високою інтенсивністю абдомінального болю була достовірно меншою, ніж при СПК (2 (4,7%) та 10 (16,6%) відповідно ( $p < 0,05$ )).

У пацієнтів з ДЕКП домінував ниючий характер абдомінального болю, тоді як серед пацієнтів із СПК переважав біль спастичного характеру ( $p < 0,05$ ), при цьому періодичність виникнення абдомінального больового синдрому у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 була рідше, ніж при СПК. У цих хворих біль виникав 3-5 днів на тиждень у 39 (90,7%), тоді як при СПК 40 (66,7%) пацієнтів зазнавали

абдомінального болю щодня ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що характер болю не відрізнявся у пацієнтів із ДЕКП із різними порушеннями випорожнення.

Отже, у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 абдомінальний больовий синдром відрізняється від хворих на СПК. Біль зустрічається у 59,7% пацієнтів з ДЕКП, характеризується відсутністю чіткої локалізації, низькою та помірною інтенсивністю, носить ниючий характер і виникає 3-5 разів на тиждень.

Порушення стільця і здуття живота були одними з основних скарг у пацієнтів ДЕКП та ЦД2, тому ми проаналізували частоту цих змін у пацієнтів основної групи та другої групи порівняння (таблиця 3.2.3)

Таблиця 3.2.3

Характеристика порушень випорожнення, здуття живота у хворих з ДЕКП та ЦД2 і у пацієнтів з СПК

Скарги	ДЕКП та ЦД2		СПК	
	n-72	%	n-60	%
Закрепи	37	51,4*	23	38,3
Діарея	22	30,6	18	30,0
Чергування закрепів та діареї	13	18,0*	19	31,6
Здуття живота	53	73,6	42	70,0
Відчуття неповного випорожнення після дефекації	15	20,8*	35	58,3
Бурчання в животі	42	58,3	33	55,0
Мимовільне відходження газів	27	37,5	24	40,0

Примітка. \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні групи пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 із групою хворих з СПК

Як впливає з наведеної таблиці, найчастіше у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 виявлялися закрепипи – 37 (51,4%). Такі порушення випорожнення зустрічалися при ДЕКП достовірно частіше, ніж у хворих на СПК ( $p < 0,05$ ). Водночас, кількість

пацієнтів з ДЕКП, у яких виявлено чергування закрєпів та проносів, було достовірно менше, ніж при СПК (13 (18,0%) та 19 (31,6%) хворих відповідно ( $p < 0,05$ )). Крім цього, слід зазначити, що частота скарг на відчуття неповного випорожнення після дефекації у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 зустрічалася більш ніж у два рази рідше, ніж при СПК (15 (20,8%) та 35 (58,3%) відповідно ( $p < 0,05$ )). Можливо, це може свідчити про менш значну роль вісцеральної гіперчутливості у розвитку ДЕКП та переважання інших патогенетичних механізмів. Частота здуття, бурчання в животі, мимовільного відходження газів у хворих на ДЕКП та СПК достовірно не відрізнялася.

Нами проаналізований зв'язок больового синдрому з порушенням дефекації у пацієнтів ДЕКП і ЦД2 та СПК (таблиця 3.2.4).

Таблиця 3.2.4

**Асоціація абдомінального болю з порушеннями дефекації у хворих  
ДЕКП і ЦД2 та СПК**

Ознака	ДЕКП та ЦД2		СПК	
	n-72 (43)	%	n-60	%
Наявність зв'язку АБ та порушень дефекації	35	81,4*	60	100,0
Відсутність зв'язку АБ та порушень дефекації	8	18,6*	-	0
Асоціація зі змінами частоти випорожнень	26	60,4	41	68,3
Асоціація зі змінами форми та консистенції калу	29	67,4*	54	90,0
Послаблення АБ після дефекації	11	25,6*	53	88,3

Примітка. \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні групи пацієнтів з ДЕКП і ЦД2 з групою хворих із СПК

Як впливає з наведеної таблиці, у хворих на ДЕКП і ЦД2 абдомінальний біль не завжди був пов'язаний з порушеннями випорожнень. У 8 (18,6%) пацієнтів зміни дефекації не були асоційовані з абдомінальним болем, що відрізняється від хворих на СПК, у яких абдомінальний больовий синдром у всіх пацієнтів був пов'язаний із змінами частоти випорожнення, форми або консистенції калу ( $p < 0,05$ ). Крім цього у пацієнтів з ДЕКП і ЦД2 зв'язок абдомінального болю зі змінами форми та консистенції калу зустрічався достовірно рідше, ніж при СПК (29 (67,4%) та 54 (90,0%) відповідно ( $p < 0,05$ )). Також слід зазначити, що ослаблення інтенсивності абдомінального болю після дефекації у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 зустрічалось достовірно рідше, ніж при СПК ( $p < 0,05$ ), що опосередковано може свідчити про менш виражену вісцеральну гіперчутливість у цих хворих.

Психоемоційні порушення відіграють важливу роль у розвитку СПК і багато в чому попереджають його клінічну картину та перебіг захворювання. Тому ми проаналізували скарги, які могли б характеризувати такі зміни у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 (таблиця 3.2.5).

Таблиця 3.2.5

### Психоемоційні порушення дефекації у хворих ДЕПК і ЦД2 та СПК

Скарги	ДЕКП і ЦД2		СПК	
	n-72	%	n-60	%
Головний біль	21	29,2	17	28,3
Занепад сил (знесилення)	18	25,0	14	23,3
Страх, неспокій	8	11,1	11	16,3
Головокружіння	12	16,7	6	10,0
Нервозність	14	19,4	12	20,0
Перепади настрою	9	12,5	9	15,0
2 та більше скарг	23	31,9*	25	41,7

Примітка. \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні групи пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 з групою хворих з СПК



Як впливає з наведеної таблиці, окремі скарги психоемоційного характеру у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 виявлялися майже з такою самою частотою, як і у пацієнтів із СПК. Найбільш частою скаргою у обстежених був головний біль, який виявлено у 21 (29,2%) пацієнти з ДЕКП і ЦД2 та у 17 (28,3%) хворих на СПК. При цьому запаморочення дещо частіше зустрічалося у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 – 12 (16,7%), а при СПК діагностовано у 6 (10,0%) хворих ( $p < 0,1$ ). При ЦД2 причинами головного болю і запаморочення можуть бути зміни перебігу основного захворювання, а також розвиток ускладнень з ураженням нервової системи. Тому оцінили частоту цих скарг у хворих першої групи порівняння з ЦД2 без ураження кишечника. Встановлено, що частота скарг на головний біль та запаморочення достовірно не відрізнялася від основної (ДЕКП та ЦД2) та другої групи порівняння (СПК). У хворих із ЦД2 без уражень кишечника головний біль виявлено у 14 (31,1%), а запаморочення у 7 (15,6%) пацієнтів ( $p < 0,5$ ). Також слід зазначити, що у пацієнтів з ДЕКП і ЦД2 та ЦД2 без уражень кишечника причини виникнення головного болю та запаморочення відрізнялися від хворих на СПК. Якщо у пацієнтів з цукровим діабетом головний біль частіше з'являвся «при переміні погоди», зміні положення тіла, фізичному навантаженні чи підйомі артеріального тиску, то у хворих на СПК він поєднувалася зі стресом, переживаннями, «спазмами в кишечнику». Можливо, психоемоційні зміни у хворих на ДЕКП і ЦД2 носили переважно органічний характер і свідчили про розвиток полінейропатії. Звертає на себе увагу, що дві і більше скарги психоемоційного характеру достовірно рідше виявлялися у хворих на ДЕКП і ЦД2 (23 (31,9%) та 25 (41,7%) відповідно ( $p < 0,05$ )). Це може свідчити про меншу роль психоемоційної складової у патогенезі ДЕКП, ніж при СПК.

Таким чином, абдомінальний больовий синдром не є основною скаргою у пацієнтів із ДЕКП і ЦД2 та зустрічається лише у 59,7% обстежених. Болі в животі при ДЕКП характеризується відсутністю чіткої локалізації, низькою та помірною інтенсивністю, носять ниючий характер і виникають 3-5 разів на тиждень і дещо відрізняються від СПК. У той же час, порушення дефекації виявляються у всіх хворих на ДЕКП. У цих пацієнтів домінують запори – 51,4%, а чергування закрепів

та проносів зустрічається рідше, ніж у хворих на СПК. Біль не завжди має зв'язок із змінами дефекації, рідше зустрічається відчуття неповного випорожнення після дефекації та послаблення болю, має менш виражене психоемоційне забарвлення, що може свідчити про меншу інтенсивність вісцеральної гіперчутливості у хворих на ДЕКП і ЦД2.

### 3.3 Зміни вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2

Зміни вуглеводного обміну визначають клінічний перебіг цукрового діабету 2 типу та зумовлюють розвиток ускладнень з ураженням внутрішніх органів та систем, у тому числі й кишечника. Одним із ключових патогенетичних механізмів розвитку ЦД2 є інсулінорезистентність. [78] Нами проаналізовано показники вуглеводного обміну у хворих на ДЕКП та ЦД2 та ЦД2 без уражень кишечника, а також оцінено інсулінорезистентність у цих пацієнтів.

При вивченні вуглеводного обміну у наших пацієнтів було отримано такі дані (таб. 3.3.1).

Таблиця 3.3.1

#### Показники вуглеводного обміну у хворих різних груп, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених		
	ДЕКП та ЦД2 (n = 72)	ЦД2 (n = 45)	Контроль (n=30)
Глюкоза плазми натще, ммоль/л	8,02±0,64*	8,05±0,73*	4,23±0,35
НbA1c, %	8,13±0,65*	7,91±0,72*	4,34±0,42
Інсулін, мкОд/мл	17,71±1,13*•	15,59±0,99*	4,78±0,61
НОМА-IR	6,33±0,59*•	5,19±0,51*	0,98±0,28

Примітки:

1. \* – різниця статистично значима  $p < 0,05$  у порівнянні з контрольною групою;
2. •- різниця статистично значима  $p < 0,05$  у порівнянні ДЕКП та ЦД2 з групою ЦД2.

Як впливає з наведеної таблиці, у всіх хворих з ЦД2, як з ДЕКП, так і без уражень кишечника, виявлені порушення вуглеводного обміну, які виявлялися у підвищенні рівня глюкози натще і кількості глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Ці показники у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та у хворих на ЦД2 без уражень кишечника були достовірно вищими ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ) (Рис 3.3).

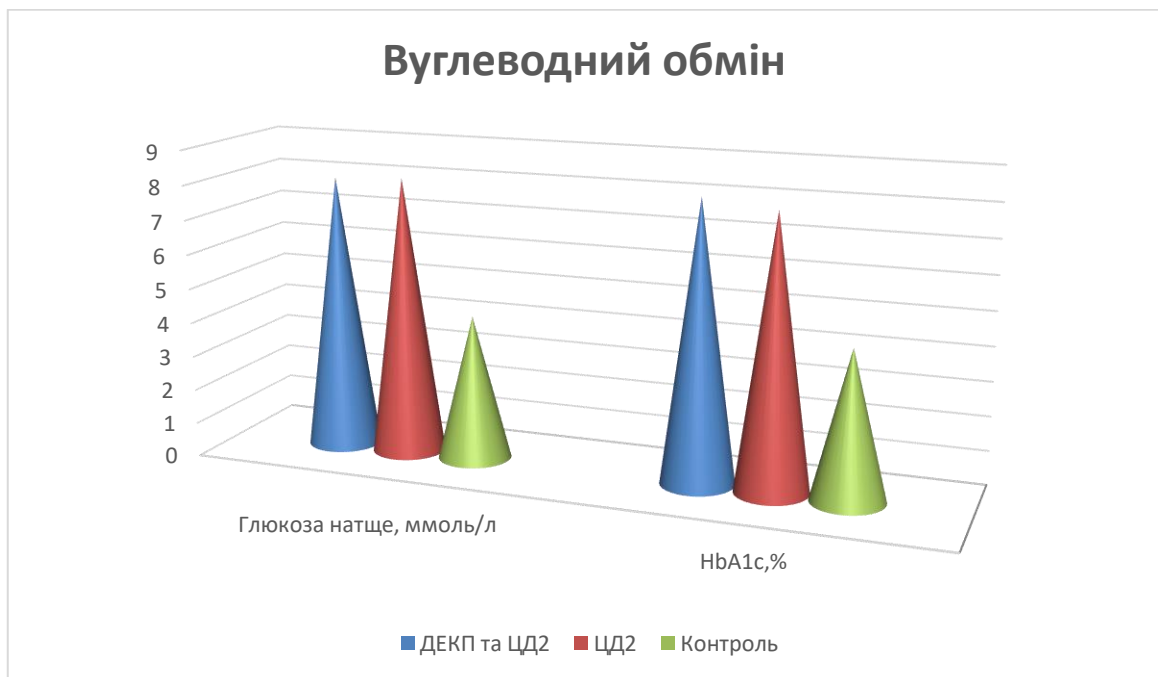


Рисунок 3.3 Показники вуглеводного обміну у хворих різних груп

Крім цього, у всіх пацієнтів із ЦД2 незалежно від ураження кишечника виявлено ознаки інсулінорезистентності (рис. 3.4). Виявлено підвищення рівня інсуліну натще, порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Це є маркером гіперінсулінемії як одного з компонентів інсулінорезистентності при ЦД2.

Крім цього, виявлено зміни ще одного маркера ЦД2 – індексу НОМА-IR, який був підвищений у пацієнтів із ЦД2, як з ДЕКП, так і без уражень кишечника порівняно з групою контролю ( $p < 0,001$ ). Слід зазначити, що у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 ступінь інтенсивності інсулінорезистентності за рівнем інсуліну натще та індексом НОМА-IR була більшою. Рівень інсуліну натще у хворих на ДЕКП та ЦД2 був достовірно вищим, ніж у пацієнтів ЦД2 без уражень кишечника ( $17,71 \pm 1,13$  мкОд/мл та  $15,59 \pm 0,99$  мкОд/мл відповідно ( $p < 0,05$ )).

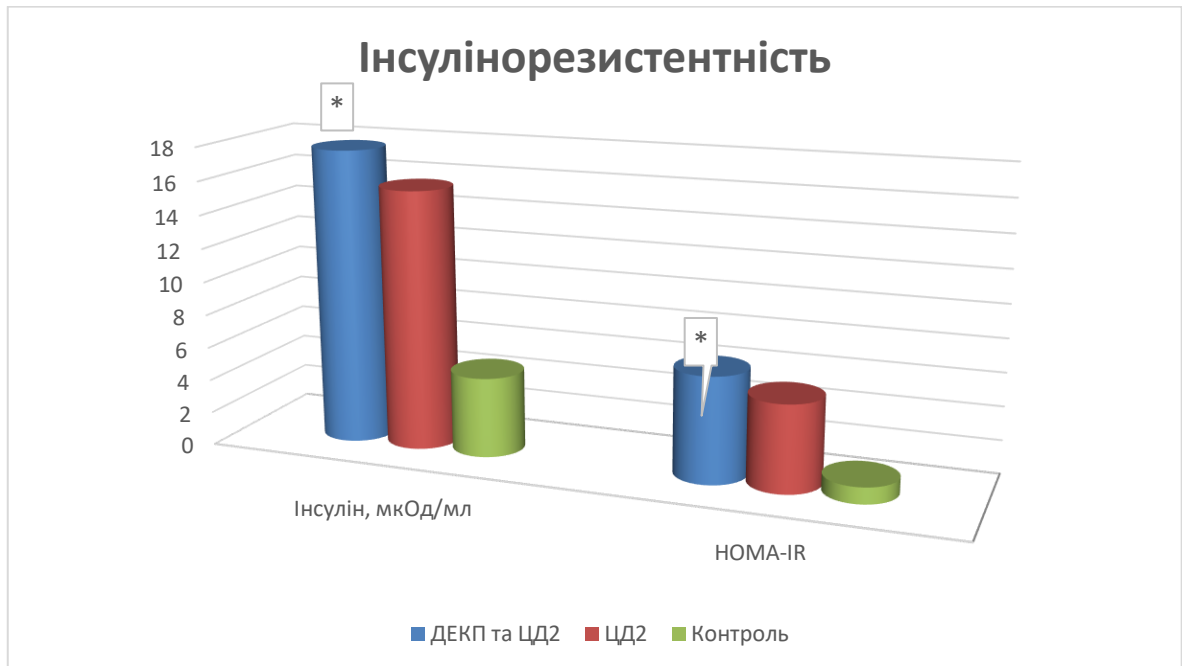


Рисунок 3.4 Показники інсулінорезистентності у хворих різних груп

Примітка. \* – різниця статистично значима  $p < 0,05$  у порівнянні ДЕКП та ЦД2 з групою хворих ЦД2 без уражень кишечника

Крім цього, HOMA-IR у хворих на ДЕКП та ЦД2 також достовірно перевищував показники групи порівняння ( $6,33 \pm 0,59$  та  $5,19 \pm 0,51$  ( $p < 0,05$ )).

У всіх пацієнтів з ЦД2 незалежно від наявності патології кишечника виявлено зміни інсулінорезистентності та вуглеводного обміну, водночас інтенсивність порушення інсулінорезистентності була більш вираженою у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2. Такі зміни можуть свідчити про значну роль інсулінорезистентності у патогенезі розвитку ДЕКП у хворих на цукровий діабет другого типу.

Таким чином, діабетична ентероколопатія частіше зустрічається у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу тривалістю захворювання понад 5 років, поєднується з мікроангіопатіями, проявами автономної нейропатії та може бути пов'язана з розвитком декомпенсованого перебігу основного захворювання. Факторами ризику ДЕКП можуть бути надлишкова маса тіла та метаболічний синдром, а також

перенесені харчові токсикоінфекції, кишкові інфекції, порушення характеру та режиму харчування, стрес.

Клінічна картина ДЕКП неспецифічна, при цьому абдомінальний больовий синдром не є основною скаргою пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 і зустрічається лише у 59,7% обстежених. Біль у животі при ДЕКП характеризується відсутністю чіткої локалізації, низькою та помірною інтенсивністю, носять ниючий характер і виникає частіше, 3-5 рази на тиждень. Порушення дефекації виявляються у всіх хворих з ДЕКП та ЦД2, у цих пацієнтів домінують запори – 51,4%, натомість чергування запорів та проносів зустрічається рідше, ніж у хворих на СПК. Біль не завжди має зв'язок із змінами дефекації, рідше зустрічається відчуття неповного випорожнення після дефекації та послаблення болю після дефекації, має менш виражене психоемоційне забарвлення. У хворих на ДЕКП та ЦД2 виявлено порушення інсулінорезистентності та вуглеводного обміну, при цьому інтенсивність змін інсулінорезистентності у пацієнтів з ДЕКП була більш вираженою, ніж у пацієнтів з ЦД2 без уражень кишечника.

## **РОЗДІЛ 4. ЗМІНИ ФАКТОРІВ РОСТУ, ЕНДОСКОПІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З УРАЖЕННЯМ КИШЕЧНИКА**

Для встановлення правильного діагнозу та проведення диференціальної діагностики захворювань кишечника одними з основних методів є проведення колоноскопії з біопсією слизової оболонки товстої кишки (СОТК) із подальшим гістологічним дослідженням. [99] Це дозволяє не лише оцінити ступінь та вираженість візуальних змін СОТК, але й встановити морфологічну активність запалення, порушення слизоутворення, зміни проникності слизового бар'єру кишечника та, іноді, виявити провідні патогенетичні механізми захворювання. [100] У патогенезі ДЕКП та ЦД2 беруть участь ряд регуляторних молекул, у тому числі фактори росту: трансформуючий фактор росту-бета 1 ( $TGF-\beta_1$ ) та судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF).  $TGF-\beta_1$  і VEGF у патогенезі ДЕКП та ЦД2 можуть розглядатися як додатковий імуномодулюючий вплив на кишечник, та в подальшому сприяти розвитку розгорнутої клінічної картини захворювання. Нами були оцінені особливості ендоскопічної картини та морфологічні зміни, а також рівні  $TGF-\beta_1$  та VEGF у пацієнтів ДЕКП із ЦД2 та СПК.

### **4.1 Зміни факторів росту $TGF-\beta_1$ та VEGF у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2**

$TGF-\beta_1$  контролює проліферацію, диференціювання, апоптоз у більшості клітин. Бере участь в імунній відповіді у пацієнтів з цукровим діабетом, володіючи імуномодулюючою дією. [101]  $TGF-\beta_1$  має інгібіторну активність по відношенню до Т- та В-клітинної проліферації, а також до дозрівання та активації макрофагів і є елементом зворотної регуляції імунної відповіді, перш за все, запальної реакції.  $TGF-\beta_1$  інгібує активність НК-клітин, пригнічує цитотоксичну активність  $CD8+$ -лімфоцитів, лімфокін-активованих кілерів і блокує вироблення цитокінів та секрецію деяких імуноглобулінів. [102] Слід зазначити, що залежно від типу клітин, дія  $TGF-\beta_1$  може бути протилежною. Цей цитокін сприяє фіброутворенню

за рахунок активації та підвищення хемотаксису макрофагів та фібробластів. [103] Для гена TGF- $\beta_1$  описано кілька поліморфізмів, включаючи 915G/C (Arg/Pro) в області кодування. Заміна алелі G на C у положенні 915 призводить до амінокислотної заміни аргініну на пролін в кодоні 25, що, у свою чергу, знижує продукцію TGF- $\beta_1$ . [104]

Нами проаналізовано частоту однонуклеотидного поліморфізму 915G/C (rs1800471) TGF- $\beta_1$  у пацієнтів обстежених груп (табл.4.1.1).

Таблиця 4.1.1

**Частота однонуклеотидного поліморфізму 915G/C (rs1800471) TGF- $\beta_1$  у хворих та здорових добровольців**

Показник	TGF- $\beta_1$ *915G/G		TGF- $\beta_1$ *915G/C		TGF- $\beta_1$ *915C/C	
	n	%	n	%	n	%
Здорові (n=30)	26	86,7	4	13,3	-	0
ДЕКП та ЦД2 (n=72)	56	77,8	16	22,2	-	0
СПК (n=30)	25	83,3	5	16,7	-	0
ЦД2 без ураження кишечника (n=45)	37	82,2	8	17,8	-	0

Як впливає з наведеної таблиці, частота гомозиготного однонуклеотидного поліморфізму TGF- $\beta_1$ \*915G/G домінувала, як у здорових, так і у пацієнтів з цукровим діабетом, як з ДЕКП, так і без уражень кишечника та у хворих на СПК. Гомозиготний однонуклеотидний поліморфізм TGF- $\beta_1$ \*915C/C не був виявлений у жодного хворого.

Для оцінки виявлених закономірностей у SNP поліморфізмах гена TGF- $\beta_1$ \*915, детального аналізу генетичного впливу поліморфізму генів на особливості

перебігу ДЕКП та ЦД2, було оцінено розподіл частоти поліморфізмів на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга. Серед обстежених пацієнтів умова Харді – Вайнберга (тест  $\chi^2$  при рівні значимості  $df=1$ ) вивчалася у кожної із виділених груп (табл.4.1.2).

Таблиця 4.1.2

**Рівновага Харді–Вайнберга у хворих та здорових добровольців**

Група	Генотип	Показник групи	HWE	$\chi^2$	P
Здорові	Генотип G/G	0,867	0,933	0,1531	0,771
	Генотип G/C	0,133	0,0667		
	Генотип C/C	0	0		
ДЕКП та ЦД2	Генотип G/G	0,778	0,8889	1,25	0,249
	Генотип G/C	0,222	0,1111		
	Генотип C/C	0	0		
СПК	Генотип G/G	0,833	0,9167	0,279	0,622
	Генотип G/C	0,167	0,0833		
	Генотип C/C	0	0		
ЦД2 без ураження кишечника	Генотип G/G	0,822	0,9111	0,4283	0,527
	Генотип G/C	0,178	0,0889		
	Генотип C/C	0	0		

Як випливає з наведеної таблиці у всіх обстежених групах рівновагу Харді–Вайнберга було дотримано та не було виявлено усунення частоти поліморфізмів



від нормального розподілу. Це може свідчити про незначну роль одонуклеотидного поліморфізму TGF- $\beta_1$ \*915 G/C, що пригнічує синтез TGF- $\beta_1$  у розвитку цукрового діабету 2 типу та ДЕКП.

У той же час, на тлі запалення з елементами фіброзу та нестачі надходження кисню до тканин, модифікації імунної відповіді, викликані підвищенням плазмової та тканинної концентрації TGF- $\beta_1$ , активується синтез VEGF, який стимулює ангиогенез, але при цьому може підвищувати проникність судинної стінки [107]. У патогенезі ЦД2 і особливо ДЕКП процеси фіброзу з нестачею надходження кисню до тканин кишечника відіграють важливу роль, тому нами проаналізовано рівні TGF- $\beta_1$  та VEGF у пацієнтів ДЕКП із ЦД2, ЦД2 без ураження кишечника та пацієнтів із СПК (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3

#### Рівень TGF- $\beta_1$ та VEGF в плазмі у хворих та здорових добровольців

Показник	TGF- $\beta_1$ (нг/мл)	VEGF (пг/мл)
Здорові	8,94±0,83	76,46±7,54
Всього ЦД2	19,85±1,59*	121,61±13,87*
ДЕКП та ЦД2	21,94±1,91*●	132,54±9,67*●■
СПК	10,03±1,12	86,32±7,91
ЦД2 без ураження кишечника	16,51±1,78*	104,12±9,97*●

Примітки:

1. \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із групою здорових осіб;
2. ● – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із групою хворих з СПК;
3. ■ – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із групою хворих з ЦД2 без ураження кишечника.

Як впливає з наведеної таблиці, рівні TGF- $\beta_1$  і VEGF у пацієнтів з ЦД2 достовірно перевищували показники здорових добровольців, при ДЕКП з ЦД2 рівні факторів росту також були достовірно вищими за норму ( $p < 0,05$ ). При цьому у пацієнтів з ЦД2 без уражень кишечника значення TGF- $\beta_1$  і VEGF перевищували нормальні показники ( $p < 0,05$ ), тоді як у хворих на СПК рівні цих цитокінів, хоча і були дещо підвищеними, достовірно не відрізнялися від показників здорових добровольців ( $p < 0,5$ ). Слід зазначити, що у хворих на ДЕКП та ЦД2 значення TGF- $\beta_1$  та VEGF були максимальними серед обстежених груп і були достовірно вищими, ніж у пацієнтів із СПК та хворих на ЦД2 без уражень кишечника. У той же час, у пацієнтів з ЦД2 без кишкової патології рівень VEGF у плазмі був достовірно вищим, ніж при СПК ( $104,12 \pm 9,97$  пг/мл та  $86,32 \pm 7,91$  пг/мл відповідно) ( $p < 0,05$ ). Відомо, що при діабетичній ретинопатії (ДР), а саме при тяжкому перебігу (проліферативна ДР з макулопатією) рівень VEGF різко підвищується. У 13 (11,1%) обстежених хворих на ЦД2 було діагностовано проліферативну ДР. Нами проаналізована група пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 та з ЦД2 без ураження кишечника, у яких була виключена проліферативна діабетична ретинопатія (табл.4.1.4).

Таблиця 4.1.4

**Рівень TGF- $\beta_1$  та VEGF в плазмі у хворих ДЕКП та ЦД2 з та без діабетичної ретинопатії**

Показник	n	VEGF (пг/мл)
Здорові	30	$76,46 \pm 7,54$
Всього ДЕКП та ЦД2	72	$132,54 \pm 9,67^*$
ДЕКП та ЦД2 без ДР	65	$128,15 \pm 10,13^*$
Всього ЦД2 без ураження кишечника	45	$104,12 \pm 9,97^*$
ЦД2 без ураження кишечника без ДР	39	$81,12 \pm 7,67$

Примітка. \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із групою ЦД2 без ураження кишечника без ДР.

Як впливає з наведеної таблиці, у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 як із наявністю ДР, так і без неї рівень VEGF достовірно не відрізнявся. В той же час у хворих на ДЕКП та ЦД2 без ДР VEGF був достовірно вищим, ніж у пацієнтів ЦД2 без ураження кишечника без діабетичної ретинопатії ( $p < 0,05$ ). Більше того, у групі хворих на ЦД2 без ураження кишечника без ДР показник VEGF не відрізнявся від норми.

Отже, при ДЕКП та ЦД2 на тлі підвищеного фіброутворення при підвищенні TGF- $\beta_1$  відзначається відносний дефіцит кисню у тканинах кишечника, що призводить до активного синтезу VEGF як фактора стимуляції ангіогенезу. Можливо, рівень VEGF може розглядатись як ранній діагностичний маркер виникнення ДЕКП на фоні ЦД2. При виснаженні VEGF та порушенні ангіогенезу можуть спостерігатися прогресуючі органічні зміни кишечника, такі як ішемічний коліт.

У пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 відмічені різні порушення випорожнень, тому нами були проаналізовані рівні TGF- $\beta_1$  та VEGF залежно від клінічної картини захворювання (табл. 4.1.5).

Таблиця 4.1.5

**Рівень TGF- $\beta_1$  та VEGF в плазмі у хворих із ДЕКП та ЦД2 з різними клінічними формами**

Скарги	TGF- $\beta_1$ (нг/мл)	VEGF (пг/мл)
Здорові	8,94±0,83	76,46±7,54
Всього ДЕКП та ЦД2	21,94±1,91	132,54±9,67
СПК	10,03±1,12	86,32±7,91
Закрепи	26,02±2,31	121,02±11,32
Діарея	18,11±1,81*	152,67±13,21*
Чергування закрепів та діареї	17,31±1,67*	129,32±11,79

Примітка. \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою хворих із закрепамі.

Як впливає з наведеної таблиці, у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 з різною клінічною картиною рівні TGF- $\beta_1$  та VEGF дещо відрізнялися. Показник TGF- $\beta_1$  був максимальним у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 із закрепамми. Він вищий, ніж загалом за групою ДЕКП і достовірно перевищував значення у групах пацієнтів з діареєю та змішаними порушеннями випорожнень ( $26,02 \pm 2,31$  нг/мл та  $18,11 \pm 1,81$  нг/мл;  $17,31 \pm 1,67$  нг/мл відповідно) ( $p < 0,05$ ). У той же час, рівень VEGF був максимальним у пацієнтів з ДЕКП та діареєю та достовірно перевищував показники пацієнтів з ДЕКП із закрепамми ( $p < 0,05$ ). Можливо, це свідчить про більш значну роль фіброгенезу в розвитку уповільненням перистальтики у пацієнтів ДЕКП із запорами та про елементи ішемії та мікросудинної недостатності у хворих на ДЕКП та ЦД2 з діареєю.

Таким чином, рівні факторів росту TGF- $\beta_1$  і VEGF у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 були достовірно вищими за норму. При підвищенні TGF- $\beta_1$  відзначається відносний дефіцит кисню у тканинах кишечника, що може розглядатися як один із патогенетичних механізмів ДЕКП. Це призводить до активного синтезу VEGF як фактора стимуляції ангиогенезу. При цьому однонуклеотидний поліморфізм TGF- $\beta_1$ \*915 G/C, що знижує синтез TGF- $\beta_1$  відіграє незначну роль у розвитку цукрового діабету 2 типу та ДЕКП. Рівень TGF- $\beta_1$  був максимальним у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 із запорами, а VEGF – у пацієнтів із ДЕКП та діареєю.

#### **4.2 Ендоскопічні зміни у пацієнтів із ЦД2 та ураженням кишечника**

Ендоскопічні методи дослідження залишаються найбільш інформативними для виявлення змін кишечника, діагностики захворювання та диференціальної діагностики. Повторні ендоскопічні дослідження товстої кишки проводилися всім хворим з ДЕКП із ЦД2 та з СПК. Всім цим пацієнтам з ДЕКП проводилася колоноскопія, яка у 52 (72,2%) пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та 30 (50%) хворих на СПК поєднувалася з біопсією слизової оболонки товстої кишки з подальшим гістологічним дослідженням.

Зміни при ендоскопічному дослідженні виявлено у 42 (58,3%) пацієнтів з ДЕКП і ЦД2 та у 22 (36,7%) хворих на СПК ( $p < 0,05$ ) (таблиця 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

### Ендоскопічна картина у хворих ДЕКП з ЦД2 та СПК

Ендоскопічні зміни	ДЕКП та ЦД2		СПК	
	n-72	%	n-60	%
Всього мали зміни при ендоскопії	42	58,3*	22	36,7
Гіперемія СОТК	41	56,9*	19	31,6
Наявність слизу	19	26,4	17	28,3
Зміни судинного малюнка ослаблення	22	30,5*	7	11,7
посилення	2	2,8	8	13,3*
Набряк СОТК	19	26,4*	7	11,7
«Зернистість» СОТК	17	23,6*	5	8,3
Зглаженість складок СОТК	10	13,9*	4	6,7
Контактна кровоточивість	2	2,8*	-	0

Примітка. \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні групи пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та СПК.

Як впливає з наведеної таблиці, найчастішою ендоскопічною ознакою в обох групах хворих була вогнищева гіперемія слизової оболонки товстої кишки (СОТК), яка зустрічалася достовірно частіше у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2. У пацієнтів з ДЕПК і ЦД2 та хворих на СПК відзначено різноспрямовані зміни судинного малюнка, якщо при ДЕПК судинний малюнок був зглажений та ослаблений, то при СПК відзначено достовірно частіше посилення судинного малюнка ( $p < 0,05$ ). Набряк СОТК та феномен «зернистості» слизової оболонки кишечника частіше зустрічався у пацієнтів із ДЕКП, що може свідчити про

значнішу роль запального компонента у розвитку ураження кишечника у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Крім цього, у 1 хворого з ДЕКП виявлено поодинокі поверхневі ерозії, які були діагностовані лікарем ендоскопістом з використанням технології NBI-ендоскопії (Narrow Band Imaging), а у 2 (2,8%) пацієнтів з ДЕКП при колоноскопії виявлено контактну кровоточивість. Серед пацієнтів із СПК у жодного хворого не було ерозій та контактної кровоточивості.

Слід зазначити, що інтенсивність вогнищевої гіпермії, ослаблення судинного малюнка, набряк СОТК не тільки частіше зустрічалися у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, але й були наглядно виразнішими, ніж у хворих із СПК. Інтенсивність гіперемії СОТК у групі хворих на ДЕКП склала  $2,1 \pm 0,2$  бали, тоді як при СПК її показник становив лише  $1,2 \pm 0,2$  бали ( $p < 0,05$ ) (таблиця 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

#### Інтенсивність ендоскопічних змін у пацієнтів з ДЕКП з ЦД2 та СПК

Інтенсивність ендоскопічних змін (ум.од)	ДЕКП та ЦД2	СПК
Гіперемія СОТК	$2,1 \pm 0,2^*$	$1,2 \pm 0,2$
Зміни судинного малюнка	$1,1 \pm 0,2^*$	$2,9 \pm 0,4$
Набряк СОТК	$1,9 \pm 0,2^*$	$0,9 \pm 0,1$

Примітка. \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні груп пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та СПК.

Отже, у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 ендоскопічні зміни зустрічалися частіше, ніж у хворих на СПК і мали більш виражену інтенсивність.

Враховуючи, що не всі пацієнти з ДЕКП та СПК мали зміни при ендоскопії, нами були проаналізовані та порівняні групи хворих, у яких були виявлені зміни при колоноскопії (рис. 4.1).

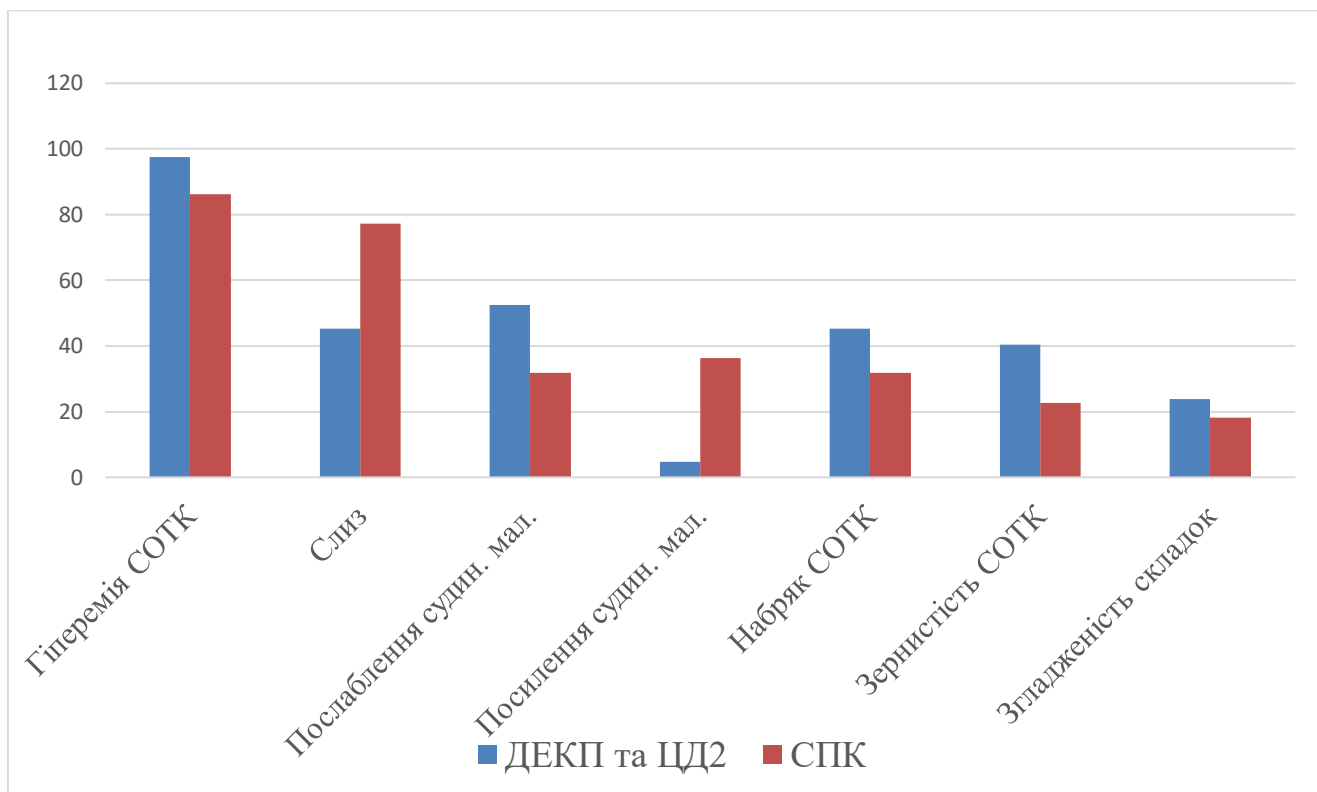


Рис. 4.1 Ендоскопічні показники у хворих на ДЕКП з ЦД2 та СПК.

Як випливає з представленої діаграми, найчастішою ендоскопічною ознакою як при ДЕКП, так і при СПК була вогнищева гіперемія слизової оболонки товстого кишечника, яка зустрічалася у 41 (97,6%) з 42 хворих з ДЕКП та ЦД2 та 19 (86,3%) із 22 пацієнтів із СПК. При цьому наявність помарок слизу на стінках товстого кишечника достовірно частіше зустрічалося при СПК 17 (77,3%) та 19 (45,2%) відповідно ( $p < 0,05$ ). При цьому для ДЕКП та ЦД2 було характерне послаблення судинного малюнка, тоді як для СПК, навпаки його посилення. Запальні ендоскопічні ознаки набряку слизової оболонки товстого кишечника, наявність «зернистості» СОТК були характерними змінами для ДЕКП та ЦД2.

Отже, для хворих на ДЕКП та ЦД2 характерними ендоскопічними змінами є осередкова гіперемія слизової оболонки товстого кишечника з ослабленим судинним малюнком, набряк та «зернистість» СОТК.

У пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 зустрічалися різні зміни випорожнень, тому нами були проаналізовані ендоскопічні зміни у хворих на ДЕКП із запорами, діареєю та чергуванням запорів та проносів (таблиця 4.2.3).

Таблиця 4.2.3

**Ендоскопічні зміни у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 з різними порушеннями випорожнення**

Показник	ДЕКП та ЦД2								СПК n-60	
	Всього n-72		Закрепи n- 37		Діарея n-22		Чергування З/Д n-13			
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Гіперемія СОТК	41	56,9	17	45,9	19	86,4*	5	38,5*	19	31,6
Наявність слизу	19	26,4	9	24,3	6	27,3	4	30,8	17	28,3
Зміни судинного малюнка ослаблення	22	30,5	10	27,0	9	40,9*	3	23,1	7	11,7
посилення	2	2,8	1	2,7	-	0	1	7,7	8	13,3
Набряк СОТК	19	26,4	8	21,6	8	36,4*	3	23,1	7	11,7
«Зернистість» СОТК	17	23,6	6	16,2*	8	36,4*	3	23,1	5	8,3
Сгладженість складок	10	13,9	5	13,5	3	13,6	2	15,4	4	6,7
Контактна кровоточивість	2	2,8	1	2,7	1	4,5	-	0	-	0

Примітка. \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні групи з групою пацієнтів всього ДЕКП та ЦД2.

Як впливає із наведеної таблиці, гіперемія слизової оболонки товстого кишечника зустрічалася найчастіше у пацієнтів із ДЕКП та діареєю. Причому



частота осередкової гіперемії СОТК у цих хворих не тільки достовірно перевищувала загальногрупові показники, а й була достовірно вищою, ніж у пацієнтів із ДЕКП та запорами ( $p < 0,05$ ). У хворих на ДЕКП та ЦД2 з чергуванням запорів та діареї гіперемія СОТК виявлялася достовірно рідше, ніж загалом за групою пацієнтів з ДЕКП та зустрічалася у 2,2 рази рідше, ніж у пацієнтів із ДЕКП з діареєю ( $p < 0,01$ ). Ослаблення судинного малюнка також достовірно частіше відзначалося у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 та діареєю (40,9%) ( $p < 0,05$ ). У той час як у хворих на ДЕКП із запорами та змішаною формою порушення випорожнення ослаблення судинного малюнка виявлено практично з такою самою частотою, як і загалом за групою хворих на ДЕКП (27,0% та 23,1% відповідно).

Набряк слизової оболонки товстого кишечника та «зернистість» СОТК достовірно частіше виявлялися у хворих на ДЕКП з діареєю ( $p < 0,05$ ), при цьому феномен «зернистості» СОТК достовірно рідше виявлявся у пацієнтів ДЕКП із запорами, що було більш ніж у 2 рази рідше ніж у пацієнтів ДЕКП з діареєю ( $p < 0,01$ ).

Отже, у пацієнтів із ДЕКП з діареєю найчастіше зустрічаються ендоскопічні зміни слизової оболонки товстого кишечника. Це може бути пов'язане з більш вираженими запальними змінами в СОТК.

Таким чином, у хворих на ДЕКП та ЦД2 ендоскопічні зміни слизової оболонки товстого кишечника зустрічалися у 42 (58,3%), що достовірно частіше ніж при СПК. Ендоскопічні зміни при ДЕКП були більш вираженими та інтенсивними і найчастіше зустрічалися у пацієнтів ДЕКП з діареєю. Найбільш характерними ендоскопічними змінами при ДЕКП та ЦД2 була вогнищева гіперемія слизової оболонки товстого кишечника з ослабленим судинним малюнком, набряк та «зернистість» СОТК.

#### **4.3 Морфологічні особливості у хворих на ДЕКП та ЦД2**

Морфологічні зміни слизової оболонки товстого кишечника є одним із найбільш важливих маркерів діагностики запальних та функціональних

захворювань кишечника, які допомагають лікарю виставити правильний діагноз, тому нами було проаналізовано не лише біопсійний матеріал, а й результати 102 патологоанатомічних розтинів пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. [106] Розтин було проведено на базі патологоанатомічного відділення Київської обласної клінічної лікарні. Зі 102 проаналізованих випадків ураження кишечника виявлено у 14 (13,7%), при цьому всі зміни кишечника у пацієнтів із ЦД2 були діагностовані при візуальному огляді та підтверджені при подальшій мікроскопії. При огляді слизової оболонки товстого кишечника у 6 (5,9%) пацієнтів виявлено множинні ерозії, у 3 (2,9%) хворих гострі, а у 5 (4,9%) - хронічні виразки. Некроз слизової оболонки товстої кишки було діагностовано у 4 (3,9%) пацієнтів із ЦД2. При подальшому гістологічному дослідженні ці зміни були розцінені як прояви ішемічного ураження кишечника у хворих на ЦД2. Слід зазначити, що при візуально не зміненій слизовій оболонці товстого кишечника в рутинній практиці детального гістологічного дослідження кишечника не проводилося.

Отже, при патологоанатомічних розтинах у пацієнтів із ЦД2 найчастіше діагностуються органічні ураження кишечника, такі як ішемічний коліт, які поєднуються з візуальними змінами СОТК.

У 52 (72,2%) пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та 30 (50%) хворих на СПК проводилися гістологічні та гістохімічні дослідження біоптатів слизової оболонки товстого кишечника. Слід зазначити, що морфологічні зміни були аналогічними у пацієнтів з ДЕКП як з наявністю, так і з відсутністю ендоскопічних порушень. Ми проаналізували особливості змін келихоподібних клітин, поверхневого епітелію та клітинного інфільтрату у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та СПК (таблиця 4.3.1).

Як впливає з наведеної таблиці у 6 (11,5%) пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 відзначено зменшення кількості келихоподібних клітин, подібних змін не виявлено в жодного хворого на СПК ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що у 13 (25%) хворих на ДЕКП та ЦД2 і лише у 1 (3,3%) пацієнта з СПК виявлені зміни поверхневого епітелію частіше у вигляді осередкової десквамації іноді в поєднанні субатрофії або атрофії ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.3.1

## Гістологічні особливості у хворих на ДЕКП з ЦД2 та СПК

Ознака	ДЕКП та ЦД2		СПК	
	n-52	%	n-30	%
Зниження числа келихоподібних клітин	6	11,5*	-	0
Зміни поверхневого епітелію	13	25,0*	1	3,3
Клітинна інфільтрація				
Відсутня (у нормі)	1	1,9*	14	46,7
Слабка	21	40,4	13	43,3
Помірна	30	57,7*	3	10,0
Лімфоцити	46	88,5*	12	40,0
Лімфоцити переваж.	31	59,6*	6	20,0
Плазмоцити	41	78,8*	11	36,7
Плазмоцити переваж..	21	40,4*	6	20,0
Макрофаги	15	28,8*	4	13,3
Макрофаги переваж.	6	11,5*	-	0
Нейтрофіли	4	7,7*	-	0
Нейтрофіли переваж.	-	0	-	0
Еозинофіли	15	28,8	6	20,0
Еозинофіли переваж.	-	0	-	0
Моноцити	10	19,2	5	16,7
Моноцити переваж.	-	0	-	0
Внутрішньоепітеліальні лімфоцити	12	23,1*	2	6,7

Примітка. \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні групи пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та СПК.

Крім цього, при проведенні аналізу гістологічних змін у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 відзначено, що у цих хворих у слизовій оболонці товстого кишечника при фарбуванні гематоксилін-еозином виявляється більша інтенсивність запалення, ніж у хворих із СПК. Крім того, інтенсивність прозапального клітинного інфільтрату у пацієнтів з ДЕКП була більшою та різноманітнішою. Серед хворих на ДЕКП та ЦД2 переважали пацієнти з помірно-вираженою клітинною інфільтрацією 30 (57,7%), у той час як при СПК домінували пацієнти з нормальним клітинним складом СОТК, тобто відсутністю запальної клітинної інфільтрації – 14 (46,7%) хворих ( $p < 0,05$ ).

Склад клітинного інфільтрату у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 також дещо відрізнявся від хворих на СПК. При ДЕКП як і при СПК у клітинному інфільтраті превалювали лімфоцити та плазмоцити, водночас у хворих на ДЕКП та ЦД2 ці клітини зустрічалися достовірно частіше (88,5% та 40,0%; 78,8% та 36,7% відповідно). Крім цього, переважання лімфо-плазмочитарної клітинної інфільтрації у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 відмічено достовірно частіше, ніж при СПК ( $p < 0,05$ ). Відзначено також, що у пацієнтів з ДЕКП склад запального клітинного інфільтрату був більш різноманітнішим, ніж при СПК. Майже у третини хворих на ДЕКП у клітинному інфільтраті зустрічалися макрофаги та еозинофіли, у 4 (7,7%) пацієнтів виявлено нейтрофіли, а у 10 (19,2%) – моноцити. Інтенсивність та різноманітність запально-клітинного інфільтрату корелювало з набряком стромы, повнокровністю судин мікроциркуляторного русла та ознаками субатрофії залоз, чого не спостерігалось при СПК. Наявність поліморфно-клітинного інфільтрату у пацієнтів з ДЕКП свідчить про суттєву інтенсивність запалення слизової оболонки товстої кишки (рис. 4.2.).

Зважаючи на зменшення кількості келихоподібних клітин на тлі субатрофії окремих залоз у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, ми проаналізували інтенсивність PAS-реакції в обох групах хворих. При проведенні PAS-реакції у пацієнтів з ДЕКП виявлені ознаки порушень слизоутворення: відносне зменшення кількості вакуолей у келихоподібних клітинах та зниження секреції в деяких клітинах (рис. 4.3). Подібних змін не виявлено в жодного хворого з СПК.

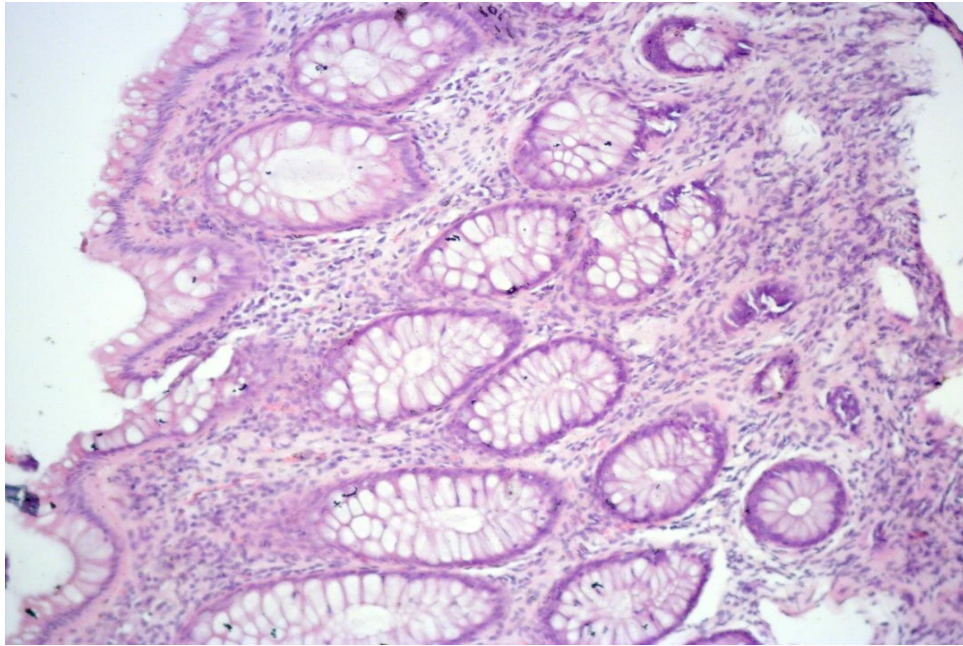


Рис. 4.2 Фрагмент слизової оболонки товстої кишки у пацієнта з ДЕКП. Забарвлення за гематоксиліном та еозином, збільшення x100.

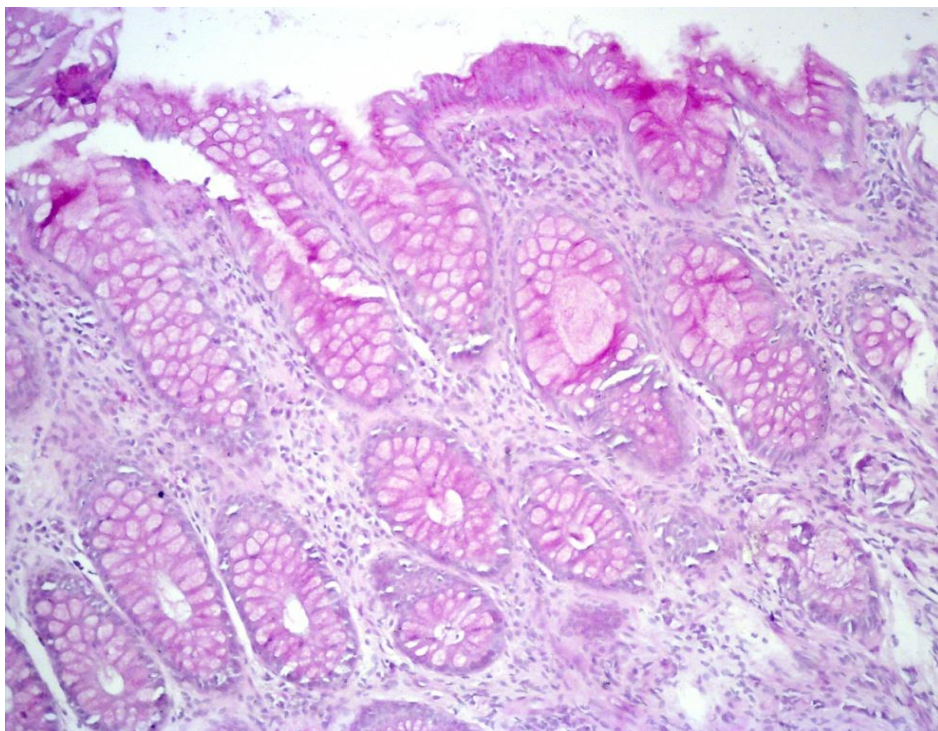


Рис. 4.3 Фрагмент слизової оболонки товстої кишки у пацієнта з ДЕКП. PAS-реакція, збільшення x100.

У всіх хворих на СПК практично відсутні процеси порушення слизоутворення, інтенсивність PAS-реакції у цих хворих була достовірно вищою, ніж у пацієнтів з ДЕКП (табл. 4.3.2).

Таблиця 4.3.2.

**Інтенсивність PAS-реакції та забарвлення при імуногістохімічному дослідженні у пацієнтів з ДЕКП з ЦД2 та СПК**

Інтенсивність забарвлення (бал)	ДЕКП та ЦД2	СПК
PAS-реакція	6,1±0,7*	8,4±0,7
VEGF	7,4±0,9*	3,2±0,6
Клаудин-1	4,3±0,6*	7,8±1,1

Примітка. \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні групи пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та СПК

Як впливає з наведеної таблиці, інтенсивність PAS-реакції у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 була достовірно нижчою, ніж у пацієнтів із СПК. Крім цього, у пацієнтів з ДЕПК відмічено значне зниження PAS-реакції в окремих криптах, особливо з елементами атрофії або субатрофії залоз. У 11(21,1%) хворих на ДЕКП виявлено зменшення розмірів та зрілості вакуолей у келихоподібних клітинах, що також може бути розцінено як порушення слизоутворення.

При проведенні імуногістохімічного дослідження (ІГХД) з маркером судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) вивчена інтенсивність накопичення прозапального цитокіну безпосередньо у слизовій оболонці товстого кишечника. Встановлено, що VEGF у слизовому шарі товстої кишки присутній переважно у хворих на ДЕКП, та інтенсивність забарвлення корелює з прозапальною клітинною інфільтрацією та зниженням слизоутворення у цих хворих (рис.4.4).

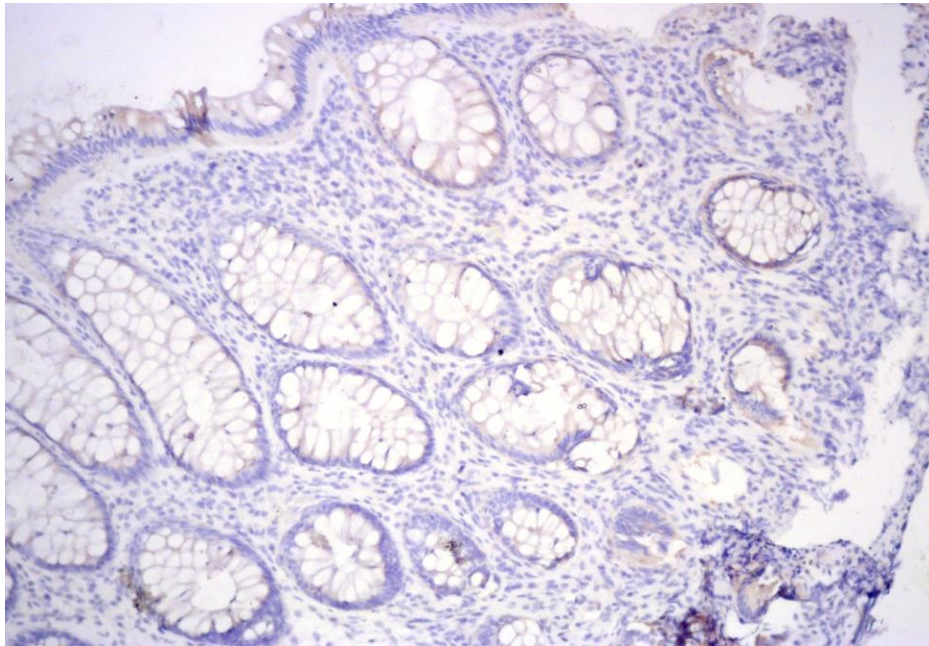


Рис. 4.4 Фрагмент слизової оболонки товстої кишки у пацієнта з ДЕКП. ІГХД з VEGF збільшення x100.

У хворих з СПК наявність VEGF у слизовій оболонці товстої кишки була мінімальною. При ІГХД VEGF виявлявся у 7 (23,3%) пацієнтів з СПК, тоді як при ДЕКП VEGF виявлений у 39 (75,0%) хворих ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що інтенсивність фарбування VEGF маркером при ІГХД у хворих з ДЕКП та ЦД2 була в 2,3 рази вищою, ніж при СПК ( $7,4 \pm 0,9$  бала та  $3,2 \pm 0,6$  бала відповідно) ( $p < 0,01$ ).

Одним з основних маркерів стабільності слизового бар'єру та чинників змін його проникності є клаудин, який відображає функцію щільних клітинних контактів. При оцінці рівня клаудина-1 у слизовій оболонці товстої кишки хворих на ДЕКП виявлена тенденція до зменшення його інтенсивності у порівнянні з пацієнтами з СПК. Якщо при СПК інтенсивність забарвлення була від помірної до високої, з рівномірною локалізацією в епітелії кишечника із залученням більш ніж половини клітин (сумарний бал  $7,8 \pm 1,1$ ), то у пацієнтів з ДЕКП інтенсивність забарвлення була переважно низькою, у деяких хворих помірною з нерівномірним розподілом між клітинами, з 25-50% позитивних клітин та загальним балом  $4,3 \pm 0,6$  балів (рис. 4.5).

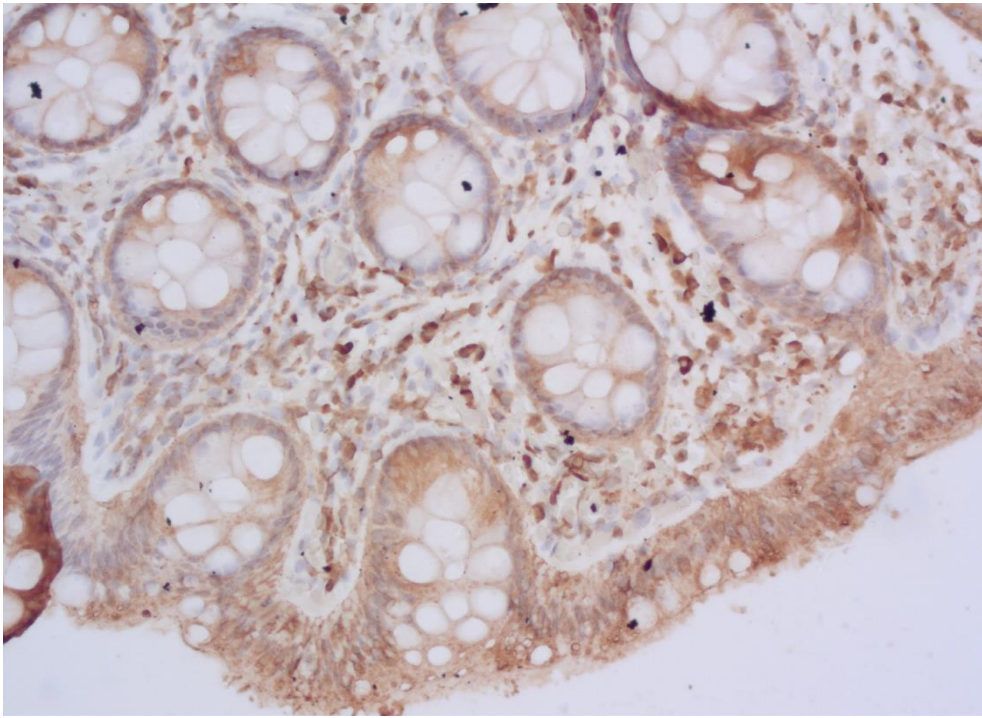


Рис.4.5 Фрагмент слизової оболонки товстої кишки у пацієнта з ДЕКП. ІГДХ з клаудином-1, збільшення x200.

Це свідчить про зменшення клаудину та зміни у щільних міжклітинних контактах, порушення проникності слизового бар'єру кишечника на тлі мікрозапалення із помірною інтенсивністю, субатрофією залоз на зниженніям слизоутворення у пацієнтів з ДЕПК та ЦД2.

Слід зазначити, що незалежно від клінічної картини ДЕКП морфологічні зміни були аналогічними, хоча дещо більш вираженими у пацієнтів із ДЕКП та діареєю.

Ми проаналізували кореляційний зв'язок між підвищенням рівня VEGF у плазмі крові та інтенсивністю ІГХД з маркером VEGF. Слід зазначити, що коефіцієнт кореляції був високим ( $r=0,74$ ). Це може свідчити про значну роль гіпоксії з компенсаторним синтезом VEGF та стимуляцією ангиогенезу мікроциркуляторного русла у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2.

Таким чином, при ДЕКП та ЦД2 відзначаються виражені гістоморфологічні зміни слизової оболонки товстого кишечника. Ці порушення характеризуються вогнищевою десквамацією поверхневого епітелію з елементами його атрофії, відносним зниженням кількості келихоподібних клітин із субатрофією залоз,



помірною поліморфно-клітинною інфільтрацією з переважанням лімфоцитів та плазмоцитів. Крім того, спостерігається відносне зниження інтенсивності PAS-реакції, що характеризує порушення слизоутворення у поєднанні зі збільшенням рівня прозапального цитокіну – судинного ендотеліального фактору росту VEGF, при підвищенні проникності щільних міжклітинних контактів при зниженні клаудину-1.

Таким чином, фактори зростання TGF- $\beta_1$  та VEGF відіграють певну роль у патогенезі ДЕКП та ЦД2. На тлі нормального генетичного кодування синтезу TGF- $\beta_1$  та відсутності пригнічуючого впливу однонуклеотидного поліморфізму TGF- $\beta_1$ \*915 G/C, рівні TGF- $\beta_1$  і VEGF у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 були підвищені. Рівень TGF- $\beta_1$  був максимальним у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 із запорами, а VEGF – у пацієнтів із ДЕКП та діареєю.

При ДЕКП та ЦД2 ендоскопічні зміни зустрічалися частіше, ніж у хворих на СПК, мали більш виражену інтенсивність та найчастіше виявлялися у пацієнтів ДЕКП з діареєю. Характерними ендоскопічними змінами при ДЕКП була вогнищева гіперемія слизової оболонки товстого кишечника з ослабленням судинного малюнка, набряк та «зернистість» СОТК.

У хворих на ДЕКП з ЦД2 виявлено морфологічні зміни СОТК: осередкова десквамація та атрофія поверхневого епітелію СОТК у поєднанні з субатрофією залоз, зменшенням кількості бокалоподібних клітин та порушенням слизоутворення зі зниженням інтенсивності PAS-реакції. Це поєднувалося з поліморфно-клітинною помірно-вираженою запальною інфільтрацією з переважанням лімфоцитів і плазмоцитів, набряком стромы, що могло призводити до відносного дефіциту кисню в тканинах кишечника, та активного синтезу VEGF як фактора стимуляції ангіогенезу, рівень якого підвищувався як у плазмі, так і в СОТК ( $r=0,74$ ). На цьому фоні збільшувалася проникність слизового бар'єру кишечника за рахунок дисфункції щільних міжклітинних контактів при зниженні клаудину-1.

## РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОМУ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМИ КИШЕЧНИКА ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

У розвитку патології кишечника важливу роль відіграють зміни кількісного та якісного складу флори. Мікробіота є складовою слизового бар'єру кишечника і багато в чому забезпечує його проникність, структурну цілісність, адекватне функціонування. Крім цього характер змін кишкової мікрофлори визначає та регулює інтенсивність локальної, а іноді й системної імунної відповіді, вираженість запалення, що впливає на перебіг основного захворювання. [107]

У хворих на ЦД2 з ДЕКП відзначаються зміни кишкового мікробіома, дисбаланс облігатної та умовно-патогенної флори. У цих пацієнтів змінюються співвідношення бактеріальних енетротипів, зокрема бактерій родів *Bacteroidetes* та *Firmicutes*. Встановлено, що при ЦД у експериментальних тварин кількість *Bacteroidetes* знижується і відповідно збільшується кількість *Firmicutes*. Такі розбіжності у складі мікробіоти кишечника можна розглядати як ранній діагностичний маркер розвитку ЦД2. [108] Ці зміни призводять до порушення функціональної активності кишкового мікробіома, збільшення кількості анаеробів, що належать до *Proteobacteria*. Крім цього, важливим є порушення бутират продукуючої функції кишкового мікробіома, кількості та метаболічної активності регуляторних бактерій, зокрема *Faecalibacterium prausnitzii*. [109,110] Дисбаланс мікробіоти призводить до запалення, секреції прозапальних цитокінів, у тому числі і факторів росту та розвитку інсулінорезистентності. [111, 112]

### 5.1 Синдром надмірного бактеріального росту у хворих з ДЕКП та ЦД2

Стан мікробіома у пацієнтів з патологією кишечника відіграє важливу роль у патогенезі захворювання, водночас оцінка цих порушень досить затратна, особливо у пацієнтів із ЦД2 та ДЕКП, тому використання скринінгових методів оцінки змін кишкової мікробіоти становить особливий інтерес. Для скринінгової оцінки дисбіотичних змін кишкової флори аналізували наявність синдрому надмірного

бактеріального росту (СНБР). СНБР характеризується аномально високим ростом бактеріальних популяцій у термінальних відділах тонкого кишечника, зокрема, у здухвинній кишці більш ніж  $10^5$  КОЕ/мл. Для виявлення СНБР проводився водневий дихальний тест із лактулозою (табл. 5.1.1).

Таблиця 5.1.1

**Показники синдрому надмірного бактеріального росту у хворих на цукровий діабет, СПК та здорових добровольців**

Показник	n	СНБР (ppm)
Здорові	30	16,9±1,5
СПК	30	26,9±2,6
Всього ЦД2	117	28,1±2,9■
ДЕКП та ЦД2	72	32,5±3,1■●
ЦД2 без ураження кишечника	45	21,1±1,9*

Примітки:

1. ■ - достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих із здоровими;
2. ● - достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих ДЕПК з ЦД2 та СПК;
3. \* - достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп та ЦД2 без ураження кишечника.

Як впливає з наведеної таблиці, загалом за групою пацієнтів із ЦД2 виявлено зміни, характерні для СНБР. Слід зазначити, що рівень водню після навантаження лактулозою при ЦД2 був достовірно вищим за норму ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів ДЕПК та ЦД2 інтенсивність СНБР була максимальною і становила  $32,5 \pm 3,1$  ppm, що перевищувало норму в 1,92 рази і було достовірно вищим, ніж у пацієнтів із СПК ( $p < 0,05$ ). Наявність СНБР з високою інтенсивністю підвищення рівня водню у пацієнтів ДЕПК та ЦД2 може свідчити не лише про наявність

дисбіотичних змін у цих пацієнтів, а й про модифікацію метаболічної активності кишкової флори з розвитком токсономічного дисбалансу у бік збільшення анаеробних бактерій.

Привертає увагу той факт, що у хворих на ЦД2 без патології кишечника виявлено підвищення рівня водню в повітрі, що видихається після навантаження лактулозою. Ці зміни дещо перевищували нормальні показники, хоча достовірно від них не відрізнялися. Можливо, тенденція до розвитку СНБР у пацієнтів ЦД2 без патології кишечника пов'язана з прийомом базисної терапії, зокрема метформіну, який може впливати на кишковий мікробіом. [113]

Нами була вивчена не лише інтенсивність СНБР у досліджуваних групах, а й частота виявлення цих порушень у хворих на ДЕПК з ЦД2, пацієнтів з ЦД2 без ураження кишечника та з СПК (рис. 5.1).

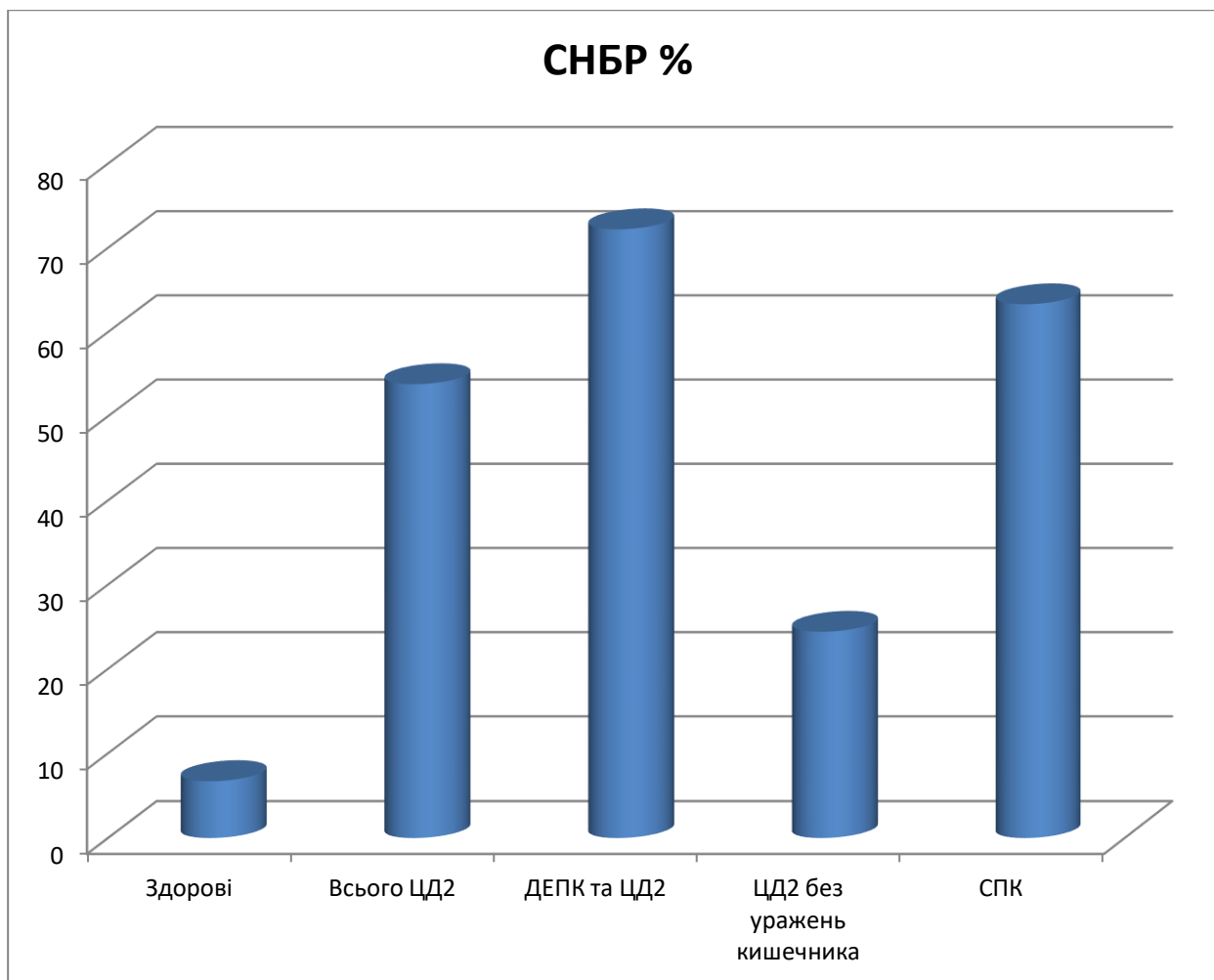


Рис.5.1 Частота синдрому надмірного бактеріального росту у хворих на ДЕПК та ЦД2, ЦД2 без ураження кишечника, СПК та у здорових добровольців

Як впливає з наведеного малюнка, загалом за групою хворих на ЦД2 СНБР зустрічався більше, ніж у половини пацієнтів (63 (53,8%), що достовірно перевищувало норму ( $p < 0,001$ ). Частота СНБР була максимальною у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2. Синдром надмірного бактеріального росту виявили у 52 (72,2%) таких хворих. Слід зазначити, що частота СНБР при ДЕКП достовірно не відрізнялася від виявленого СНБР при СПК – 19 (63,3%) пацієнтів ( $p < 0,15$ ). При цьому СНБР спостерігався у 11 (24,4%) пацієнтів з ЦД2 без ураження кишечника, що можливо пов'язано з модифікацією мікробіому на тлі основного захворювання та базисної терапії. Також СНБР спостерігався у 2 (6,7%) здорових добровольців, що відповідає літературним даним. [114]

Таким чином, у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 відзначаються дисбіотичні зміни. У цих пацієнтів у 72,2% виявляється СНБР із досить високою інтенсивністю, що перевищує норму майже в 2 рази.

Ми проаналізували частоту СНБР у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та ЦД2 без уражень кишечника залежно від тривалості захворювання та глікемічного статусу. У пацієнтів із різною тривалістю перебігу ЦД2 частота СНБР дещо відрізнялася (табл. 5.1.2).

Як впливає з наведеної таблиці, частота СНБР корелювала із тривалістю ЦД2. У хворих з ДЕКП та ЦД2 максимальна частота СНБР виявлена у пацієнтів зі стажем захворювання більше 10 років – 21 (91,3%), що було достовірно вище, ніж у групах хворих із тривалістю захворювання на ЦД2 1-5 та 5- 10 років ( $p < 0,01$  та  $p < 0,05$  відповідно). У пацієнтів із ЦД2 без уражень кишечника виявлено аналогічну тенденцію. Частота СНБР була максимальною у хворих із тривалістю ЦД2 більше 10 років. Серед цих пацієнтів СНБР було виявлено у 5 (50,0%) обстежених, у той час як у хворих зі стажем ЦД2 1-5 та 5-10 років СНБР діагностовано достовірно рідше 2 (10,5%) та 4 (25,0%) відповідно ( $p < 0,05$ ).

Крім цього, нами була проаналізована частота СНБР у пацієнтів з різним глікемічним профілем.

Таблиця 5.1.2

**Наявність СНБР у хворих з різною тривалістю ЦД2**

Тривалість ЦД2 (роки)	Групи хворих			
	ДЕКП та ЦД2		ЦД2 без уражень кишечника	
	n- 72	n (%)	n-45	n (%)
1-5	21	11 (52,4)	19	2 (10,5)
5-10	28	20 (71,4)*	16	4 (25,0)*
> 10	23	21 (91,3)* ●	10	5 (50,0) *●

Примітки:

- \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою хворих з тривалістю ЦД2 1-5 років;
- – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп з тривалістю ЦД2 5-10 років та більше 10 років.

Одним із ключових показників глікемічного статусу у пацієнтів із ЦД2 є рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), який відображає середній вміст глюкози в крові за тривалий період, близько трьох місяців. Тому ми вивчили частоту СНБР у пацієнтів із ЦД2 залежно від рівня HbA1c (табл.5.1.3).

Таблиця 5.1.3

**Частота СНБР у хворих на ЦД2 з різним рівнем HbA1c**

Рівень HbA1c (%)	Групи хворих			
	ДЕКП та ЦД2		ЦД2 без уражень кишечника	
	n- 72	n (%)	n-45	n (%)
<7,5	27	17 (62,9)	18	2 (11,1)
7,5-9,0	34	25 (73,5)*	21	5 (23,8)*
> 9,0	11	10 (90,9)*●	6	4 (66,7)*●

Примітки:

- \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою хворих з рівнем HbA1c <7,5 %;
- – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп з рівнем HbA1c 7,5-9,0 % та більше 9,0 %.

Як впливає з наведеної таблиці, у хворих з ДЕКП та ЦД2 та у пацієнтів з ЦД2 без уражень кишечника виявлено аналогічні тенденції прямої залежності частоти виникнення СНБР від підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну. Серед пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 максимальну частоту СНБР виявлено у хворих з рівнем HbA1c вище 9,0% - 10 (90,9%) з 11 обстежених. У той час як у пацієнтів з рівнем HbA1c 7,5-9,0% частота СНБР склала 73,5% (25 із 34 пацієнтів) ( $p < 0,05$ ), при цьому у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 з максимально компенсованим вуглеводним статусом та рівнем HbA1c менше 7,5% частота СНБР становила 62,9% ( $p < 0,05$ ). Цікаво, що подібні тенденції виявлено і в пацієнтів з ЦД2 без ураження кишечника. Максимальна кількість хворих на СНБР виявлена серед пацієнтів з високим рівнем HbA1c 4 (66,7%) з 6, а мінімальна кількість обстежених із СНБР виявлена у хворих з рівнем HbA1c менше 7,5% - 2 (11,1%).

Отже, частота СНБР корелює із тривалістю перебігу ЦД2 та ступенем компенсації вуглеводного обміну. У пацієнтів із тривалістю ЦД2 більше 10 років, незалежно від наявності ДЕКП, частота СНБР вища, ніж у хворих із меншим стажем цукрового діабету. У той же час у пацієнтів з максимальним рівнем HbA1c частота СНБР вища, ніж у хворих на ЦД2 з компенсованим вуглеводним обміном.

Таким чином, у 53,8% пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу було виявлено СНБР, що свідчить про зміни кишкового мікробіома. Найчастіше СНБР зустрічався у хворих на ДЕКП та ЦД2 (72,2%), при цьому його інтенсивність перевищувала норму майже в 2 рази. У пацієнтів із ЦД2 без уражень кишечника СНБР зустрічався у 24,4% випадків.

Частота СНБР корелювала з тривалістю ЦД2, збільшуючись зі зростанням стажу захворювання. Частота СНБР зростала у пацієнтів із декомпенсованим вуглеводним обміном при ЦД2.

## **5.2 Токсономічна оцінка мікробіому кишечника у хворих з ДЕКП та ЦД2**

Сучасне дослідження мікрофлори кишечника передбачає використання методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу з аналізом

видоспецифічних праймерів. Це дозволяє проаналізувати кількісний склад кишкового мікробіому та визначити рід та вид бактерій. [107,115] Вивчення кишкових енетротипів з аналізом кількості *Bacteroidetes*, *Firmicutes* та *Actinobacteria* дає можливість оцінити особливості домінуючої облигатної флори та виявити тенденції та напрямки розвитку кишкового дисбіозу. [116] В останні роки особлива увага приділяється вивченню окремих представників мікробної спільноти – регуляторним бактеріям. Ці представники флори багато в чому можуть визначати стан та напрями розвитку кишкового мікробіома, а також бути маркерами його змін. Одними з таких бактерій є *Faecalibacterium prausnitzii*.

Нами були вивчені основні кишкові енетротипи та регуляторні бактерії у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та хворих на ЦД2 без патології кишечника (табл.5.2.1).

Таблиця 5.2.1

**Склад бактерій фекальної мікробіоти у хворих на цукровий діабет,  
СПК та здорових добровольців**

Тип бактерій (%)	Здорові (n=30)	СПК (n=30)	Всього ЦД2 (n=117)	ДЕКП ЦД2 (n=72) та	ЦД2 без уражень кишечника (n=45)
<i>Bacteroidetes</i>	42,5	29,3	30,4*	26,9*●	36,0*
<i>Firmicutes</i>	35,0	38,6	40,2*	42,2*●	37,1
<i>Actinobacteria</i>	17,0	22,4	19,3	19,9	18,2
<i>Другі</i>	5,5	9,7	10,1*	11,0*	8,7
<i>F/V</i>	0,82±0,09	1,32±0,11	1,32±0,11*	1,57±0,14*●	1,03±0,09*
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5,9	3,4	3,8*	3,2*●	4,7

Примітки:

1. \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих на ЦД2 із здоровими;
2. ● – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих на ДЕКП та ЦД2 та ЦД2 без ураження кишечника.



Як впливає з наведеної таблиці, у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу виявлено зміни кишкових енетротипів та регуляторних бактерій. В цілому по групі хворих на ЦД2 відзначалося зниження рівня *Bacteroidetes* ( $p < 0,05$ ) при зростанні кількості *Firmicutes* ( $p < 0,05$ ) та незначному збільшенні *Actinobacteria*. Слід зазначити, що кількість представників інших штамів кишкової флори також збільшувалися у хворих на ЦД2, що може свідчити про розвиток дисбіозу зі зростанням умовно-патогенної, в тому числі і анаеробної флори. Співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (*F/B*) загалом у групі хворих на ЦД2 також було достовірно вищим за норму ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що у хворих на ЦД2 відмічено зниження одного з основних штамів регуляторної, бутират-продукуючої флори – *Faecalibacterium prausnitzii*, що може свідчити не лише про кількісне порушення кишкового мікробіома, а й про зміну його метаболічної активності.

Максимальні дисбіотичні зміни виявлено у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2. У цих хворих кількість *Bacteroidetes* знижувалася до 26,9% і була в 1,6 рази нижчою за нормальні показники ( $p < 0,01$ ). У той же час зростала кількість *Firmicutes* до 42,2% ( $p < 0,05$ ). Співвідношення (*F/B*) у хворих на ДЕКП та ЦД2 достовірно в 1,9 рази перевищувало норму і становило  $1,57 \pm 0,14$ . На тлі цих змін відзначалося значне збільшення кількості іншої умовно-патогенної флори та виражене зниження *Faecalibacterium prausnitzii* до 3,2% ( $p < 0,05$ ).

Отже, співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у пацієнтів із ЦД2 може бути додатковим неінвазивним маркером діагностики розвитку ураження кишечника.

У пацієнтів ЦД2 без уражень кишечника виявлено аналогічні тенденції розвитку порушень кишкового мікробіома, при цьому вони були менш вираженими. Якщо кількість *Bacteroidetes* у хворих на ЦД2 без уражень кишечника знижувалася достовірно ( $p < 0,05$ ), то підвищення числа *Firmicutes* у товстокишковому мікробіомі було недостовірним порівняно з нормою ( $p < 0,1$ ). Рівень *Actinobacteria* та інших представників умовно-патогенної флори у цих пацієнтів достовірно від норми не відрізнявся, так само як і кількість *Faecalibacterium prausnitzii*, хоча й була дещо знижена ( $p < 0,5$ ).

Таким чином, у пацієнтів з ЦД2 відзначається порушення кількості облигатної кишкової флори зі зміною енетротипів із зниженням рівня *Bacteroidetes* та збільшенням кількості *Firmicutes*, збільшенням співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*. На тлі цього відзначається зростання числа умовно-патогенної флори та зменшення кількості бутират-продукуючих бактерій *Faecalibacterium prausnitzii*. Максимально виражені зміни кишкового мікробіому виявлялися у хворих на ДЕКП та ЦД2, що може свідчити про важливу роль дисбіозу в розвитку уражень кишечника при ЦД2. У пацієнтів із ЦД2 без патології кишечника були аналогічні зміни, але менш виражені.

При різному перебігу ЦД2 частота та ступінь розвитку ускладнень з боку внутрішніх органів відрізняється, враховуючи, що у патогенезі уражень кишечника при ЦД2 та ДЕКП важливу роль відіграють зміни кишкового мікробіома, нами були проаналізовані особливості дисбіотичних порушень у пацієнтів із ЦД2 з різним ступенем компенсації захворювання (табл. 5.2.2).

Як впливає з наведеної таблиці, залежно від ступеня компенсації ЦД2, зміни кишкового мікробіому дещо відрізнялися. В цілому по групі хворих на ЦД2 спостерігалася тенденція до зменшення кількості *Bacteroidetes* у міру зростання декомпенсації захворювання, при цьому навіть у пацієнтів з компенсованим ЦД2 відмічено достовірне зниження *Bacteroidetes* у порівнянні зі здоровими 33,4% ( $p < 0,05$ ). Максимальне зниження рівня *Bacteroidetes* відмічено у пацієнтів з декомпенсованим ЦД2 у 1,7 рази нижче за норму ( $p < 0,05$ ). У той же час, незважаючи на тенденцію підвищення *Firmicutes*, яка була відзначена у пацієнтів з компенсованим та субкомпенсованим перебігом ЦД2, рівень *Firmicutes* достовірно перевищував норму лише у хворих з декомпенсацією ЦД2 - 45,2%. ( $p < 0,05$ ). Співвідношення (*F/B*) також мало тенденцію до зростання і досягало максимуму у хворих на ЦД2 з декомпенсованим перебігом захворювання. Рівень *Actinobacteria* та інших умовно-патогенних бактерій мало залежав від ступеня декомпенсації ЦД2.

Таблиця 5.2.2

**Вміст кишкового мікробіому у хворих на цукровий діабет 2 типу з  
різним перебігом хвороби**

Тип бактерій (%)	Здорові (n=30)	Хворі на ЦД2		
		Компенсація	Субкомпенсація	Декомпенсація
		Всього ЦД2(n=117)		
		(n=40)	(n=56)	(n=21)
<i>Bacteroidetes</i>	42,5	33,4*	30,2*	25,4*●
<i>Firmicutes</i>	35,0	38,0	39,9	45,2*●
<i>Actinobacteria</i>	17,0	18,7	19,7	19,6
<i>Другі</i>	5,5	9,9*	10,2*	9,8*
<i>F/B</i>	0,82±0,09	1,13±0,10*	1,32±0,11*	1,78±0,15*●
		ДЕКП та ЦД2 (n=72)		
		(n=23)	(n=35)	(n=14)
<i>Bacteroidetes</i>	42,5	29,4*■	27,2*■	22,1*●■
<i>Firmicutes</i>	35,0	40,0*	41,2*	48,3*●■
<i>Actinobacteria</i>	17,0	19,8	20,2	19,3
<i>Другі</i>	5,5	10,8*	11,4*	10,3*
<i>F/B</i>	0,82±0,09	1,36±0,12*	1,51±0,14*	2,18±0,19*●■
		ЦД2 без уражень кишечника (n=45)		
		(n=17)	(n=21)	(n=7)
<i>Bacteroidetes</i>	42,5	38,7	35,1*	32,2*●
<i>Firmicutes</i>	35,0	35,4	37,8	39,2
<i>Actinobacteria</i>	17,0	16,9	18,8	19,5
<i>Другі</i>	5,5	9,0*	8,3	9,1*
<i>F/B</i>	0,82±0,09	0,91±0,09	1,08±0,11	1,22±0,12*

Примітки:

- \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих на ЦД2 із здоровими

Продовж. табл. 5.2.2

2. ● – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих з декомпенсованим перебігом ЦД2 та компенсованим ЦД2
3. ■ – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих на ДЕКП та ЦД2 та ЦД2 без ураження кишечника

У пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 навіть у стадії компенсації відмічені достовірні зміни кишкового мікробіому. Рівень *Bacteroidetes* достовірно знижувався порівняно з нормою, тоді як кількість *Firmicutes* зростала ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що в міру наростання декомпенсації ЦД2 ці тенденції зберігалися і у хворих на ДЕКП та ЦД2 у стадії декомпенсації, кількість *Bacteroidetes* була мінімальною 22,1%, що достовірно нижче не тільки в порівнянні з нормою, але й нижче, ніж у компенсованих пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 ( $p < 0,05$ ). На цьому фоні відмічалось зростання *Firmicutes*, кількість яких у хворих на ДЕКП та ЦД2 у стадії декомпенсації досягала 48,3%, що було вищим не тільки за норми та показники пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 у стадії компенсації, але й достовірно вище, ніж у хворих на ЦД2 без ураження кишечника в стадії декомпенсації ( $p < 0,05$ ). Співвідношення ( $F/B$ ) у хворих на ДЕКП та ЦД2 навіть у стадії компенсації суттєво перевищило норму, а у стадії декомпенсації співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у цих пацієнтів було вищим за норму у 2,7 рази ( $p < 0,001$ ).

Отже, зменшення кількості *Bacteroidetes* зростання *Firmicutes* може розглядатися як маркер розвитку декомпенсації у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, а дослідження співвідношення ( $F/B$ ) може використовуватися не лише як параметр діагностики діабетичної ентероколопатії, але і як ранній неінвазивний показник розвитку декомпенсації цукрового діабету 2 типу.

У хворих на ЦД2 без ураження кишечника на тлі прогресування захворювання та розвитку декомпенсації відзначалися зміни кишкового мікробіому подібні до інших підгруп пацієнтів з ЦД2. При цьому достовірне зниження кількості *Bacteroidetes* відзначалося у цих хворих лише на стадії субкомпенсації та декомпенсації, а рівень *Firmicutes*, незважаючи на збільшення у

міру зростання декомпенсації, залишався недостовірно вищим за норму. У той же час, співвідношення ( $F/B$ ) у пацієнтів з ЦД2 без ураження кишечника на стадії декомпенсації достовірно перевищувало норму – 1,22. ( $p<0,05$ ).

Таким чином, у пацієнтів із ЦД2 вираженість змін кишкового мікробіому залежить від ступеня компенсації захворювання. У міру наростання декомпенсації цукрового діабету другого типу відзначається зниження кількості *Bacteroidetes* і збільшення числа *Firmicutes* з підвищенням співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, яке може бути додатковим маркером не тільки при діагностиці ДЕКП, але і відображати ступінь декомпенсації ЦД2. Найбільш значні дисбіотичні порушення спостерігаються у хворих на ДЕКП та ЦД2, особливо у стадії декомпенсації, що може відображати важливу роль змін кишкового мікробіому у розвитку не тільки ДЕКП, а й декомпенсованого перебігу захворювання у цих пацієнтів.

Стабільність кишкового мікробіому та слизового бар'єру багато в чому залежить від метаболічної активності бактерій. Особливо важливою є продукція коротколанцюгових жирних кислот, зокрема бутирату. [117]. Одним з основних продуцентів масляної кислоти є *Faecalibacterium prausnitzii*. Нами були проаналізовані особливості зміни кількості *Faecalibacterium prausnitzii* у пацієнтів залежно від ступеня компенсації ЦД2 (рис. 5.2).

Як впливає з наведеного малюнка, у всіх хворих на ЦД2 рівень *Faecalibacterium prausnitzii* був знижений. У той же час, якщо в цілому по групі пацієнтів з ЦД2 достовірно зниження цієї регуляторної бактерії відмічено тільки у хворих із субкомпенсованим та декомпенсованим перебігом захворювання (3,6% та 3,2% відповідно ( $p<0,05$ )), то у групі ДЕКП та ЦД2 навіть у пацієнтів у стадії компенсації рівень *Faecalibacterium prausnitzii* був достовірно нижчим за норму і в міру наростання декомпенсації знижувався (3,6%, 3,1% та 2,8% відповідно ( $p<0,05$ )). У пацієнтів з ЦД2 без ураження кишечника кількість *Faecalibacterium prausnitzii* також знижувалась у міру прогресування декомпенсації діабету, водночас навіть у підгрупі хворих з декомпенсованим перебігом ЦД2 кількість цих бактерій достовірно від норми не відрізнялася 4,0% ( $p<0,1$ ).

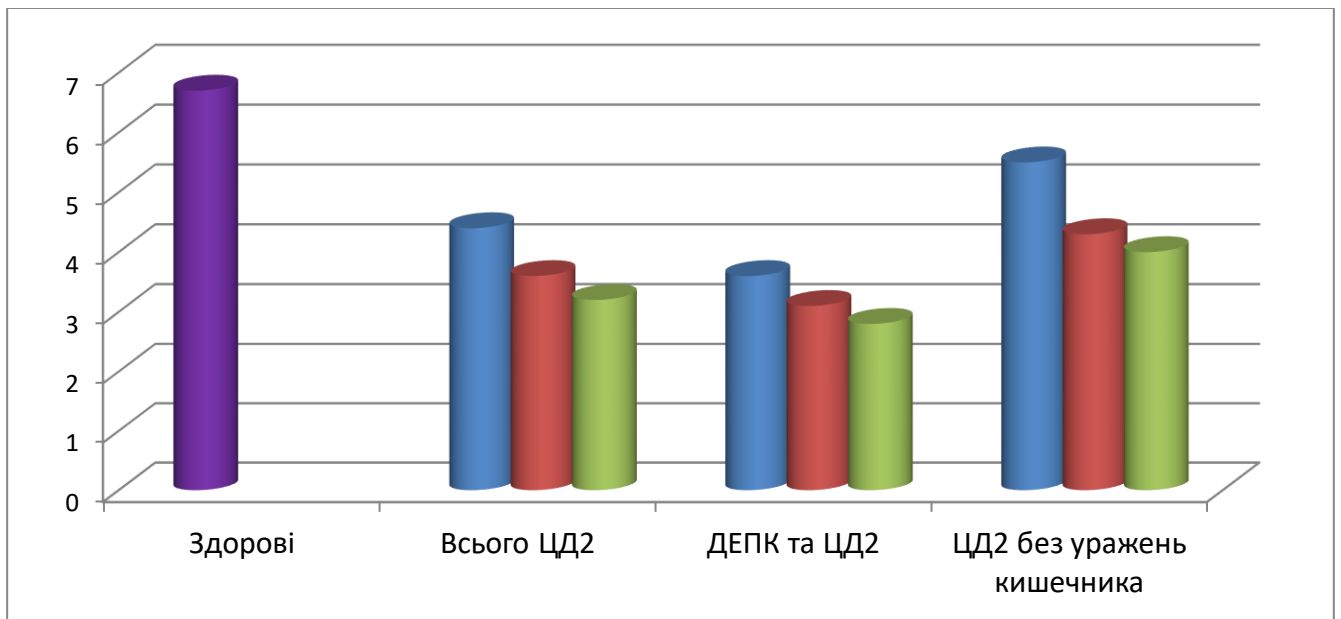


Рис.5.2 Кількість *Faecalibacterium prausnitzii* (%) у хворих з цукровим діабетом з різним ступенем компенсації.

Таким чином, рівень *Faecalibacterium prausnitzii* знижується в міру наростання декомпенсації ЦД2 у всіх групах хворих. Найнижчою кількістю бутират-продукуючої флори була у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, у яких навіть при компенсованому перебігу цукрового діабету число *Faecalibacterium prausnitzii* було достовірно нижчим за норму.

### 5.3 Зміни кишкового мікробіому у хворих з ДЕКП та ЦД2 з різними рівнями факторів росту

На тлі змін мікробіому у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 розвиваються зміни проникності та структури кишкового бар'єру, мікрозапальні зміни слизові оболонки товстого кишечника. [118] Це поєднується з порушеннями місцевої та системної імунної відповіді зі зниженням рівня захисних та підвищеним синтезом прозапальних цитокінів з формуванням цитокінового дисбалансу. [119] Нами проаналізовані зміни кишкового мікробіому у пацієнтів із різними рівнями факторів росту. Пацієнти з ЦД2 були поділені на групи за рівнем трансформуючого фактору росту-бета 1 ( $TGF-\beta_1$ ) та VEGF у плазмі крові. У першу групу були

включені хворі з нормальним або трохи підвищеним (з недостовірним підвищенням TGF- $\beta_1$ , що не перевищує 1,3 норми) рівнем TGF- $\beta_1$  у плазмі. У цю групу входили 32 (27,3%) хворих на ЦД2, значення TGF- $\beta_1$  у цій групі пацієнтів становило  $11,23 \pm 0,96$  нг/мл. Другу групу склали пацієнти із значним підвищенням TGF- $\beta_1$  – 85 хворих на ЦД2 ( $23,09 \pm 2,97$  нг/мл). Слід зазначити, що у першій групі пацієнтів домінували хворі на ЦД2 без ураження кишечника – 23 (71,8%), тоді як хворих на ДЕКП та ЦД2 у цій групі було лише 9 (28,2%). У той же час, у другій групі переважали хворі з ДЕКП та ЦД2 – 63 (74,1%). У цих групах було проаналізовано зміни кишкової мікробіоти (рис.5.3).

Як впливає з наведеного малюнка, рівень TGF- $\beta_1$  впливав на зміни кишкового мікробіому у пацієнтів з ЦД2. У першій групі пацієнтів, без підвищення показників TGF- $\beta_1$  у плазмі крові, кількісний склад кишкової мікробіоти достовірно від норми не відрізнявся, тоді як у хворих на ЦД2 з підвищеним рівнем TGF- $\beta_1$  кількість *Bacteroidetes* була достовірно зниженою і порівняно з нормою і порівняно з показниками хворих першої групи (27,5% та 38,2% відповідно ( $p < 0,05$ )). Кількість *Firmicutes* у пацієнтів з підвищеним рівнем TGF- $\beta_1$  у плазмі крові була достовірно підвищеною порівняно з показниками першої групи пацієнтів із ЦД2 (41,7% та 36,3% відповідно ( $p < 0,05$ )). Ці зміни можуть свідчити про патогенетичний зв'язок підвищення TGF- $\beta_1$  та змін основних енетротипів кишкового мікробіому *Bacteroidetes* та *Firmicutes*. Враховуючи, що TGF- $\beta_1$  більшою мірою має імунорегуляторні та протизапальні властивості, його підвищення може розглядатися як компенсаторний механізм на розвиток дисбіозу та мікрозапалення у поєднанні з деякими елементами локальної гіпоксії слизової оболонки товстого кишечника (СОТК). Отже, патогенетичні механізми формування ДЕКП при ЦД2 можуть містити відносне кисневе голодування клітинних структур СОТК, яке може посилюватися на тлі розвитку змін кишкового мікробіому.

При оцінюванні кореляційного зв'язку підвищення TGF- $\beta_1$  та зниження кількості *Bacteroidetes* виявлено сильний непрямий кореляційний зв'язок  $r=0,71$ , тоді як при аналізі кореляції зміни TGF- $\beta_1$  та рівня *Firmicutes* встановлено пряму кореляційну залежність  $r=0,74$ .

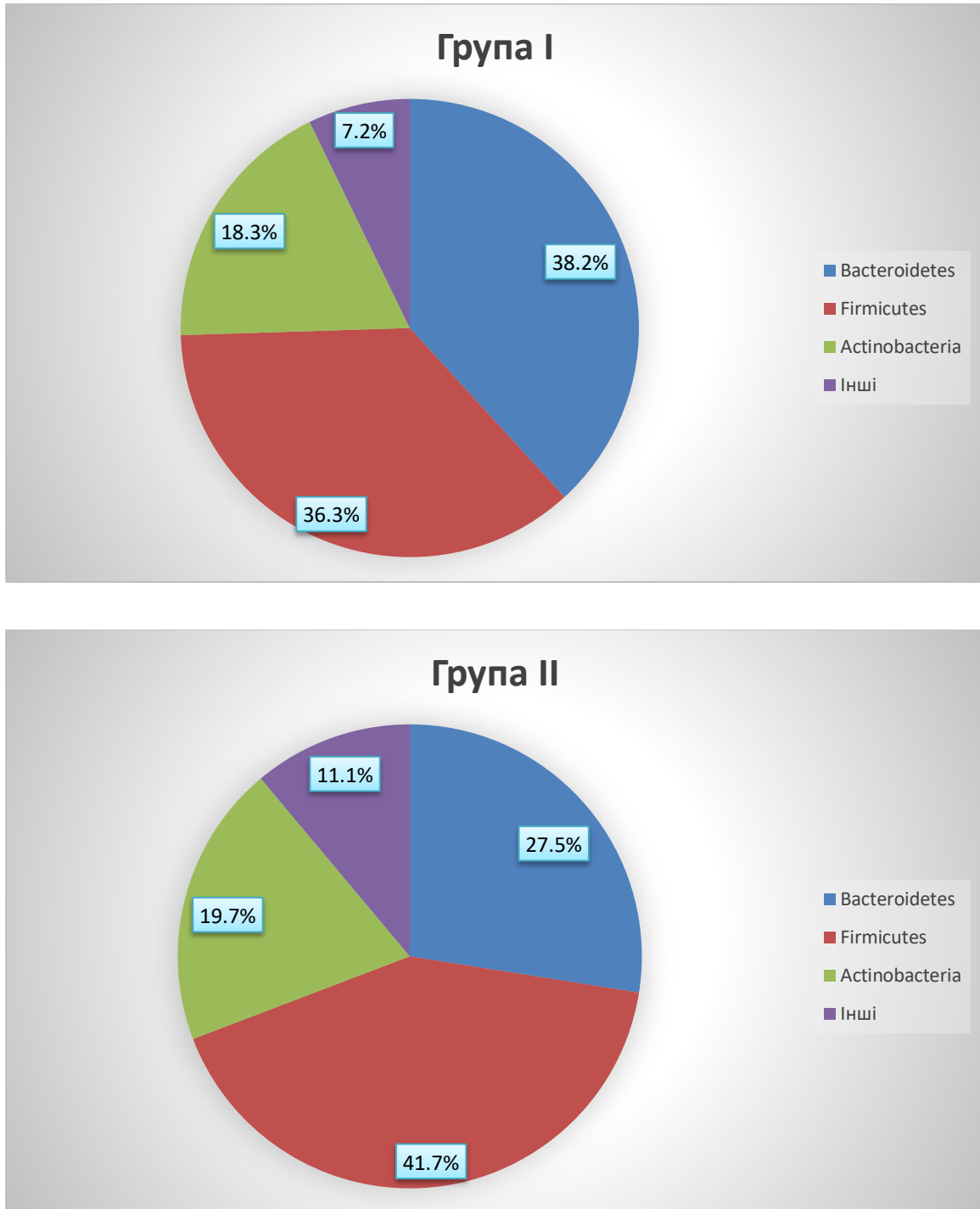


Рис. 5.3 Зміни кишкового мікробіому у пацієнтів із ЦД2 з різним рівнем TGF- $\beta_1$

Слід зазначити, що кількість *Actinobacteria* у пацієнтів першої та другої групи була практично однаковою ( $p < 0,8$ ) і не відрізнялася від показників здорових добровольців. При цьому рівень інших представників умовно-патогенної флори у пацієнтів обох груп дещо перевищував нормативні показники, але якщо у хворих на ЦД2 першої групи кількість інших умовно-патогенних бактерій не достовірно



перевищувала норму, то у пацієнтів другої групи рівень цієї флори перевищував норму майже в 2 рази та достовірно перевищував показники першої групи (11,1% та 7,2% відповідно ( $p < 0,05$ ), при нормі 5,5%).

Отже, підвищення TGF- $\beta_1$  істотно впливає на зміни кишкового мікробіому у хворих на ЦД2 і має прямий виражений кореляційний зв'язок із змінами *Firmicutes*, тоді як з кількістю *Bacteroidetes* виявлено зворотну кореляційну залежність.

На тлі стимуляції фіброгенезу за рахунок підвищення TGF- $\beta_1$  з елементами гіпоксії СОТК, яка може посилюватися за рахунок мікрозапалення у слизовій оболонці кишечника, у хворих на ЦД2 виникає необхідність ремоделювання мікросудинного капілярного русла з відновленням та компенсацією надходження кисню до тканин кишечника. У цьому процесі важливу роль відіграють молекулярні регуляторні механізми, що стимулюють формування нових кровоносних судин. Одним з таких механізмів є активація синтезу ендотеліального фактору росту судин (VEGF). Нами проаналізовано особливості змін кишкового мікробіому у хворих на ЦД2 з різним рівнем підвищення VEGF (рис. 5.4). Для цього всі пацієнти були поділені на дві групи за ступенем підвищення VEGF.

Для більш ретельного аналізу впливу підвищення VEGF на зміни кишкового мікробіому до групи аналізу не увійшли пацієнти з діабетичною ретинопатією (ДР) із тяжким перебігом, оскільки при проліферативній ДР (важка ДР) рівень VEGF значно зростає. Серед обстежених було 13 (11,1%) із проліферативною ДР, рівень VEGF у цієї групи пацієнтів склав  $210,37 \pm 19,72$  пг/мл при нормі  $76,46 \pm 7,54$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Слід зазначити, що частота ДР у групах з ДЕКП і ЦД2 та ЦД2 без ураження кишечника практично не відрізнялася (7 (9,7%) та 6 (13,3%) відповідно ( $p < 0,5$ )).

До групи 3 увійшли пацієнти з ЦД2 з незначним підвищенням VEGF, у яких його рівень у плазмі крові був у межах норми або недостовірно перевищував нормативні показники. Цю групу склали 54 (51,9%) пацієнта зі 104, з яких 31 (57,7%) хворий мав ЦД2 без уражень кишечника, а 23 (42,3%) – ДЕКП та ЦД2. Рівень VEGF у цих пацієнтів становить  $95,81 \pm 9,07$  пг/мл.

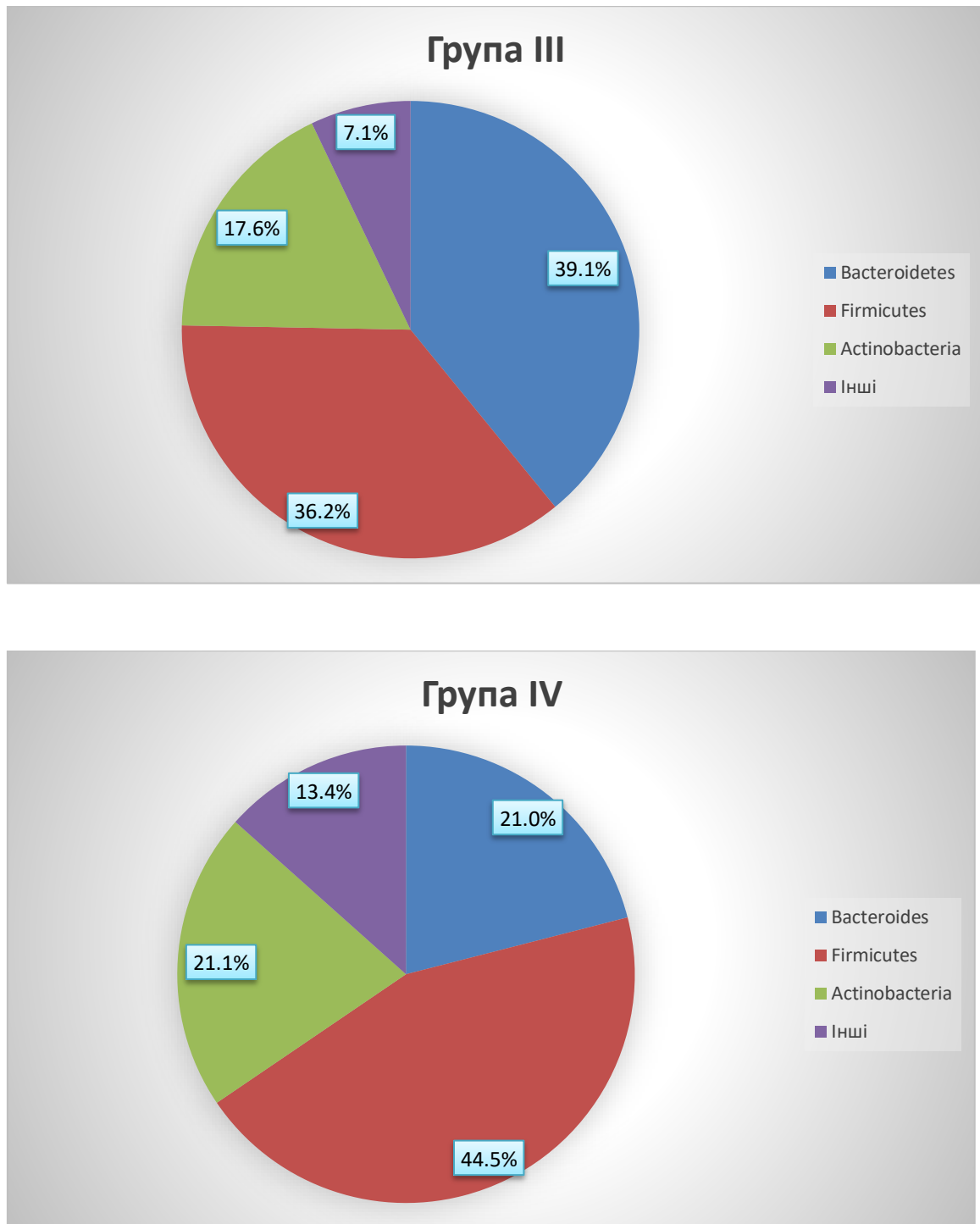


Рисунок 5.4 Зміни кишкового мікробіому у пацієнтів із ЦД2 з різним рівнем VEGF

До групи 4 входили 50 (48,1%) із 104 хворих на ЦД2 зі значним підйомом рівня VEGF, показник якого у цієї групи пацієнтів становив  $126,39 \pm 12,13$  пг/мл. Серед цих хворих домінували пацієнти з ДЕКП та ЦД2 – 42 (84,0%) та лише 8 (16,0%) пацієнтів мали ЦД2 без ураження кишечника.

Як впливає з наведеного малюнка, склад кишкової мікробіоти у пацієнтів третьої групи без підвищення VEGF практично не відрізнявся від норми, тоді як у пацієнтів групи 4 виявлено виражені зміни кишкового мікробіому. Кількість *Bacteroidetes* у цих пацієнтів була більш ніж у 2 рази нижчою за норму і достовірно нижчою, ніж у пацієнтів без підвищення VEGF (21,0% та 39,1% відповідно ( $p < 0,01$ )). Слід зазначити, що рівень *Bacteroidetes* у пацієнтів з підвищенням VEGF був нижчим, ніж загалом за групою хворих на ЦД2, що може свідчити про розвиток важкого дисбіозу у цих пацієнтів (21,0% та 30,4% відповідно ( $p < 0,05$ )). Кількість *Firmicutes* у хворих на тлі підвищення VEGF суттєво зростала, достовірно перевищуючи показники здорових добровольців та хворих групи 3 ( $p < 0,05$ ). При цьому достовірно підвищувалася кількість *Actinobacteria* (21,1% та 17,0% відповідно ( $p < 0,05$ )), рівень яких у пацієнтів ЦД2 інших підгруп, хоч і підвищувався, але достовірно не відрізнявся від норми. При цьому особливий інтерес становить значне зростання інших представників бактеріальної умовно-патогенної флори, рівень яких на тлі зростання VEGF збільшувався до 13,4%, що у 2,4 рази перевищувало норму ( $p < 0,01$ ). Можливо, таке підвищення пов'язано з тим, що до цієї групи бактерій входили переважно анаероби, кількість яких на тлі відносного дефіциту кисню та мікрозапалення значно зростала. Цікаво, що на тлі підвищення VEGF, пов'язаного з діабетичною проліферативною ретинопатією, зміни мікробіома були не такими вираженими і більшою мірою залежали від наявності ураження кишечника, ніж від рівня VEGF. Рівень *Bacteroidetes* у цих хворих був достовірно нижчим, а *Firmicutes* достовірно вищим у 7 пацієнтів ДР з ДЕКП та ЦД2 порівняно з 6 пацієнтами з цукровим діабетом ДР без уражень кишечника (*Bacteroidetes* 27,2% та 34,9% відповідно ( $p < 0,05$ ); *Firmicutes* 41,9% і 37,3% ( $p < 0,05$ )). Кількість *Actinobacteria* та інших представників умовно-патогенної флори у пацієнтів із ДР з та без ДЕКП достовірно не відрізнялася.

При проведенні кореляційного аналізу зв'язку підвищення VEGF зі зниженням *Bacteroidetes* виявлено досить виражену непряму кореляцію, проте лише у разі виключення пацієнтів із проліферативною ДР  $r = 0,67$ . При оцінці

кореляції між рівнем VEGF та підвищенням кількості *Firmicutes* встановлено пряму кореляційну залежність  $r=0,64$ .

Отже, підвищення VEGF у хворих на ДЕКП та ЦД2 може бути пов'язане з відносною гіпоксією тканин кишечника, яка посилюється на тлі порушень кишкового мікробіому та розвитку мікрозапалення. Зростання рівня VEGF у пацієнтів із ЦД2 поєднується з формуванням важкого дисбіозу, вираженим зниженням *Bacteroidetes* та підвищенням *Firmicutes* і *Actinobacteria*, а також зростання кількості анаеробної умовно-патогенної флори.

Враховуючи виражений вплив рівнів TGF- $\beta_1$  та VEGF на зміни *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, нами проаналізовано кількісні характеристики співвідношення *F/B* у різних групах хворих на ЦД2 (рис. 5.5).

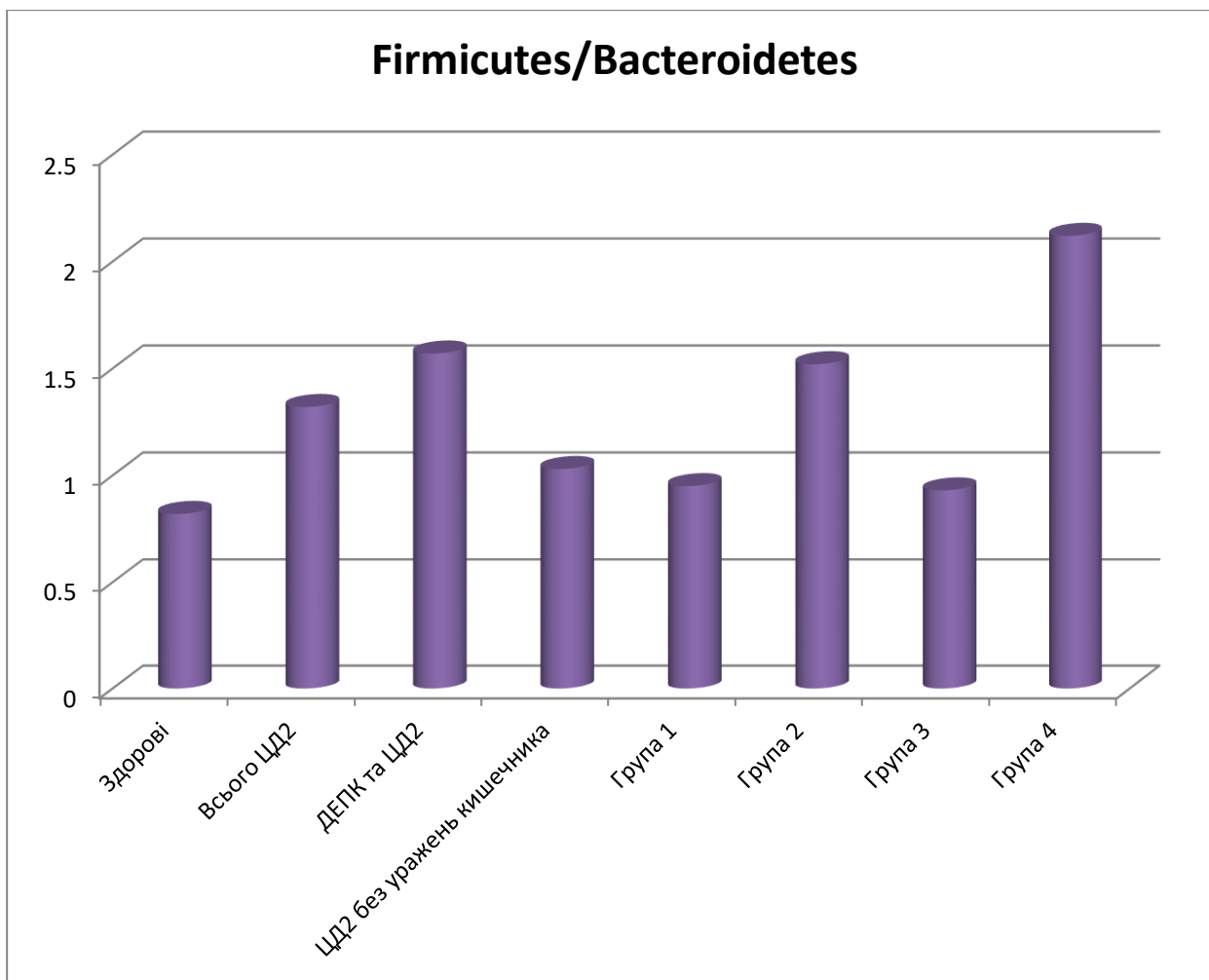


Рис. 5.5 Співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у різних підгрупах хворих на ЦД2

Як впливає з наведеного малюнка, співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у хворих з незначним підвищенням як TGF- $\beta_1$ , так і VEGF достовірно від норми не відрізнялося, тоді як співвідношення *F/B* у пацієнтів другої групи з вираженим підвищенням TGF- $\beta_1$  було достовірно вищим норми та показників хворих першої групи (0,95 та 1,52 відповідно ( $p < 0,05$ )). Слід зазначити, що зміни *F/B* у пацієнтів другої групи були значно вищими, ніж у хворих на ЦД2 без ураження кишечника, що може свідчити про патогенетичну роль підвищення TGF- $\beta_1$  у розвитку товстокишкового дисбіозу у хворих на ЦД2 і, як наслідок, діабетичної ентероколопатії.

Співвідношення *F/B* у хворих зі значним підвищенням VEGF було максимальним і достовірно перевищувало не тільки норму та показники пацієнтів третьої групи, але й у 1,6 рази перевищувало показники хворих на ЦД2 в цілому по групі. Слід зазначити, що співвідношення *F/B* у пацієнтів з високим рівнем VEGF було достовірно вищим, ніж у групі хворих на ДЕКП і ЦД2 (2,12 та 1,57 відповідно ( $p < 0,05$ )). Крім цього, у хворих з підвищенням VEGF коефіцієнт *F/B* був достовірно вищим, ніж у пацієнтів групи 2 з підвищенням TGF- $\beta_1$  (2,12 та 1,52 відповідно ( $p < 0,05$ )).

На тлі підвищення TGF- $\beta_1$ , VEGF та змін основних бактеріальних груп товстокишкового мікробіому може модифікуватися метаболічна активність флори, насамперед за рахунок модуляції синтезу коротколанцюгових жирних кислот, зокрема бутирату. Оцінка рівня *Faecalibacterium prausnitzii* у цих пацієнтів може відображати порушення метаболічних властивостей кишкового мікробіому та зв'язок таких змін із підвищенням TGF- $\beta_1$  та VEGF (рис.5.6).

Як впливає з наведеного малюнка, рівень *Faecalibacterium prausnitzii* у хворих із різними показниками TGF- $\beta_1$  та VEGF дещо відрізнявся. Якщо у пацієнтів з мінімальним підйомом TGF- $\beta_1$  і VEGF у плазмі крові кількість представників бутират-продукуючої флори достовірно не відрізнялася від показників здорових, то при значному підвищенні TGF- $\beta_1$  відзначалося достовірне зниження *Faecalibacterium prausnitzii* порівняно з нормою та хворими першої групи (5,1% та 3,3% відповідно ( $p < 0,05$ )).

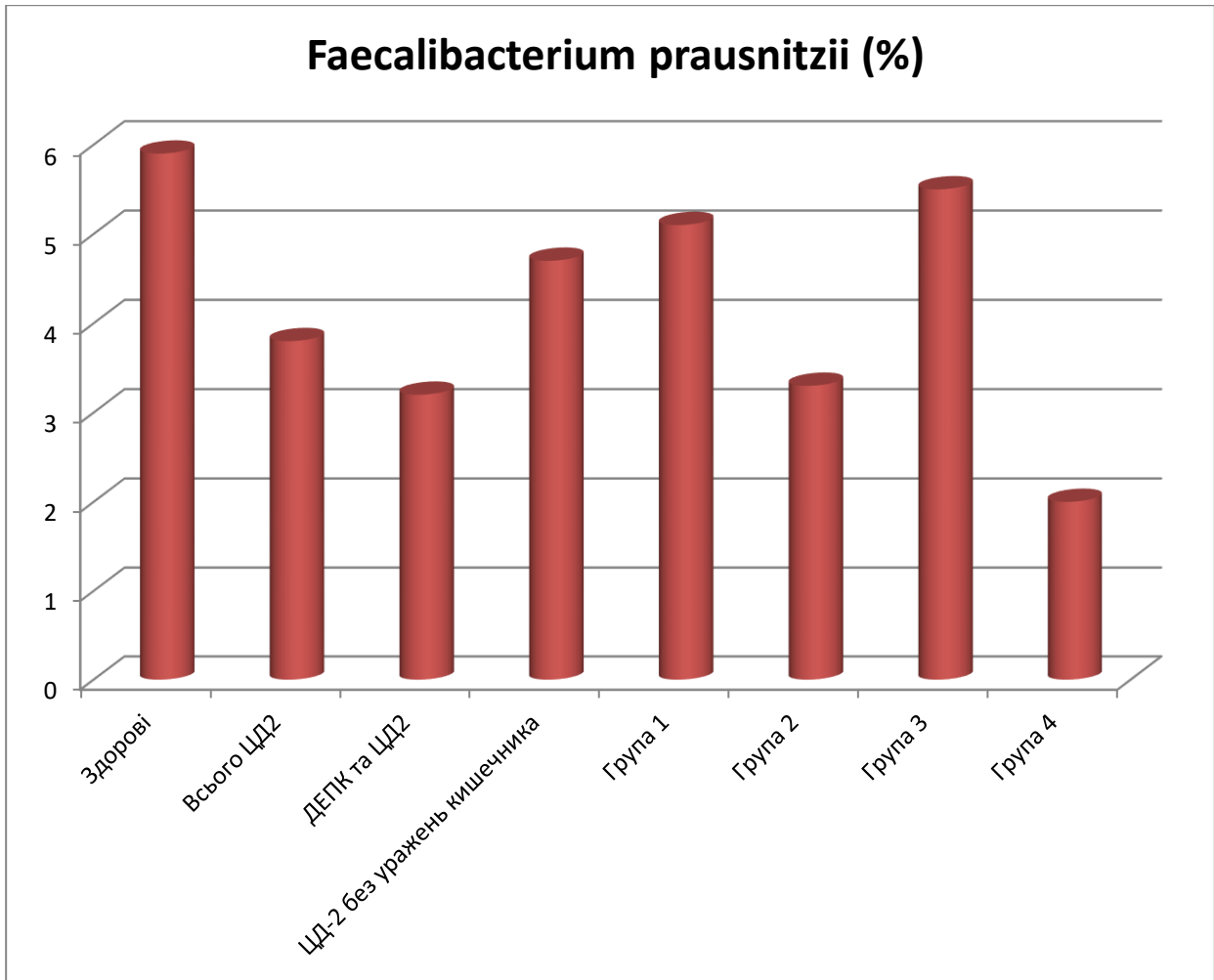


Рис. 5.6 Рівень *Faecalibacterium prausnitzii* у різних підгрупах хворих на ЦД2

Показники *Faecalibacterium prausnitzii* у другій групі були аналогічними з даними пацієнтів з ДЕПК та ЦД2 та були достовірно меншими, ніж кількість цих бактерій у хворих на ЦД2 без ураження кишечника ( $p < 0,05$ ). Ці зміни можуть свідчити не лише про кількісні порушення кишкового мікробіому на тлі підвищення  $TGF-\beta_1$  у хворих на ЦД2, але й про модифікацію метаболічної активності флори, що призводить до дестабілізації слизового бар'єру кишечника та розвитку ДЕПК.

На тлі підвищення рівня VEGF кількість *Faecalibacterium prausnitzii* була достовірно знижена. Рівень бутират-продукуючих бактерій у групі 4 був майже в 3 рази нижче за норму і в 2,75 рази нижче, ніж у хворих з нормальним VEGF у плазмі крові ( $p < 0,001$ ). Крім цього, число *Faecalibacterium prausnitzii* на тлі підвищення

рівня VEGF було достовірно нижчим, ніж у групі пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, що свідчить про розвиток тяжкого дисбіозу з нестачею продукції бутирату.

Такий характер змін, можливо, свідчить про стадійність процесу розвитку ДЕКП при ЦД2, коли на ранньому етапі патогенетично значущими змінами є компенсаторне імуномодулююче підвищення рівня TGF- $\beta_1$  як переважно регуляторного цитокіну з протизапальним ефектом. Клінічно ці зміни поєднуються частіше із запорами і корелюють з помірно вираженими порушеннями кишкового мікробіому з помірним зниженням бутират-продукуючої флори та модифікацією її метаболічної активності. У той же час висока концентрація TGF- $\beta_1$  сприяє прогресуванню ДЕКП і стимулює фіброгенез, що у свою чергу посилює кисневе голодування, що посилюється за рахунок мікрозапалення в слизовій оболонці кишечника на тлі погіршення дисбалансу мікробіоти. Це призводить до дестабілізації слизового бар'єру кишечника, підвищення його проникності, у тому числі за рахунок зміни щільних контактів, енергодефіциту кишкового епітелію. Для компенсації таких змін стимулюється формування нових ділянок судинного мікроциркуляторного русла, зокрема за рахунок підвищення синтезу VEGF. Ці зміни поєднуються з вираженим дисбіозом, порушенням метаболічної активності кишкового мікробіому, дефіцитом бутират-продукуючих бактерій та тенденцією до формування анаеробних мікробіотичних змін, що клінічно проявляється діареєю.

Отже, активація цитокінового каскаду з підвищенням TGF- $\beta_1$  і VEGF істотно впливала на зміни кишкового мікробіому у хворих на ЦД2. На тлі зростання TGF- $\beta_1$  та VEGF у плазмі крові збільшувалася кількість *Firmicutes* та знижувався рівень *Bacteroidetes*, що мало виражений кореляційний зв'язок та призводило до підвищення співвідношення F/B. На цьому фоні відзначалася модифікація метаболічної активності кишкового мікробіому зі зниженням бутират-продукуючої флори – *Faecalibacterium prausnitzii*. При цьому більш виражені зміни кишкового мікробіому виявлені у пацієнтів на тлі зростання VEGF. У цих хворих відзначені тенденції до розвитку тяжких порушень мікробіому зі збільшенням не тільки *Firmicutes*, але й *Actinobacteria*, а також представників іншої умовно-патогенної

флори при зниженні *Bacteroidetes*, більш ніж у 2 рази порівняно з нормою, та дефіцит *Faecalibacterium prausnitzii*.

Таким чином, у хворих на ЦД2 виявлено зміни кишкового мікробіому. Більше, ніж у половини пацієнтів з ЦД2 (53,8%) діагностовано СНБР, який найчастіше зустрічався у хворих на ДЕКП та ЦД2 (72,2%), при цьому його інтенсивність перевищувала норму майже в 2 рази. У пацієнтів із ЦД2 без уражень кишечника СНБР зустрічався у 24,4% випадків. Частота СНБР корелювала з тривалістю ЦД2, збільшуючись зі зростанням стажу захворювання і зростала у пацієнтів з декомпенсованим вуглеводним обміном при ЦД2.

При ЦД2 відзначалося порушення кількості кишкової флори зі зниженням рівня *Bacteroidetes* та збільшенням кількості *Firmicutes*, збільшенням співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*. На тлі цього відзначалося зростання числа умовно-патогенної флори та зменшення кількості *Faecalibacterium prausnitzii*. Виражені зміни кишкового мікробіому виявлялися у хворих на ДЕКП та ЦД2, що може свідчити про важливу роль дисбіозу у розвитку уражень кишечника при ЦД2.

У пацієнтів із ЦД2 вираженість змін кишкового мікробіому залежала від ступеня компенсації захворювання. У міру наростання декомпенсації цукрового діабету типу 2 відзначається зниження кількості *Bacteroidetes* і збільшення числа *Firmicutes* з підвищенням співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, яке може бути додатковим маркером не тільки при діагностиці ДЕКП, але і відображати ступінь декомпенсації ЦД2. Найбільш значні дисбіотичні порушення спостерігалися у хворих на ДЕКП та ЦД2, особливо у стадії декомпенсації. Рівень *Faecalibacterium prausnitzii* знижується у міру наростання декомпенсації ЦД2 у всіх групах хворих. Найнижчою кількістю бутират-продукуючої флори була у пацієнтів ДЕКП та ЦД2, у яких навіть при компенсованому перебігу цукрового діабету число *Faecalibacterium prausnitzii* було достовірно нижчим за норму.

Підвищенням рівнів TGF- $\beta_1$  та VEGF корелювало із змінами кишкового мікробіому у хворих на ЦД2. На тлі зростання TGF- $\beta_1$  і VEGF у плазмі крові збільшувалася кількість *Firmicutes* при зниженні *Bacteroidetes* та *Faecalibacterium prausnitzii*. Більше виражені зміни кишкового мікробіому виявлено у пацієнтів на



тлі підвищення рівня VEGF. У цих хворих відзначені тенденції до розвитку тяжких порушень мікробіому зі збільшенням не тільки *Firmicutes*, а й *Actinobacteria*, а також представників іншої умовно-патогенної флори у поєднанні зі зниженням *Bacteroidetes* більш ніж у 2 рази порівняно з нормою та відносним дефіцитом *Faecalibacterium prausnitzii*.

## РОЗДІЛ 6. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМИ КИШЕЧНИКА ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Всі хворі на ЦД2, які перебували під наглядом отримували індивідуалізовану терапію, згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Цукровий діабет 2 типу", розроблений на основі адаптованої клінічної настанови "Цукровий діабет 2 типу". [77] Лікування включало досягнення максимального зниження ризику розвитку ускладнень ЦД2 за рахунок підтримання цільового рівня показників глюкози крові та HbA1c. Терапевтична тактика будувалася на використанні немедикаментозного та медикаментозного лікування у поєднанні з мінімізацією факторів ризику та профілактики розвитку ускладнень, а також терапії супутньої патології. Немедикаментозна терапія включала рекомендації щодо модифікації способу життя, розширення фізичної активності, корекції харчування та зниження маси тіла. Водночас усі пацієнти приймали цукрознижуючу терапію. Базовим препаратом був метформін, як найбільш вивчений з точки зору ефективності та безпеки. Всі обстежені хворі отримували метформін у складі комплексного лікування. Як монотерапію його призначали пацієнтам з легким та середньоважким перебігом ЦД2 у стадії компенсації. Хворим з ЦД2 з середньо-важким та важким перебігом, в стадії субкомпенсації або декомпенсації метформін комбінували з призначенням інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) (вілдагліптин, ситагліптин, саксагліптин). Таку комбінацію переважно призначали пацієнтам з надлишком маси тіла або ожирінням, особам похилого віку з високим ризиком гіпоглікемій. Препарати, що є агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 АрГПП-1 (ексенатид, ліраглутид) у обстежених хворих не використовували, враховуючи їх протипокази у використанні при запальних захворюваннях кишечника та патогенетичну роль запалення у пацієнтів з ЦД2 та ДЕКП. У хворих в стадії декомпенсації та у пацієнтів, в яких не було досягнуто контролю глікемічного профілю (HbA1c > 7%) на комбінованій терапії пероральній цукрознижуючій терапії застосовували інсулінотерапію. Інсулінотерапія

призначалась ендокринологом та проводилась на фоні продовження комбінованої пероральної терапії цукрознижуючими препаратами.

Враховуючи, що один з домінуючих патогенетичних чинників ураження кишечника у пацієнтів із ЦД2 та ДЕКП є порушення кишкового мікробіому, у комплексній терапії такої патології можуть бути застосовані препарати для корекції дисбіозу.

30 пацієнтам із ЦД2 та ДЕКП на додаток до цукрознижуючої терапії призначали препарат рифаксимін (Альфа-нормікс) для корекції дисбіозу у дозі 1200 мг/добу протягом 10 днів. Застосування рифаксиміну може розглядатися як сучасний, перспективний метод корекції порушень кишкового мікробіому. Слід враховувати, що рифаксимін є ефективним щодо лікування як анаеробного так і аеробного дисбіозу, при цьому його системна абсорбція після прийому per os незначна і складає <0,4%. [120] Препарат має велику доказову базу у тому числі і в українських дослідженнях та входить до світових та вітчизняних клінічних рекомендацій щодо лікування функціональних та запальних захворювань кишечника. А також є можливість використання повторних курсів рифаксиміну, що в край важливе при хронічному перебігу захворювання. При СПК без закрєпів рекомендується 14-денний курс застосування рифаксиміну (1200 мг/добу), а в хворих у яких лікування рифаксиміном було ефективним при виникненні рецидиву рекомендується повторне його застосування. [121] 42 пацієнта з ДЕКП та ЦД2 отримували тільки базисну цукрознижуючу терапію та були контрольною групою.

Слід зазначити, що у пацієнтів із ДЕПК та ЦД2 та хворих ЦД2 без уражень кишечника ефективність базисної цукрознижуючої терапії достовірно не відрізнялась. При цьому період досягнення цільового глікемічного профілю у хворих на ДЕКП та ЦД2 на тлі базисної цукрознижуючої терапії був більш тривалим, ніж у пацієнтів з ЦД2 без уражень кишечника. Крім цього слід зазначити, що у хворих із ДЕКП та ЦД2 дещо частіше виникала необхідність використання комбінації кількох гіпоглікемічних препаратів. Можливо, це було пов'язано з тим, що серед пацієнтів на ДЕКП та ЦД2 частіше зустрічалися пацієнти з суб- та декомпенсованим перебігом цукрового діабету другого типу. Ефективність

лікування у хворих оцінювали через 2, 4, 8, 12 та 24 тижні за кількістю пацієнтів, які відповіли на терапію.

Для оцінки ефективності лікування в підгрупах ДЕКП та ЦД2 були застосовані додаткові клінічні методики. За основу були взяті дані по оцінці ефективності терапії пацієнтів з функціональними захворюваннями кишечника, схвалені FDA США. Для пацієнтів ДЕКП з діареєю ефективне лікування визначалося як зменшення кількості випадків абдомінального болю більш ніж на 30% за тиждень і більше, ніж на 50% зменшення кількості днів за тиждень, в які, відмічались рідкі випорожнення (консистенція випорожнень типу 6 або 7 відповідно до Бристольської шкали). [122]

Для пацієнтів ДЕКП із закрепамми розглядалися аналогічні характеристики зменшення больового синдрому і зменшення на 50% кількості днів в тиждень, коли характер випорожнень не мав 1-2 підтипи по Бристольській шкалі. У пацієнтів з ДЕКП в яких був абдомінальний дискомфорт без больового синдрому як основний показник ефективності терапії, розглядалась нормалізація випорожнень. Ефективність лікування оцінювали також по динаміці загального самопочуття, нормалізації консистенції випорожнень, зменшення абдомінального дискомфорту.

На тлі підібраної цукрознижуючої терапії стан пацієнтів покращувався. В той же час, у пацієнтів ДЕКП та ЦД2, які приймали рифаксимін, та контрольної групи через 2 тижні динаміка загального стану дещо відрізнялась (рис. 6.1).

Як впливає з наведеного малюнка, на фоні терапії загальний стан покращувався у більшості пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 в обох групах: 25 (83,3%) пацієнтів на фоні прийому рифаксими́ну та 25 (64,2%) хворих контрольної групи ( $p < 0,05$ ). При цьому динаміка і ступень вираженості поліпшення у групах дещо відрізнялися. Якщо виражене поліпшення загального стану у групі хворих на ДЕКП та ЦД2, які приймали рифаксимін відмічено у 16 (53,3%), то серед пацієнтів контрольної групи, які отримували лише базисну терапію таких хворих було лише 11 (26,1%) ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, помірне поліпшення загального стану відмічено у 9 (30,0%) хворих, які приймали рифаксимін та у 16 (38,1%) пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,15$ ).

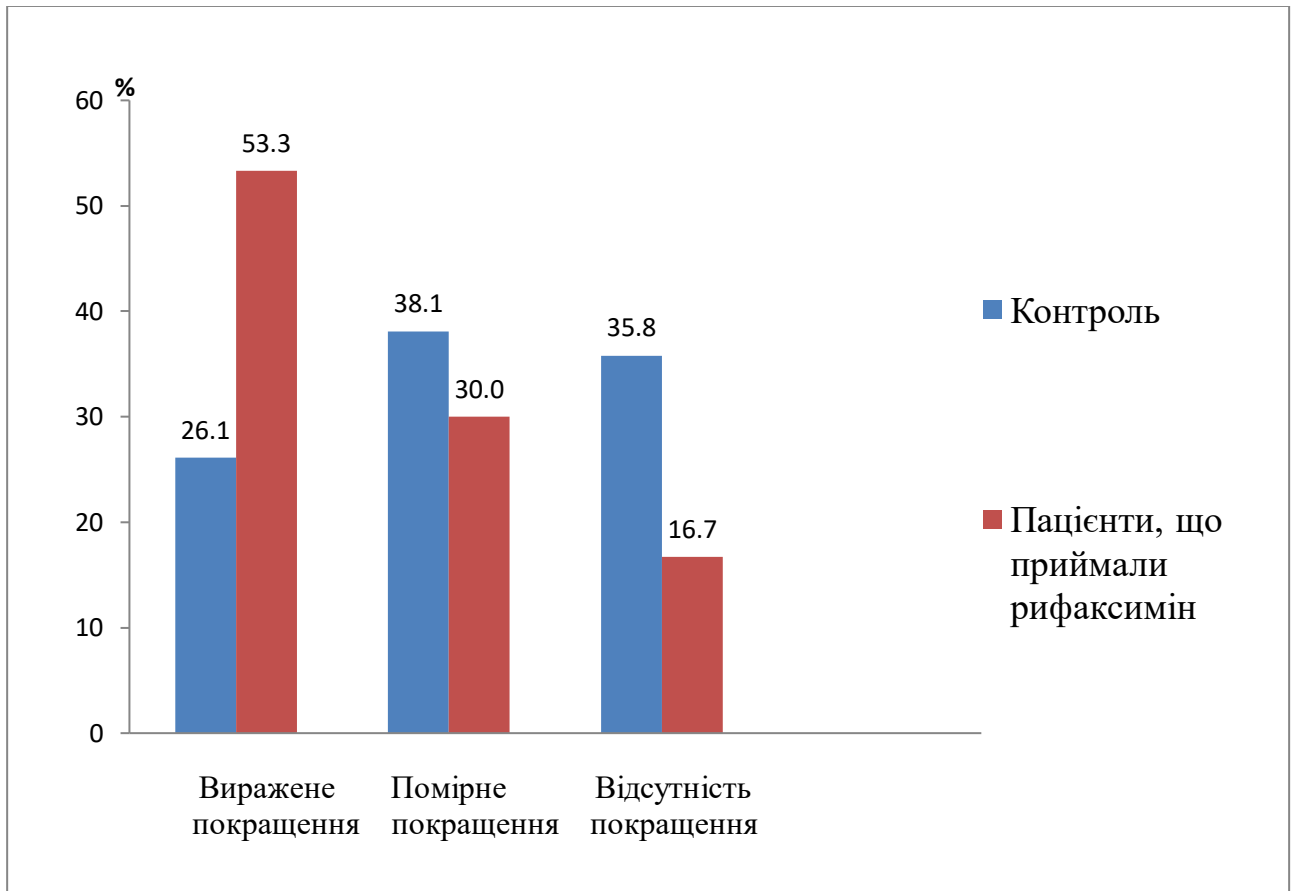


Рисунок 6.1 Динаміка загального стану хворих ДЕКП та ЦД2 на 2 тижні терапії

У той же час, більш ніж у третини пацієнтів контрольної групи, 15 (35,8%) та 5 (16,7%) хворих на ДЕКП та ЦД2, які отримували рифаксимін, не було виявлено поліпшення загального стану через 2 тижні терапії ( $p < 0,05$ ). Можливо, це пов'язано з тим, що не у всіх хворих через 2 тижні терапії було досягнуто цільового профілю глікемії.

Отже, наявність ДЕКП у хворих на ЦД2 багато в чому визначає динаміку загального стану хворих, що впливає на ефективність терапії основного захворювання.

Динаміка змін кишкової симптоматики у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, які приймали різні варіанти терапії, також дещо відрізнялася (рис. 6.2).

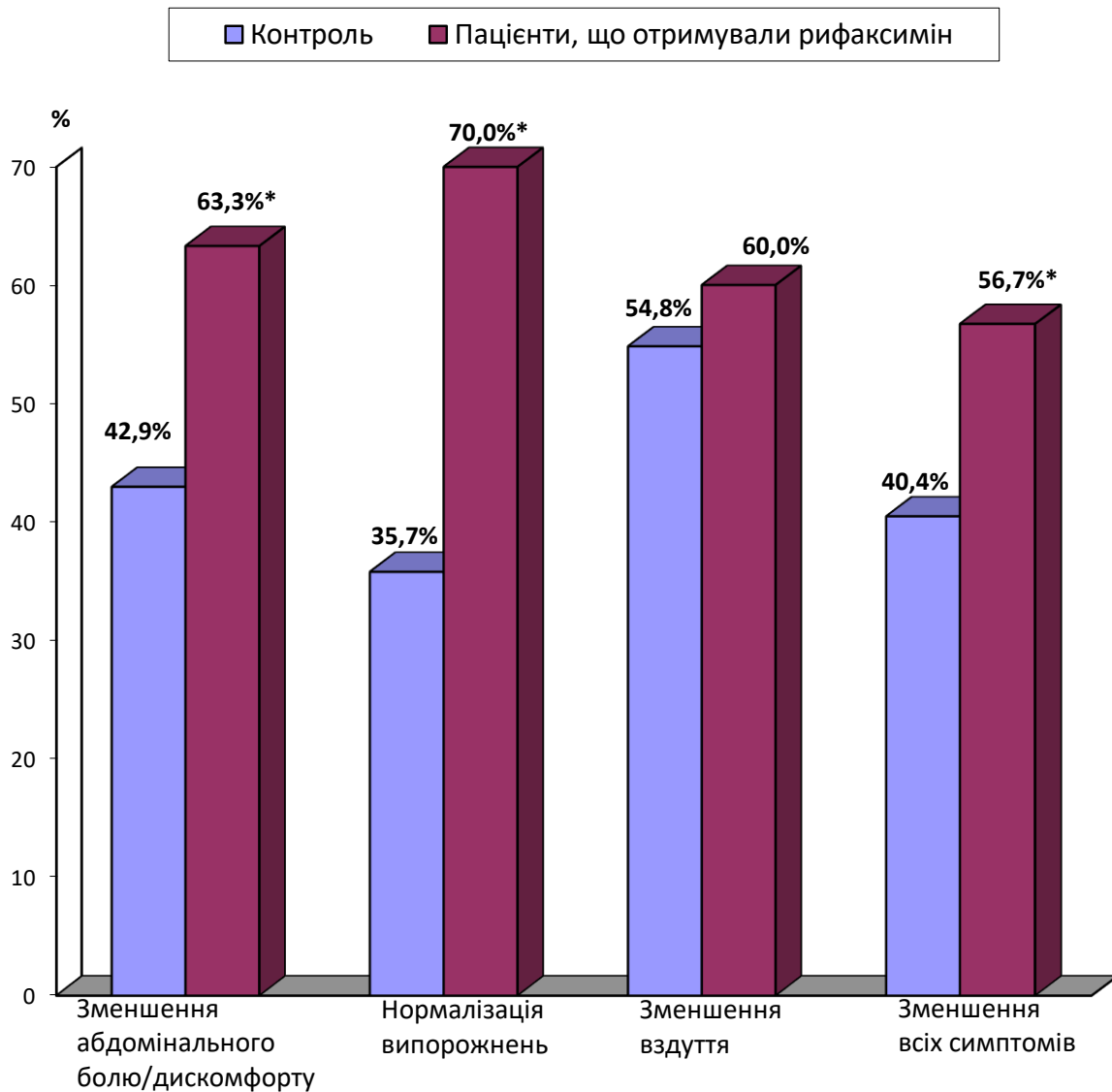


Рис. 6.2 Динаміка окремих симптомів у хворих з ДЕКП та ЦД2 на 2 тижні терапії.

Примітка.\* - достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні груп пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, які отримували різне лікування.

Як впливає з наведеного рисунка, на тлі 2 тижнів терапії у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, які приймали рифаксимін абдомінальний біль та дискомфорт знижувалися у 19 (63,3%) хворих. При цьому у контрольній групі зниження інтенсивності абдомінального больового синдрому та/або дискомфорту виявлено лише у 18 (42,9%) пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Нормалізація випорожнень відзначена у 21 (70,0%) хворого на фоні терапії рифаксиміном та у 15 (35,7%) пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ). При цьому частота виявлення зменшення здуття живота у групах пацієнтів достовірно не відрізнялася (18 (60,0%) та 23 (54,8%) відповідно ( $p < 0,5$ )).

Зниження інтенсивності всіх симптомів ДЕКП виявлялося частіше у хворих, які на додаток до базисної терапії приймали рифаксимін (17 (56,7%)), тоді як у контрольній групі таких пацієнтів було 17 (40,4%) ( $p < 0,05$ ).

Отже, додавання до базисної цукрознижуючої терапії пацієнтам з ДЕКП та ЦД2 рифаксиміну достовірно покращує загальне самопочуття, зменшує інтенсивність абдомінального болю та дискомфорту, сприяє нормалізації випорожнень та призводить до зменшення всіх симптомів ДЕКП.

Цукровий діабет другого типу є хронічним захворюванням та інтенсивність симптомів ДЕКП безпосередньо пов'язана з перебігом ЦД2, хоча і може впливати на особливості протікання хвороби. Тому нами було проаналізовано зміни кишкової симптоматики у динаміці. У пацієнтів через 4 тижні після початку терапії, незважаючи на позитивну динаміку глікемічного профілю, відзначали тенденцію до погіршення абдомінальної симптоматики. Якщо у контрольній групі хворих на ДЕКП та ЦД2 до 4 тижня терапії негативної динаміки абдомінальних кишкових симптомів практично не було, то у пацієнтів, які приймали рифаксимін, відзначено відносне наростання інтенсивності абдомінального болю та дискомфорту, порушень випорожнень та загальних кишкових симптомів, що було розцінено нами як втрата ефекту курсової терапії рифаксиміном. Тому хворим на ДЕКП та ЦД2 цієї групи були проведені повторні 10-денні курси рифаксиміном у тій же дозі на 4 та 8 тижні терапії. На 12-й неділі була оцінена динаміка клінічних симптомів у хворих на ДЕКП та ЦД2 обох груп (рис. 6.3).

Як впливає з наведеного малюнка, на тлі адекватної 12-тижневої цукрознижувальної базисної терапії, абдомінальна симптоматика у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 зменшувалася. Найбільш виражене зниження симптоматики виявлено у хворих після триразового курсового застосування рифаксиміну. Зменшення та зникнення абдомінального болю та/або дискомфорту відзначено у 24 (80,0%) пацієнтів цієї групи, тоді як у хворих контрольної групи подібні зміни виявлено лише у 22 (52,3%) пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Нормалізація випорожнень відзначена у 25 (83,3%) хворих на ДЕКП та ЦД2 після повторних курсів рифаксиміну і лише у 18 (42,9%) пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

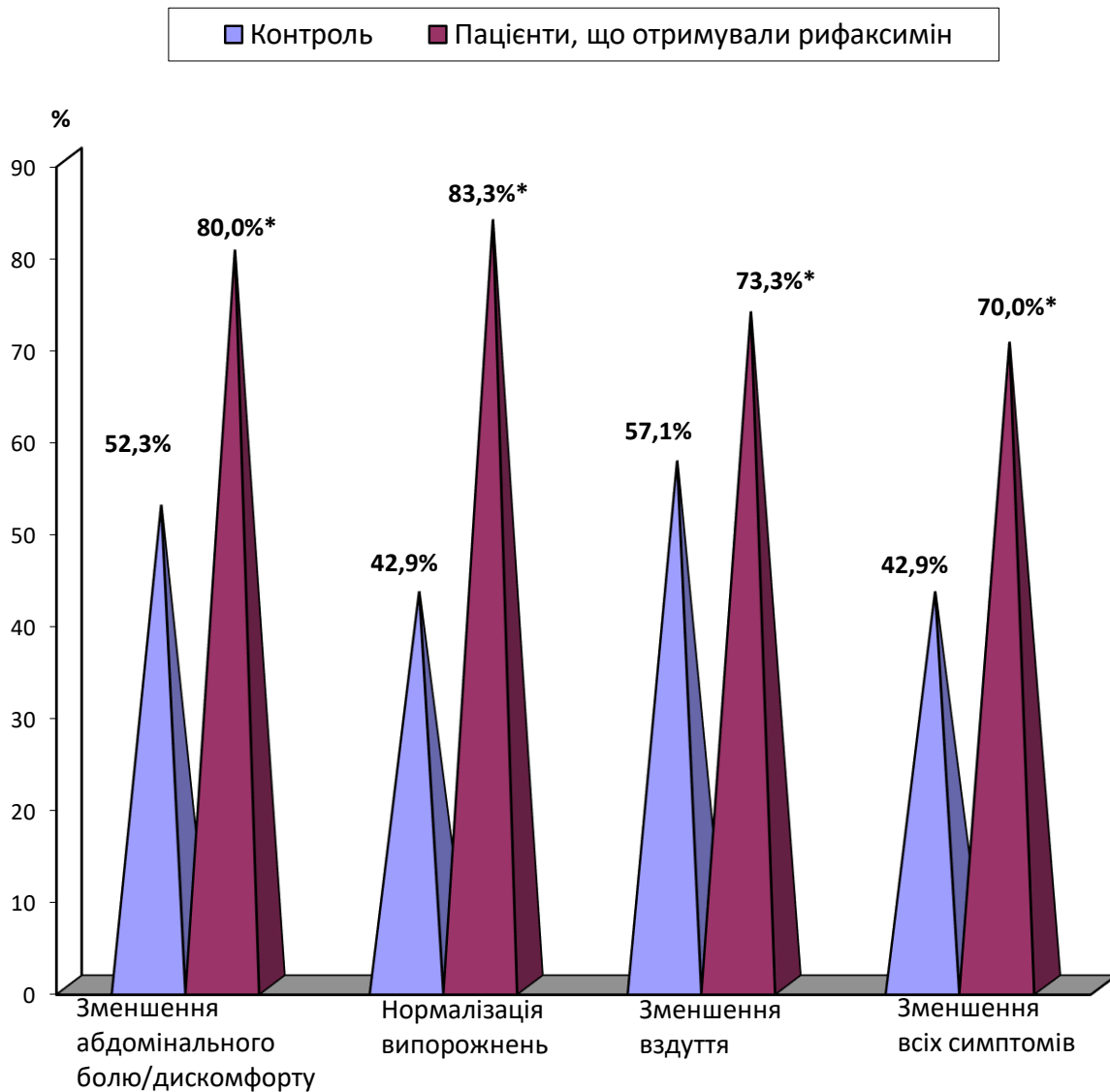


Рис. 6.3. Динаміка окремих симптомів у хворих ДЕКП та ЦД2 на 12 тижні терапії.

Примітка. \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні груп пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, які отримували різне лікування

Зменшення та відсутність здуття живота виявлялось також достовірно частіше у пацієнтів, які приймали рифаксимін (22 (73,3%) та 24(57,1%) відповідно ( $p < 0,05$ )). При цьому зменшення всіх симптомів ДЕКП відзначено у 21 (70,0%) пацієнта, які приймали повторні курси рифаксими́ну та у 18 (42,9%) хворих контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Нами було проаналізовано динаміку клінічних симптомів у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 на тлі базисної терапії, одноразового та повторних курсів рифаксими́ну (рис 6.4).



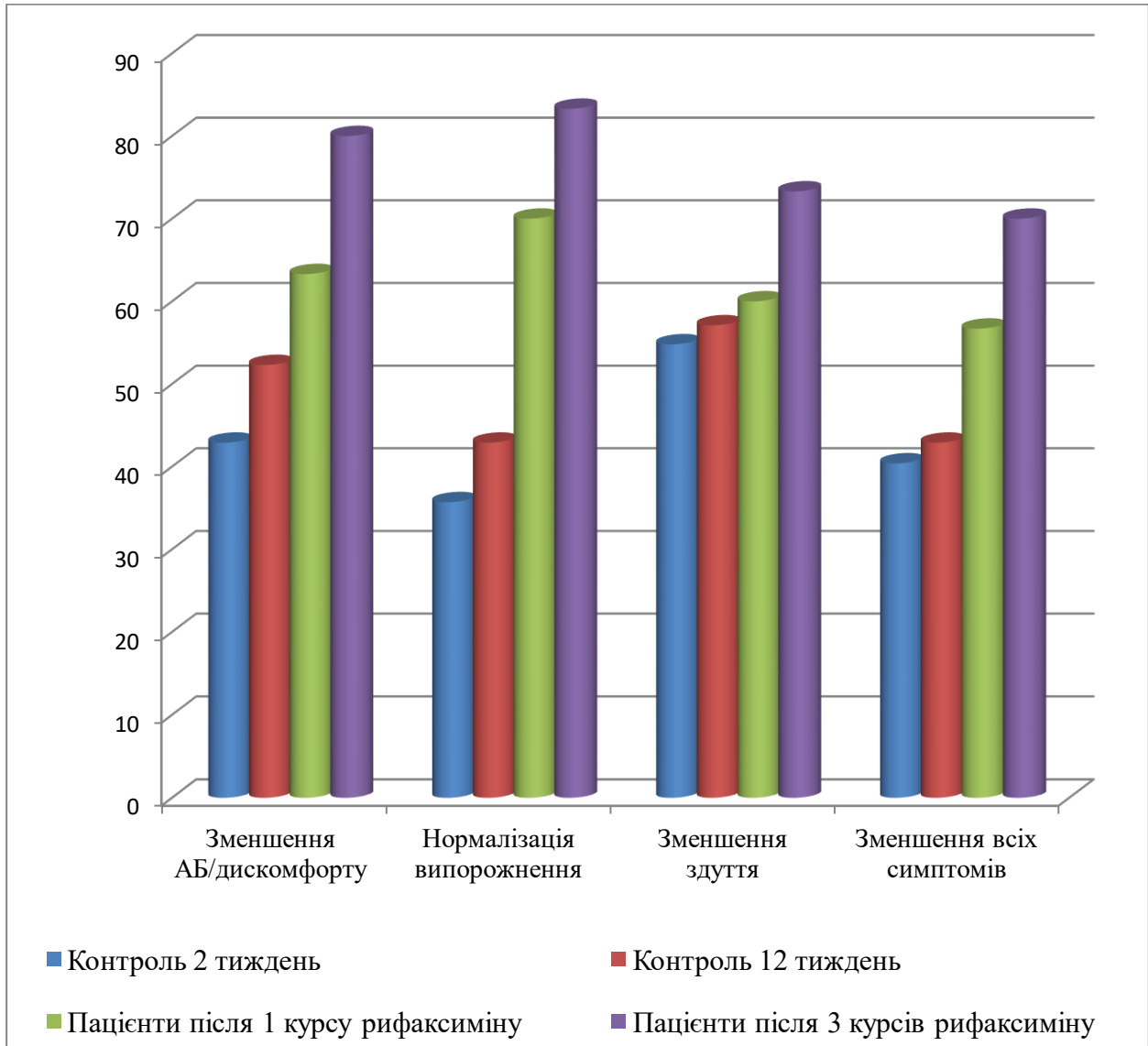


Рис. 6.4. Динаміка симптомів у хворих з ДЕКП та ЦД2 на 2-му та 12-му тижні терапії

Як впливає з наведеного малюнка, повторні курси рифаксими́ну були більш ефективними, ніж його одноразовий 10-денний прийом. У пацієнтів ДЕКП та ЦД2 після 3-х десятиденних курсів рифаксими́ну, які проводили перші 10 днів кожного місяця, зменшення та зникнення абдомінального болю та/або дискомфорту виявлено достовірно частіше, ніж після одноразового 10-денного прийому (24 (80,0 %) та 19 (63,3%) відповідно ( $p < 0,05$ )). Також достовірно більша кількість пацієнтів відзначали нормалізацію випорожнень, зменшення або відсутність здуття живота та зменшення всіх симптомів ДЕКП ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що у пацієнтів контрольної групи, які приймали лише базисну терапію, також спостерігалися тенденції до зменшення клінічної абдомінальної симптоматики, хоча вони й не були достовірними. Після 12-ти тижнів індивідуалізованої базисної цукрознижуючої терапії більш ніж у половини хворих з ДЕКП та ЦД2, які не отримували рифаксимін, відмічено зменшення абдомінального болю та дискомфорту, зменшення здуття живота. Нормалізація випорожнень та зменшення всіх симптомів ДЕКП у цій групі виявлено у 18 (42,9%) хворих.

При контролі ефективності терапії на 24-му тижні у 4 пацієнтів відзначено негативну клінічну динаміку абдомінальних симптомів. При цьому тільки у одного хворого на ДЕКП та ЦД2 після повторних курсів рифаксими́ну виявлено незначне посилення абдомінального больового синдрому, а у 3 пацієнтів контрольної групи на тлі посилення абдомінального дискомфорту з'явилися порушення випорожнень та здуття.

Таким чином, застосування повторних курсів рифаксими́ну на тлі індивідуалізованої базисної цукрознижувальної терапії у хворих на ДЕКП та ЦД2 було більш ефективним, ніж одноразовий 10-денний курс. Така терапія сприяла зменшенню та зникненню абдомінального болю та дискомфорту, нормалізації випорожнень, зменшенню здуття та всіх симптомів ДЕКП.

Крім оцінки динаміки клінічної симптоматики на 4-му та 12-му тижні у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 були оцінені зміни трансформуючого фактору росту-бета 1 (TGF- $\beta_1$ ) та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) (табл. 6.1).

Як впливає з наведеної таблиці, на фоні лікування у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 відмічено зниження TGF- $\beta_1$  та VEGF у плазмі крові. У той же час найбільш значуща динаміка цих показників виявлена у хворих на ДЕКП та ЦД2, які, крім базисної терапії, приймали рифаксимін. У цих пацієнтів на 4-му тижні лікування відмічено достовірне зниження рівня TGF- $\beta_1$  ( $15,13 \pm 1,22$  нг/мл) порівняно з показниками хворих на ДЕКП та ЦД2 до терапії ( $p < 0,05$ ) та пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ). При цьому у пацієнтів, які приймали лише базисну терапію, рівень TGF- $\beta_1$  також мав тенденцію до зниження, хоча його зміни достовірно не

відрізнялися від показників хворих на ДЕКП та ЦД2 до терапії ( $19,73 \pm 2,11$  нг/мл) ( $p < 0,5$ ).

Таблиця 6.1

**Рівень TGF- $\beta_1$  та VEGF в плазмі у хворих ДЕКП та ЦД2 до і після терапії та здорових добровольців**

Показник	TGF- $\beta_1$ (нг/мл)	VEGF (пг/мл)
Здорові	$8,94 \pm 0,83$	$76,46 \pm 7,54$
ДЕКП та ЦД2 до терапії	$21,94 \pm 1,91$	$132,54 \pm 9,67$
ДЕКП та ЦД2 на 4-й тиждень терапії рифаксиміном	$15,13 \pm 1,22^* \bullet \blacksquare$	$108,12 \pm 9,71^* \bullet$
ДЕКП та ЦД2 на 4-й тиждень терапії (контроль)	$19,73 \pm 2,11^*$	$119,02 \pm 10,18^*$
ДЕКП та ЦД2 на 12-й тиждень терапії рифаксиміном	$11,03 \pm 1,19 \bullet \blacksquare$	$88,12 \pm 8,77 \bullet \blacksquare$
ДЕКП та ЦД2 на 12-й тиждень терапії (контроль)	$17,23 \pm 1,74^*$	$102,46 \pm 9,54^* \bullet$

Примітки:

1. \*- достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із групою здорових осіб;
2.  $\bullet$ - достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із групою хворих ДЕКП та ЦД2 до терапії;
3.  $\blacksquare$ - достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні між групами хворих ДЕКП та ЦД2.

На 12-му тижні лікування позитивні тенденції зниження рівня TGF- $\beta_1$  зберігалися в обох групах, при цьому після повторних курсів рифаксиміну у хворих на ДЕКП та ЦД2 TGF- $\beta_1$  достовірно від норми не відрізнявся ( $11,03 \pm 1,19$  нг/мл при нормі  $8,94 \pm 0,83$  нг/мл) ( $p < 1,0$ ), але був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Тоді як у пацієнтів ДЕКП та ЦД2, які приймали тільки базисну цукрознижуючу терапію, незважаючи на достовірне зниження рівня TGF-

$\beta_1$  порівняно з хворими на ДЕКП та ЦД2 до лікування його показники залишалися в 2 рази вищими за нормативні значення ( $17,23 \pm 1,74$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ).

На фоні лікування показники VEGF у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 також знижувалися в обох групах. До 4-го тижня терапії рівень VEGF у хворих, які на додаток до базисного лікування приймали рифаксимін, був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 до терапії ( $108,12 \pm 9,71$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ) та недостовірно нижче, ніж у пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,1$ ). На 12-му тижні лікування у пацієнтів, які отримували повторні курси рифаксими́ну, відмічено більш виражене зниження VEGF, ніж у хворих контрольної групи. При цьому, якщо у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 на тлі повторних курсів рифаксими́ну рівень VEGF мав тенденцію до нормалізації, то у пацієнтів контрольної групи, хоча й знижувався, але залишався достовірно вищим за норму ( $88,12 \pm 8,77$  пг/мл і  $102,46 \pm 9,54$  пг/мл відповідно) ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у хворих на ДЕКП та ЦД2 на фоні терапії відзначалася тенденція до зниження рівнів TGF- $\beta_1$  та VEGF, яка була більш вираженою у хворих, які приймали повторні курси рифаксими́ну, що може свідчити про мінімізацію запальних змін у кишечнику на фоні лікування та тенденції до нормалізації мікроциркуляції.

Для оцінки ендоскопічних та морфологічних змін слизової оболонки товстого кишечника пацієнтам на 12-му тижні терапії було проведено колоноскопію з біопсією. Повторне ендоскопічне дослідження товстої кишки проводилося у 42 пацієнтів ДЕКП та ЦД2, у яких до лікування виявлено ендоскопічні зміни слизової оболонки товстого кишечника.

З них 21 пацієнт крім базисної терапії приймав повторні курси рифаксими́ну та 21 хворий, приймав лише цукрознижуючі препарати. Динаміка ендоскопічних показників цих пацієнтів представле на рисунку 6.5.

Як впливає з наведеного рисунка, на фоні лікування у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 ендоскопічна картина покращувалась. У той же час, динаміка ендоскопічних змін у групах пацієнтів ДЕКП та ЦД2 дещо відрізнялася.

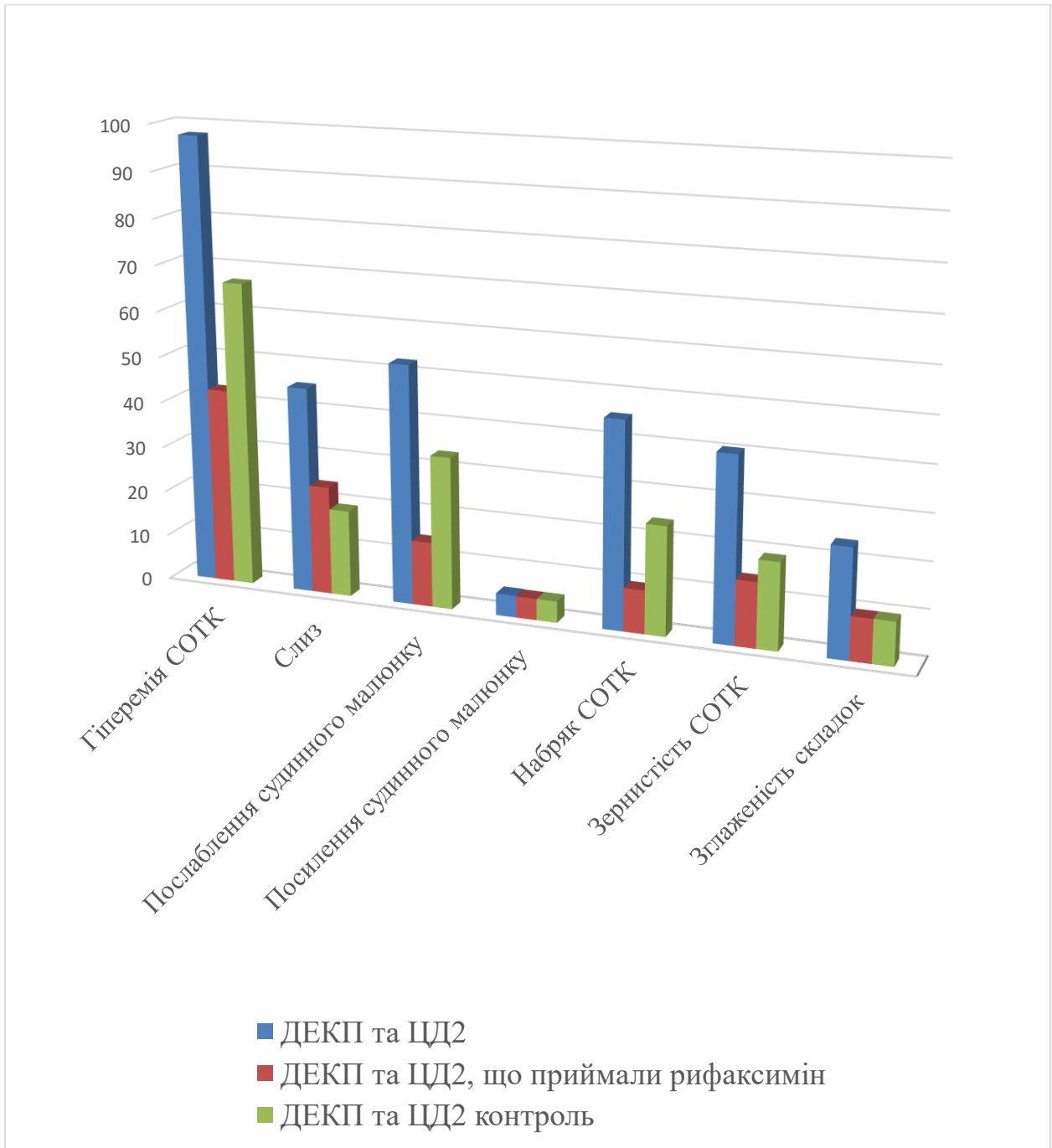


Рис. 6.5 Ендоскопічні показники у хворих ДЕКП з ЦД2 до та після терапії

Слід зазначити, що у 5 (23,8%) хворих на ДЕКП та ЦД2, які отримували повторні курси рифаксиміну при проведенні повторної колоноскопії не було виявлено ендоскопічних відхилень, а серед пацієнтів контрольної групи відсутність ендоскопічних симптомів при повторній колоноскопії зафіксовано лише у одного хворого ( $p < 0,05$ ). Після 12-ти тижневої терапії більшість ендоскопічних симптомів

в обох групах пацієнтів зустрічалися достовірно рідше, ніж у хворих на ДЕКП та ЦД2 до терапії. У той же час більш виражена позитивна ендоскопічна динаміка виявлена у хворих після використання рифаксиміну.

На тлі повторних курсів рифаксиміну осередкова гіперемія слизової оболонки товстої кишки (СОТК) була виявлена у 9 (42,9%) пацієнтів, у той час як у контрольній групі ці зміни виявлялися у 14 (66,7%) хворих ( $p < 0,05$ ). Крім цього, у групі пацієнтів ДЕКП та ЦД2, які отримували рифаксимін, достовірно рідше, ніж у хворих контрольної групи виявлялося ослаблення судинного малюнка (3 (14,2%) та 7 (33,3%) відповідно) ( $p < 0,05$ ) та набряк СОТК (2 (9,5%) хворих та 5 (23,8%) пацієнтів відповідно) ( $p < 0,05$ ).

Такі зміни свідчать про зниження інтенсивності мікрозапалення у СОТК на фоні застосування повторних курсів рифаксиміну. Частота виявлення інших ендоскопічних показників в обох групах ДЕКП та ЦД2 після 12 тижнів терапії достовірно не відрізнялася, водночас ці зміни СОТК зустрічалися у хворих обох груп достовірно рідше, ніж до терапії.

Таким чином, на фоні 12 тижнів лікування у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 відзначено позитивну ендоскопічну динаміку, яка була більш вираженою у пацієнтів, які приймали повторні курси рифаксиміну. У цих хворих достовірно рідше, ніж до лікування та у пацієнтів групи контролю, виявлялися осередкова гіперемія СОТК, ослаблення судинного малюнка та набряк СОТК, що свідчить про мінімізацію інтенсивності запалення у слизовій оболонці товстого кишечника у цих хворих. Подібні зміни можуть свідчити про ендоскопічну ремісію ДЕКП у таких хворих.

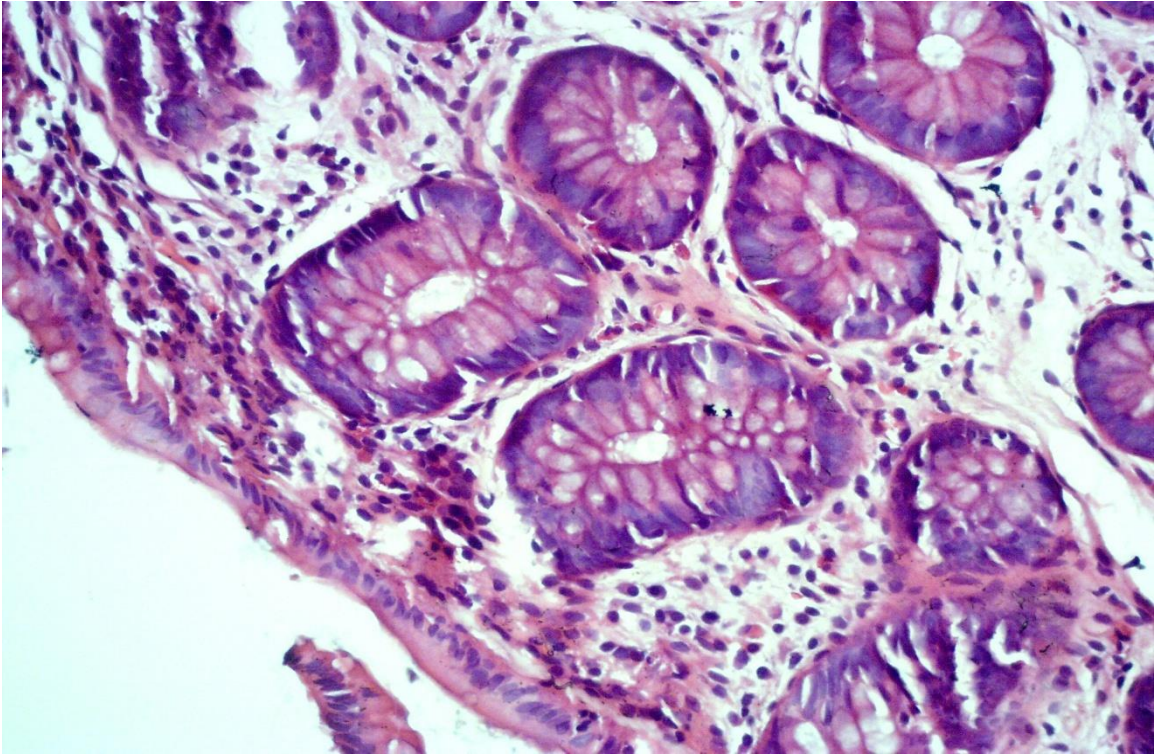
Під час проведення ендоскопічного обстеження товстого кишечника на 12-му тижні терапії у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 проводилася біопсія з подальшим патоморфологічним дослідженням біопсійного матеріалу. На тлі терапії в обох групах пацієнтів ДЕКП та ЦД2 відзначено позитивну динаміку, водночас ці зміни були більш значними у пацієнтів, які приймали повторні курси рифаксиміну. Після терапії у хворих на ДЕКП та ЦД2, які приймали рифаксимін, не виявлялася десквамація поверхневого епітелію, зменшувалася інтенсивність та поширеність

запально-клітинного інфільтрату у слизовій оболонці товстого кишечника, у той час як у хворих, які отримували базисну терапію, подібної суттєвої морфологічної динаміки відмічено не було (рис 6.6). При цьому у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 на фоні повторних курсів рифаксиміну зменшувалася клітинна різноманітність запального інфільтрату. У його складі домінували лімфоцити та плазмоцити, тоді як у пацієнтів на фоні базисної терапії крім лімфо-плазмоцитарної інфільтрації виявлялися макрофаги, нейтрофіли та еозинофіли. Значно зменшувався набряк строми та повнокровність судин мікроциркуляторного русла у пацієнтів, які отримували рифаксимін, тоді як у контрольній групі зазначено незначне зменшення набряку строми та мікросудинної повнокровності.

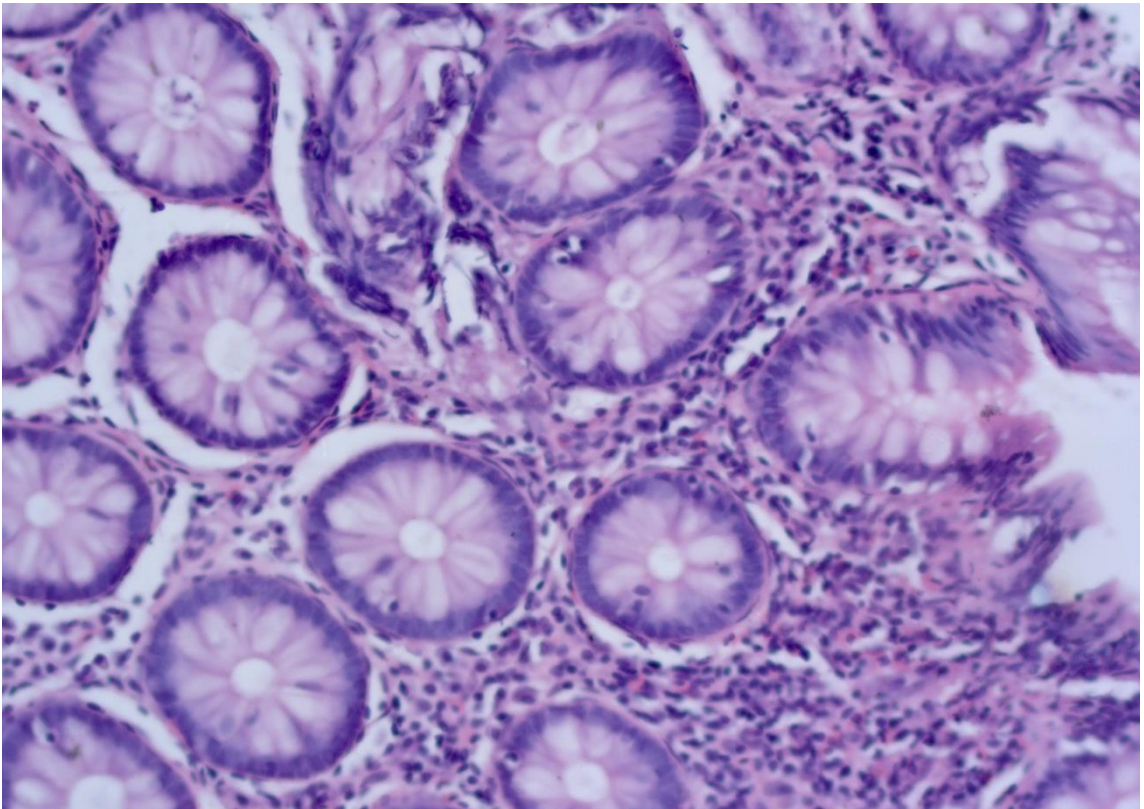
Значно зменшувався набряк строми та повнокровність судин мікроциркуляторного русла у пацієнтів, які отримували рифаксимін, тоді як у контрольній групі зазначено незначне зменшення набряку строми та мікросудинної повнокровності. У той же час ознаки субатрофії залоз виявлялися в обох групах пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 з однаковою частотою.

Отже, у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 повторні курси рифаксиміну сприяли зменшенню морфологічної інтенсивності запалення зі зниженням вираженості та клітинного розмаїття інфільтрату, мінімізації набряку строми та мікросудинного повнокров'я. Подібні зміни можуть свідчити про морфологічну ремісію ДЕКП у хворих на фоні використання повторних курсів рифаксиміну.

При аналізі PAS-реакції у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 після лікування виявлено, що процеси слизоутворення покращились тільки у групи хворих, які приймали рифаксимін. В цій групі виявлено нормалізацію кількості келихоподібних клітин та зрілості вакуолей в них. В той же час у хворих, які отримували базисну терапію, залишалися ознаки зниження секреції слизу у вигляді відносного зменшення кількості вакуолей у келихоподібних клітинах та зниження секреції в деяких ділянках СОТК або окремих клітинах (рис. 6.7).



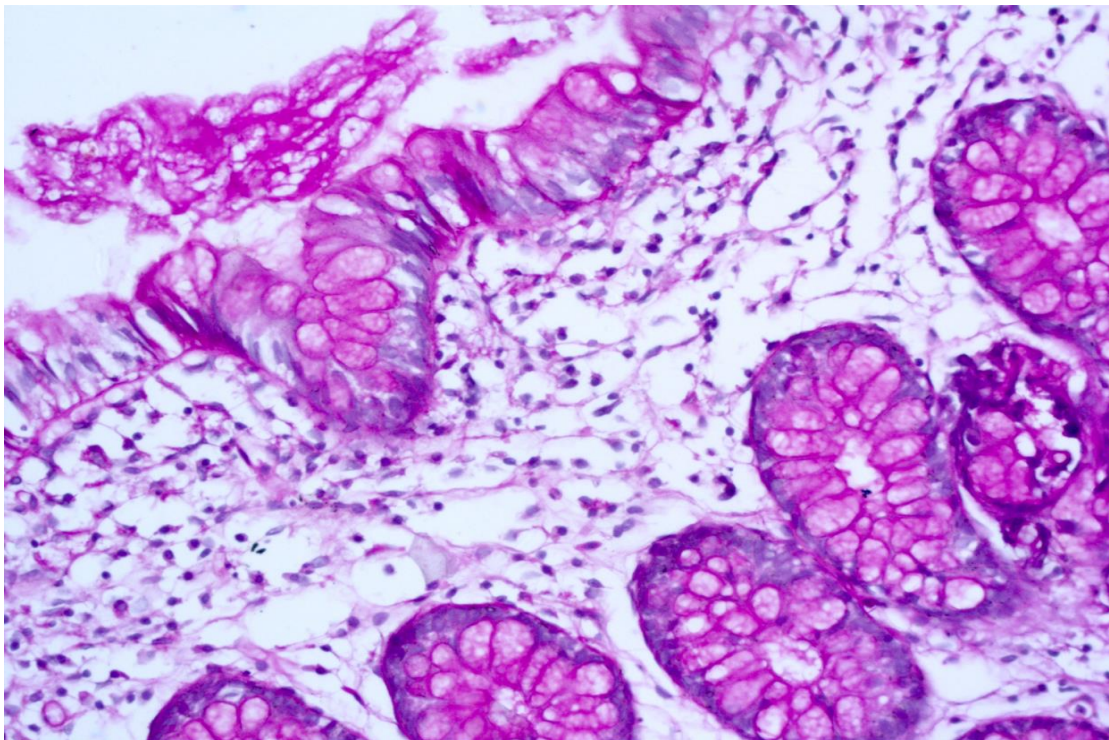
1



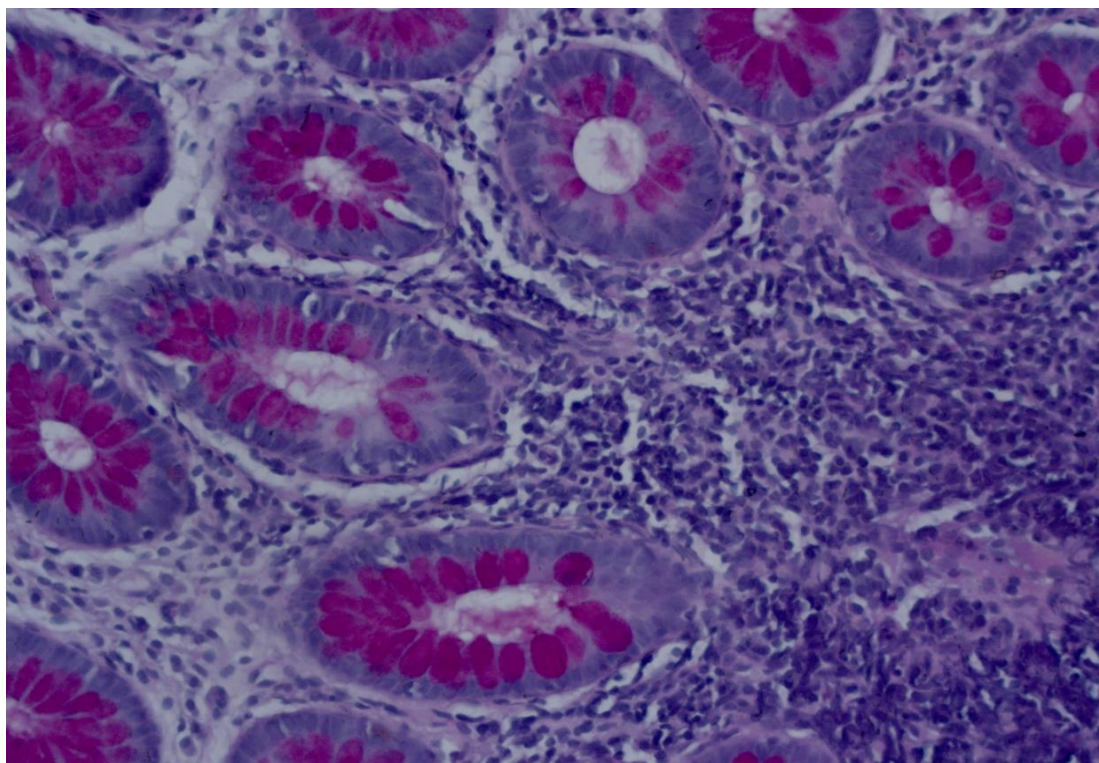
2

Рис.6.6 Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнтів з ДЕКП та ЦД2. (1- приймав рифаксимін, 2- контрольна група) Зabarвлення за гематоксиліном та еозином, збільшення x200.





1



2

Рис.6.7 Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнтів з ДЕКП та ЦД2. (1- приймав рифаксимін, 2- контрольна група) PAS-реакція, збільшення x200.

Інтенсивність фарбування при PAS-реакції у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 різних груп терапії також дещо відрізнялася (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

**Інтенсивність PAS-реакції та забарвлення при імуногістохімічному дослідженні у пацієнтів з ДЕКП з ЦД2 до та після терапії**

Інтенсивність забарвлення (бал)	ДЕКП та ЦД2 до терапії	ДЕКП та ЦД2, які приймали рифаксимін	ДЕКП та ЦД2 контроль
PAS-реакція	6,1±0,7	8,5±0,8*●	6,7±0,7
VEGF	7,4±0,9	4,2±0,5*●	6,3±0,6
Клаудин-1	4,3±0,6	7,6±0,8*●	5,8±0,8

Примітки:

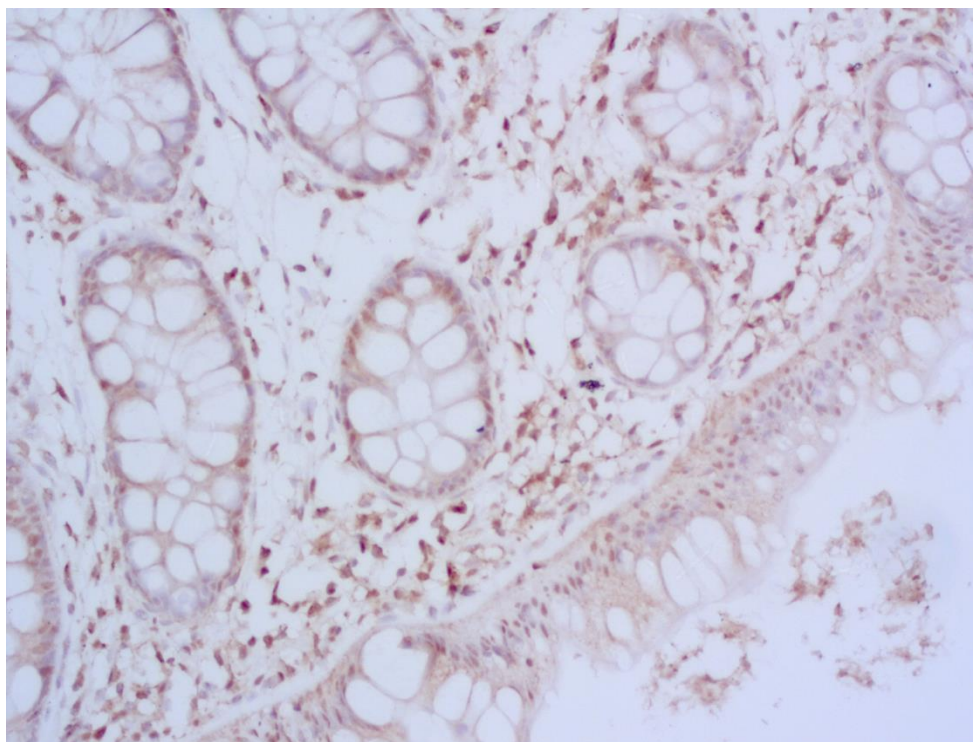
- \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) при порівнянні групи пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 до та після терапії;
- – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих ДЕКП та ЦД2 після терапії.

Як випливає з наведеної таблиці, на фоні 12-ти тижневої терапії у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 обох груп відмічено збільшення інтенсивності PAS-реакції. У той же час, якщо у пацієнтів, які, крім базисної терапії, приймали повторні курси рифаксиміну, відмічено достовірне збільшення інтенсивності PAS-реакції, то у хворих на ДЕКП та ЦД2 контрольної групи виявлено лише подібні тенденції. (8,5±0,8 балів та 6,7±0,7 балів відповідно) ( $p < 0,05$ ).

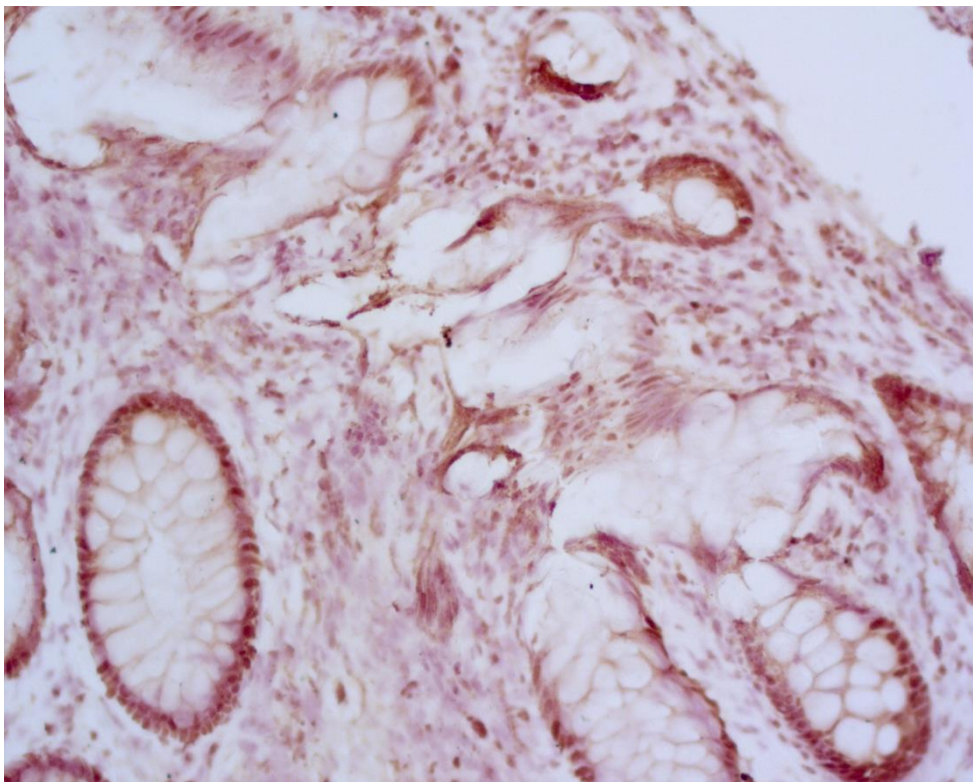
Значить, у пацієнтів ДЕКП та ЦД2, які приймали повторні курси рифаксиміну на фоні зменшення запалення у СОТК, виявлено нормалізацію процесів слизоутворення.

При проведенні повторного імуногістохімічного дослідження (ІГХД) з маркерами судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) та клаудину-1 встановлено, що на тлі лікування інтенсивність забарвлення VEGF у слизовій оболонці товстої кишки хворих на ДЕКП та ЦД2 зменшувалась, а вираженість забарвлення клаудином-1 збільшувалась. Слід зазначити, що ці зміни у хворих, які отримували різну терапію дещо відрізнялись (табл. 6.2). У пацієнтів, які приймали повторні курси рифаксиміну рівень забарвлення VEGF достовірно знижувався у порівнянні з хворими ДЕКП та ЦД2 до терапії ( $p < 0,05$ ), а також був достовірно нижчим ніж у

пацієнтів контрольної групи після базисного лікування ( $4,2 \pm 0,5$  балів та  $6,3 \pm 0,6$  балів відповідно) ( $p < 0,05$ ) (рис.6.8).

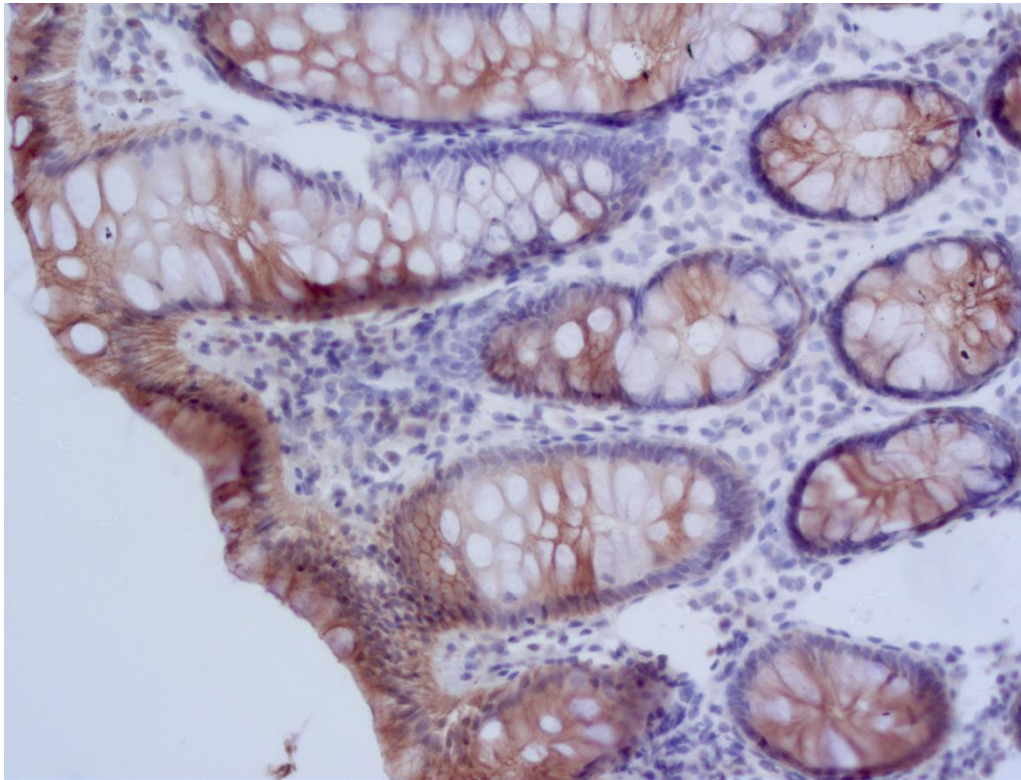


1

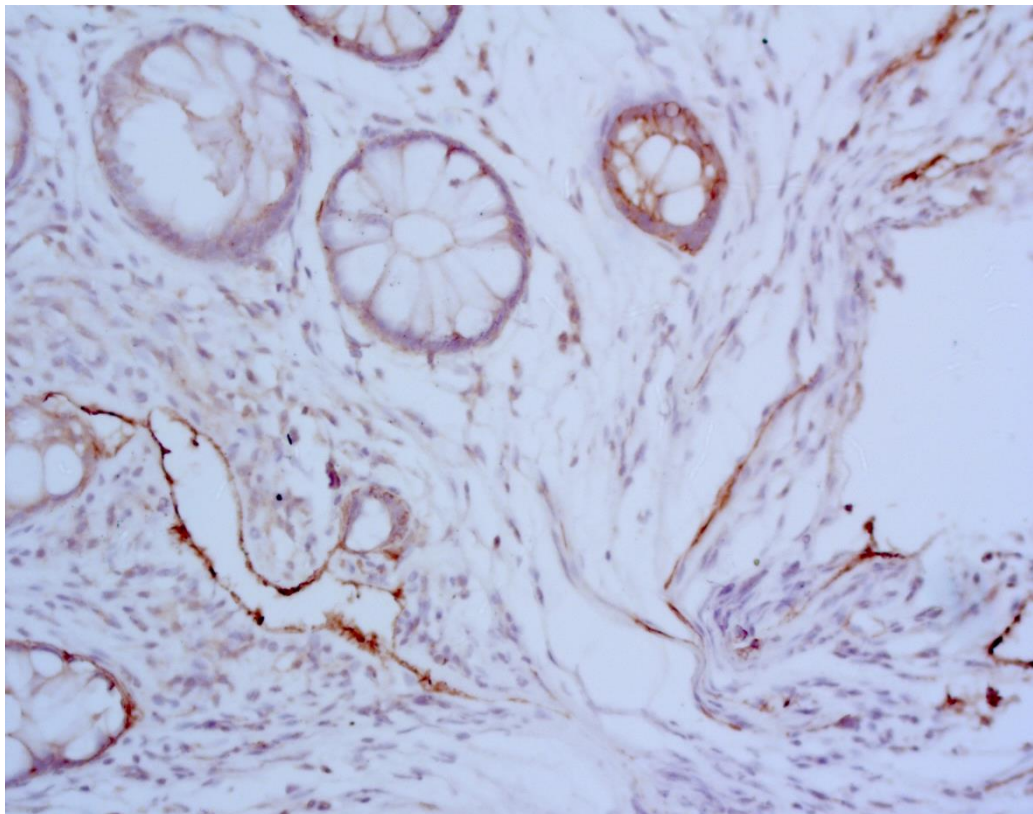


2

Рис. 6.8 Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнтів з ДЕКП та ЦД2. (1- приймав рифаксимін, 2- контрольна група) ІГДХ з VEGF збільшення x200.



1



2

Рис.6.9 Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнтів з ДЕКП та ЦД2. (1- приймав рифаксимін, 2- контрольна група) ІГДХ з клаудином-1 збільшення x200.

Крім того встановлено, що інтенсивність забарвлення цього цитокіну у цих хворих корелювала із зменшенням клітинного інфільтрату у СОТК та зниженням повнокров'я мікросудинного русла.

При аналізі ІГХД з клаудином-1 виявлено, що у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 відмічено достовірне підвищення інтенсивності фарбування порівняно з хворими до терапії, так і з пацієнтами контрольної групи після лікування ( $7,6 \pm 0,8$  балів,  $4,3 \pm 0,6$  балів та  $5,8 \pm 0,8$  балів відповідно) ( $p < 0,05$ ) та ( $p_1 < 0,05$ ). Крім того, у пацієнтів на фоні прийому рифаксиміну збільшилася кількість клітин з фарбуванням клаудином-1 (рис.6.9).

Такі зміни можуть свідчити про тенденцію до нормалізації слизового бар'єру кишечника зі стабілізацією його проникності та відновленням нормального функціонування щільних міжклітинних контактів.

Таким чином, у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 на фоні застосування повторних курсів рифаксиміну відзначено тенденцію до покращення морфологічної картини у слизовій оболонці товстого кишечника.

Ці зміни виражалися у зменшенні інтенсивності та поширеності запально-клітинного інфільтрату зі зниженням його клітинного розмаїття та тенденцією до лімфо-плазмоцитарної інфільтрації. Відзначено зменшення набряку строми та повнокров'я мікросудинного русла з покращенням слизоутворення при нормалізації кількості келихоподібних клітин, зрілих вакуолей у них та підвищенні інтенсивності PAS-реакції у поєднанні зі зниженням рівня VEGF у СОТК та стабілізації слизового бар'єру кишечника за рахунок збільшення клаудину-1 у щільних міжклітинних контактах.

Одним із важливих патогенетичних механізмів розвитку ДЕКП при ЦД2 є порушення кишкового мікробіому, тому нами були вивчені зміни мікробіоценозу кишечника до та після 4-х тижневої, 12-тижневої та 24-х тижневої терапії. Було досліджено наявність синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР), який вивчався за допомогою дихального тесту з лактулозою на 4-му, 12-му та 24-му тижні (табл.6.3) та рівень *Bacteroidetes*, *Firmicutes* і *Actinobacteria* з аналізом

регуляторної бутират-продукуючої флори- *Faecalibacterium prausnitzii*, які вивчали на 12-му тижні лікування.

Таблиця 6.3

**Показники синдрому надмірного бактеріального росту у хворих на цукровий діабет, СПК та здорових добровольців**

Показник	n	СНБР (ppm)
Здорові	30	16,9±1,5
ДЕКП та ЦД2 до терапії	72	32,5±3,1*
ДЕКП та ЦД2 на 4-й тиждень терапії рифаксиміном	30	23,9±2,2●■
ДЕКП та ЦД2 на 4-й тиждень терапії (контроль)	42	31,9±3,1*
ДЕКП та ЦД2 на 12-й тиждень терапії рифаксиміном	30	19,9±1,8●■
ДЕКП та ЦД2 на 12-й тиждень терапії (контроль)	42	34,5±3,3*
ДЕКП та ЦД2 на 24-й тиждень терапії рифаксиміном	27	24,1±2,8*●■
ДЕКП та ЦД2 на 24-й тиждень терапії (контроль)	34	34,9±3,5*

Примітки:

1. \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих ДЕКП та ЦД2 із здоровими;
2. ● – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих ДЕПК з ЦД2 до та після терапії;
3. ■ – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих ДЕПК з ЦД2 з різними видами лікування.

Як впливає з наведеної таблиці, на фоні терапії інтенсивність СНБР у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 зменшувалася. У той же час, у пацієнтів ДЕКП та ЦД2, які приймали рифаксимін рівень водню після навантаження лактулозою вже по завершенні першого курсу препарату на 4-й тиждень був достовірно нижчим, ніж

до лікування, хоча залишався дещо вищим за норму ( $23,9 \pm 2,2$  ppm) ( $p < 0,05$ ). При цьому у хворих на ДЕКП та ЦД2, які отримували лише базисну терапію до 4-го тижня інтенсивність СНБР практично не змінювалася. Використання повторних курсів рифаксиміну справляло позитивний ефект на кишковий мікробіом у хворих на ДЕКП та ЦД2 та мінімізувало явища СНБР. До 12-го тижня терапії рівень водню після навантаження лактулозою у цих пацієнтів не відрізнявся від норми і був достовірно нижчим, ніж у хворих контрольної групи ( $19,9 \pm 1,8$  ppm та  $34,5 \pm 3,3$  ppm відповідно) ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що до 24 тижня лікування хворі обох груп отримували лише базисну індивідуалізовану цукрознижуючу терапію вже 14 тижнів (починаючи з 10 тижня, коли було завершено третій курс рифаксиміну у пацієнтів основної групи). При цьому, у пацієнтів ДЕКП та ЦД2, які отримували повторні курси рифаксиміну, рівень водню залишався достовірно нижчим, ніж у хворих контрольної групи ( $24,1 \pm 2,8$  ppm та  $34,9 \pm 3,5$  ppm відповідно) ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про тривалий позитивний ефект повторних курсів рифаксиміну на кишковий мікробіом та перебіг ДЕКП при ЦД2.

Крім інтенсивності СНБР, ми проаналізували його частоту у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 обох груп до та після терапії (рис 6.10).

Як впливає з наведеного рисунка, частота виявлення СНБР у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 на фоні лікування дещо знижувалася. У той же час інтенсивніша позитивна динаміка відзначена у пацієнтів, які приймали рифаксимін. Вже після першого курсу такої терапії частота СНБР у хворих на ДЕКП та ЦД2 знизилася в 2,7 раза порівняно з пацієнтами до лікування (8 (26,7%) та 52 (72,2%) відповідно) ( $p < 0,01$ ). При цьому на тлі базисної терапії частота СНБР знижувалася незначно ( $p < 0,5$ ). Після повторних курсів рифаксиміну у хворих на ДЕКП та ЦД2 відмічено достовірне зменшення частоти СНБР, як у порівнянні з пацієнтами контрольної групи, так і з хворими після одноразового курсу використання рифаксиміну (4 (13,3%), 24 (57,1%)) і 8 (26,7%) відповідно) ( $p < 0,01$ ), ( $p < 0,05$ ). Звертає на себе увагу, що на 24-му тижні терапії частота СНБР у хворих, які приймали рифаксимін дещо зростала порівняно з 12-м тижнем лікування, але при цьому залишалася

достовірно нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували лише базисну цукрознижувальну терапію (7 (23,3%) та 23 (54,7%) відповідно) ( $p < 0,05$ ).

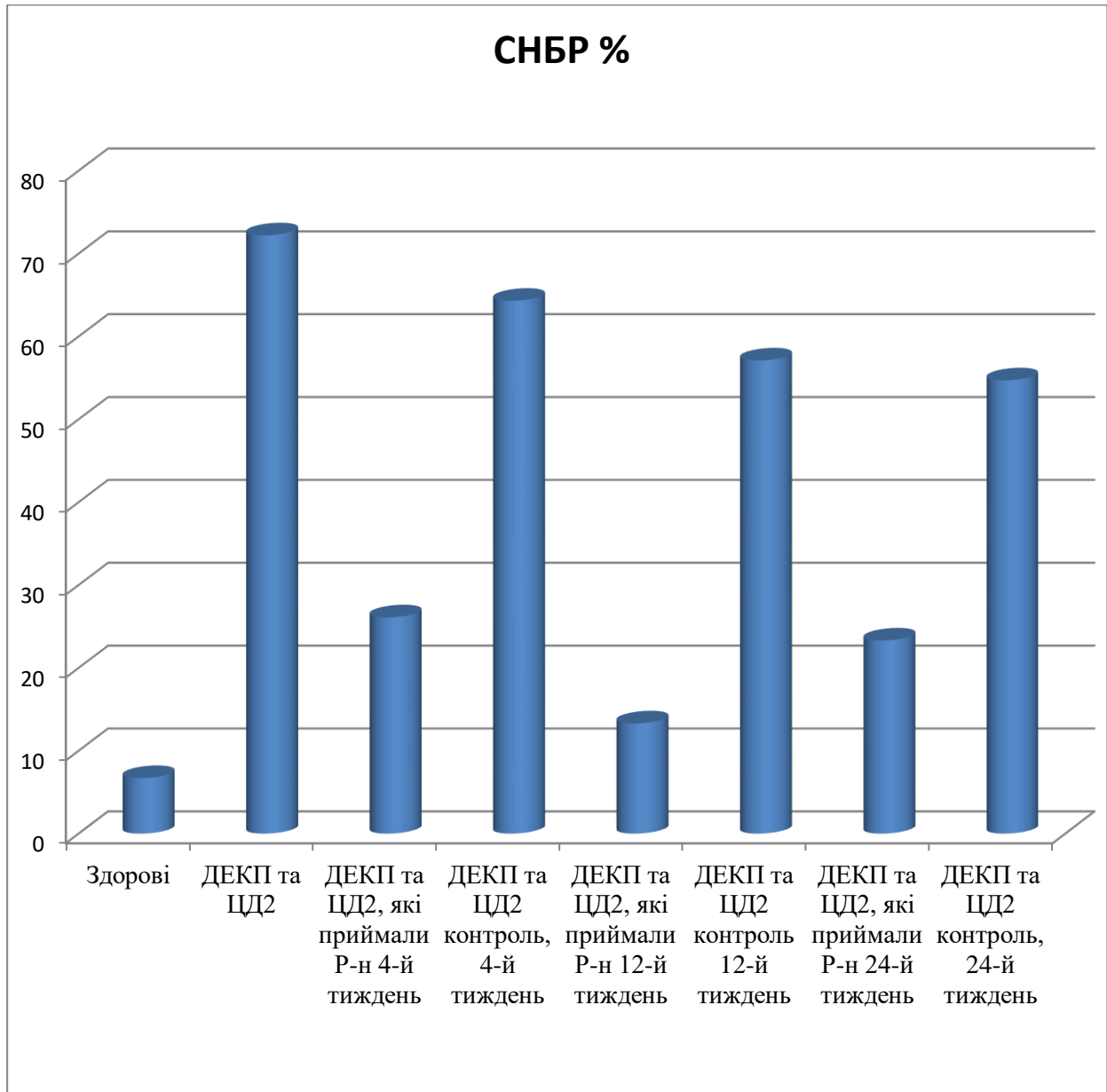


Рис.6.10 Частота синдрому надмірного бактеріального росту у хворих ДЕКП та ЦД2 та тлі різної терапії

Отже, застосування рифаксиміну сприяло зниженню інтенсивності та частоти СНБР у пацієнтів ДЕКП та ЦД2, повторні курси його використання були більш ефективними, ніж одноразовий. Ефект корекції СНБР у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 після повторних курсів рифаксиміну зберігався до 24 тижня терапії.



Токсономічна оцінка мікробіому кишечника у хворих з ДЕКП та ЦД2 проводилась на 12-му тижні лікування (табл.6.4).

Таблиця 6.4

**Склад бактерій у фекальній мікробіоті у хворих з ДЕПК та ЦД2 до та після різної терапії**

Тип бактерій (%)	Здорові	ДЕКП та ЦД2 до терапії	ДЕКП та ЦД2, які приймали рифаксимін	ДЕПК та ЦД2 контроль
<i>Bacteroidetes</i>	42,5	26,9	36,9*●	29,2
<i>Firmicutes</i>	35,0	42,2	36,4*	39,9
<i>Actinobacteria</i>	17,0	19,9	17,8	19,3
<i>Другие</i>	5,5	11,0	8,9	11,6
<i>F/B</i>	0,82±0,09	1,57±0,14	0,98±0,11*●	1,26±0,12
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5,9	3,2	4,5*●	3,1

Примітки:

1. \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих ДЕПК та ЦД2 до та після терапії;
2. ● – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) у порівнянні груп хворих ДЕКП та ЦД2 з різними видами терапії.

Як впливає з наведеної таблиці, на тлі 12-ти тижневого лікування склад кишкового мікробіому у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 змінювався. У хворих, які на додаток до базисної терапії отримували повторні курси рифаксиміну, виявлено достовірне підвищення *Bacteroidetes* ( $p < 0,05$ ) при зниженні *Firmicutes*, рівень яких нормалізувався. Слід зазначити, що співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (*F/B*) цих пацієнтів практично нормалізувалося. При цьому, кількість *Actinobacteria* в кишковому мікробіомі таких хворих також досягала норми, тоді як кількість

представників іншої кишкової флори, переважно *Prevotella*, хоч і знижувалася, але залишалися дещо вищими за нормативні показники. У пацієнтів, які приймали лише базисну терапію, на 12-му тижні лікування також були відзначені позитивні тенденції до зміни кишкового мікробіому, хоча вони були менш значущими, ніж у хворих, які отримували повторні курси рифаксиміну. Кількість *Bacteroidetes* у контрольній групі хоча й підвищувалася, але була достовірно нищою, ніж у хворих на фоні прийому повторних курсів рифаксиміну (29,2% та 36,9% відповідно) ( $p < 0,05$ ). Співвідношення  $F/B$  залишалось достовірно вищим, ніж у пацієнтів основної групи, хоча й дещо знижувалося на тлі базисної терапії ( $1,26 \pm 0,12$  та  $0,98 \pm 0,11$  відповідно) ( $p < 0,05$ ).

Рівень регуляторних, бутират-продукуючих бактерій *Faecalibacterium prausnitzii* на фоні застосування повторних курсів рифаксиміну у хворих на ДЕКП та ЦД2 достовірно підвищувався порівняно з пацієнтами до терапії (4,5% та 3,2% відповідно) ( $p < 0,05$ ). Тоді як у хворих на ДЕКП та ЦД2 контрольної групи кількість *Faecalibacterium prausnitzii* на фоні 12-тижневої базисної терапії практично не змінювалася.

Отже, використання повторних курсів рифаксиміну у поєднанні з базисною цукрознижуючою терапією призводило до позитивної модифікації кишкового мікробіому у хворих на ДЕКП та ЦД2. Це виражалось у підвищенні рівня *Bacteroidetes*, зниженні та нормалізації кількості *Firmicutes*, нормалізації співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* та кількості *Actinobacteria*, а також у збільшенні числа регуляторних бактерій *Faecalibacterium prausnitzii*. У пацієнтів контрольної групи відзначені тенденції до покращення якісного складу кишкового мікробіому, проте вони не були достовірними.

Таким чином, на тлі підібраної цукрознижуючої індивідуалізованої терапії стан пацієнтів покращувався. У пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 та хворих ЦД2 без уражень кишечника ефективність базисної цукрознижуючої терапії достовірно не відрізнялась. У той же час, у хворих на ДЕКП та ЦД2 відзначено необхідність більш тривалої комбінованої цукрознижуючої терапії для досягнення цільового глікемічного профілю. Додавання до базисної цукрознижуючої терапії пацієнтам з

ДЕКП та ЦД2 рифаксиміну достовірно покращувало загальне самопочуття, зменшувало інтенсивність абдомінального болю та доскофртуру, сприяло нормалізації випорожнень та призводило до зменшення всіх симптомів ДЕКП. Застосування повторних курсів рифаксиміну на тлі індивідуалізованої базисної цукрознижуючої терапії у хворих на ДЕКП та ЦД2 було більш ефективним, ніж одноразовий 10-денний курс.

Крім позитивної клінічної динаміки у хворих на ДЕКП та ЦД2 на фоні терапії відзначалася тенденція до зниження рівнів TGF- $\beta_1$  та VEGF, яка була більш вираженою у хворих, які приймали повторні курси рифаксиміну, що може свідчити про мінімізацію запальних змін у кишечнику на фоні лікування та тенденції до нормалізації мікроциркуляції.

На тлі 12-ти тижнів лікування у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 відзначено позитивну ендоскопічну динаміку, особливо у пацієнтів, які приймали повторні курси рифаксиміну. У цих хворих достовірно рідше, ніж до лікування та у пацієнтів групи контролю виявлялася вогнищева гіперемія слизової оболонки товстого кишечника, ослаблення судинного малюнка та набряк СОТК, що свідчить про мінімізацію інтенсивності запалення у слизовій оболонці товстого кишечника. Ці зміни поєднувалися з поліпшенням морфологічної картини у слизовій оболонці товстого кишечника: зменшенням інтенсивності та поширеності запально-клітинного інфільтрату зі зниженням його клітинного різноманіття та тенденцією до лімфо-плазмоцитарної інфільтрації, зниженням набряку строми та повнокров'я мікросудинного русла. Крім того, відмічено покращення слизоутворення при нормалізації кількості келихоподібних клітин, зрілих вакуолей у них та підвищення інтенсивності PAS-реакції у поєднанні зі зниженням рівня VEGF у СОТК та стабілізації слизового бар'єру кишечника за рахунок збільшення клаудину-1 у щільних міжклітинних контактах.

Застосування повторних курсів рифаксиміну у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 сприяло зниженню інтенсивності та частоти СНБР. Ефект подібної терапії у пацієнтів ДЕКП та ЦД2 зберігався до 24-го тижня лікування. Крім цього, використання повторних курсів рифаксиміну в поєднанні з базисною

цукрознижувальною терапією призводило до підвищення рівня *Bacteroidetes*, зниження та нормалізації кількості *Firmicutes*, нормалізації співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* та кількості *Actinobacteria*, а також збільшення числа регуляторних бактерій *Faecalibacterium prausnitzii*. У пацієнтів контрольної групи зміни бактеріального складу кишкового мікробіому були недостовірними.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш швидко прогресуючою проблемою XXI століття. Аналізуючи всі видання «Діабетичного атласу» Міжнародної діабетичної федерації (IDF Diabetes Atlas), починаючи з 2000 року і закінчуючи 9-тим виданням 2019 року, кількість хворих стрімко зростає. Станом на сьогодні у світі нараховано 463 мільйони людей у яких діагностовано ЦД. Це означає, що число дорослих, що живуть з діабетом, зросла більш ніж утричі за останні 20 років. При збереженні сучасних трендів способу життя та урбанізації очікується зростання захворюваності. За оцінками IDF, до 2030 року в світі буде 578 мільйонів дорослих з діабетом і 700 мільйонів очікується до 2045 року. Говорячи про вплив діабету на здоров'я людини неможливо не аналізувати його шкоду для суспільства та економіки загалом. Розвиток ускладнень при цукровому діабеті, що призводить до передчасної смерті та інвалідності працездатного населення поєднуючись з постійним зростанням захворюваності надає проблемі соціальної значущості. [123] Американська діабетична асоціація опублікувала нове дослідження 22 березня 2018 року, згідно з яким загальні витрати на цукровий діабет зросли у США до 327 мільярдів доларів у 2017 році порівнюючи з показником 245 мільярдів доларів у 2012 році. Що являється більшим на 26% за п'ятирічний період. За даними дослідження «Аналіз системи лікування та розрахунок економічних втрат від цукрового діабету в Україні», проведеного у 2020 році Київською школою економіки, щорічні втрати для України від цукрового діабету становлять 104 млрд. грн., або 2,5% ВВП країни.

ЦД збільшує ризик ранньої смерті. За оцінками IDF, приблизно 4,2 мільйона дорослих помруть внаслідок діабету та його ускладнень у 2025 році. Це еквівалентно одній смерті кожні вісім секунд. Незважаючи на безперечний успіх сучасної медицини, цукровий діабет залишається на піку проблем та займає провідне місце серед причин звернення до лікарів багатьох спеціальностей. Цукровий діабет другого типу (ЦД2) є найпоширенішим типом діабету, який

становить близько 90% усіх випадків. Незважаючи на те, що ураження кишечника зазвичай не є причиною смерті або інвалідизації у пацієнтів з ЦД2, однак якість життя таких хворих істотно знижується, що піднімає проблему на п'єдестал актуальності.

В останні роки в Україні, як і у світі в цілому, спостерігається збільшення кількості пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Ця патологія характеризується розвитком цілого ряду ускладнень і супутніх захворювань, в тому числі із залученням шлунково-кишкового тракту. [124] ЦД2 пов'язаний з більш високою частотою шлунково-кишкових симптомів, включаючи біль у животі, діарею і закрепи, які відомі як діабетична ентероколопатія. [125, 126] Попередні дослідження показали, що ЦД2 асоціюється не тільки з карциномами травної системи [127, 128], але також із ушкодженнями слизової шлунково-кишкового тракту, такими як виразки шлунка [129, 130]. Крім того, клінічні та експериментальні дослідження показали, що ЦД2 характеризується порушеннями кишкової перистальтики [131] в поєднанні зі змінами мікробіому [9, 10]; підвищеною проникністю слизового бар'єру кишечника [44, 132]; порушеннями мікроциркуляції [133]; які можуть бути пов'язані із запаленням слизової оболонки кишечника [132].

Дослідження, проведене в китайській популяції, ясно демонструє помірну ступінь зміни мікробіоти кишечника у пацієнтів з ЦД2 в порівнянні зі здоровими учасниками групи контролю. Також порівнюючи вище описані групи, у пацієнтів із ЦД2 спостерігається значне зниження кількості бактерій, які продукують бутират (*Clostridales*, *Faecalibacterium Roseburia*). Варто наголосити, про те, що бактерії, які виробляють бутират, володіють протизапальними властивостями.

Підвищення рівня ліпополісахаридів в плазмі (LPS) (мембранний компонент грамнегативних бактерій) являється одним з можливих механізмів, які відповідають за зниження ступеня запалення в слизовій оболонці товстого кишечника у пацієнтів з ЦД2. Це підтверджено в моделях на тваринах, збільшення LPS, як показувало, погіршувало метаболізм глюкози. Індійське дослідження показало значне збільшення *Escherichia* та інших грамнегативних бактерій при

ЦД2. Збільшення грамнегативних мікроорганізмів може потенційно стимулювати метаболічну ендотоксемию. Це слабе запалення також ясно демонструється збільшенням прозапальних маркерів моноцитарного хемоаттрактанта білка-1 та інтерферону-гамма в популяції ЦД2 в порівнянні зі здоровими учасниками групи контролю. [122] Всі ці патогенетичні зміни сприяють та провокують ураження кишечника у хворих на ЦД2.

Під нашим спостереженням перебувало 138 хворих з ЦД2, віком від 39 до 67 років (середній вік  $53 \pm 5$  років). Серед обстежених було 72 жінки (52,2%) та 66 чоловіків (47,8%). Групу порівняння склали 60 пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК), які були репрезентативні за віком та статтю з основною групою. Діагноз СПК верифікували згідно Римських критеріїв IV. [98] Крім цього було обстежено 30 практично здорових людей того ж віку, які склали другу контрольну групу.

Обстеження хворих на ЦД2 проводилося за загальноприйнятою схемою, виходячи з діагностичних критеріїв Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворих на цукровий діабет 2 типу і міжнародних рекомендацій. [77,78,123, 134]. При вивченні скарг велику увагу приділяли характеру ураження шлунково-кишкового тракту у хворих з ЦД2 та особливо кишечника. Оцінювали інтенсивність і локалізацію абдомінального болю, частоту і характер випорожнень, наявність домішок в калі, здуття. Вивчалися тривалість і перебіг захворювання, частота і тривалість рецидивів, перебіг хвороби під час ремісії.

Ураження кишечника виявлено у 93 (67,4%) хворих на ЦД2. Після ретельного диференціально-діагностичного дослідження встановлено:

- неспецифічний виразковий коліт (НВК) у 1 (0,7%) пацієнта;
- ішемічний коліт (ІК) у 1 (0,7%) пацієнта;
- дивертикульоз товстого кишечника (ДТК) у 19 (13,8%) пацієнтів;
- діабетична ентероколопатія виявлялась у 72 (52,2%) пацієнтів.

За даними A. Maisey (2016) [135] діабетична ентеропатія може виявлятися у 60% хворих з ЦД2. У 1926 р. B.D. Bowen і A.H. Aaron [136] у дослідженні, присвяченому стану шлункової секреції при ЦД, вперше описали 10 випадків діабету у поєднанні з тяжкою діареєю. У 1936 Barger J.A. та співавтори [137] повідомили про безуспішну спробу лікування діареї панкреатичним екстрактом у двох хворих на ЦД. Це дозволило припустити, що діарея при діабеті має особливу, специфічну природу, не обумовлену безпосередньо зниженням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози. Слід зазначити, що в Україні діагноз діабетична ентероколопатія (ДЕКП) не є загальноприйнятим, в той же час закордонні автори характеризують ураження кишечника при ЦД2 як ентероколопатія (intestinal enteropathy in patients with diabetes) [138], діабетична ентеропатія (diabetic enteropathy) [23, 135] та ці діагнози використовуються достатньо широко у повсякденній практиці. Тому незважаючи на наявність скарг і зв'язку патології кишечника з ЦД2 типу ми оцінили частоту патологічних змін з боку кишечника з точки зору класичних функціональних розладів і використовували класифікацію Римських критеріїв IV. Клінічні прояви були неспецифічними і подібними з СПК, що вимагало ретельної диференційної діагностики. Більшість пацієнтів скаржилися на здуття живота, абдомінальний біль, діарею, закрепи, абдомінальний дискомфорт. При аналізі скарг та клінічної картини встановлено, що клінічні прояви діабетичної ентероколопатії характеризувалися: порушення випорожнення з абдомінальним болем у 43 з 72 (59,7% ) пацієнтів. Крім того, були хворі у яких порушення випорожнення зустрічалось без абдомінального болю – 29 (40,27%) при цьому 19 (26,4%) пацієнтів мали закрепи, а у 10 (13,9%) хворих була діарея.

В подальше дослідження було включено 117 хворих з цукровим діабетом 2 типу (56 чоловіків, 61 жінка) віком від 39 до 67 років, тому що на попередньому етапі обстеження у 21 хворого на ЦД2 виявлено органічну патологію кишечника і цих пацієнтів було виключено з досліджуваної вибірки хворих. В основну групу входили хворі з діабетичною ентероколопатією на фоні ЦД2 - 72 пацієнти (61,5%), 45 (38,5%) хворих на ЦД2 без ураження кишечника склали першу групу



порівняння. Відсутні достовірні відмінності між основною та першою групою порівняння за варіантом та формою ЦД2 ( $p < 0,5$ ).

Розвиток діабетичної ентероколопатії у пацієнтів із ЦД2 корелював із тривалістю цукрового діабету. У групі пацієнтів ДЕКП та ЦД2 домінували хворі з тривалістю діабету 5-10 років, а серед пацієнтів із ЦД2 без уражень кишечника основну групу становили пацієнти зі стажем цукрового діабету 1-5 років ( $p < 0,05$ ). Крім цього, 23 (31,9%) пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 мали тривалість діабету більше 10 років, тоді як у першій групі порівняння таких хворих було лише 10 (22,2%) ( $p < 0,05$ ).

Ступінь компенсації ЦД2 та застосування адекватної цукрознижуючої терапії багато в чому визначає розвиток ускладнень та уражень внутрішніх органів, у тому числі й кишечника. Наявність ДЕПК у пацієнтів із ЦД2 може поєднуватися та/або призводити до розвитку декомпенсації основного захворювання. Серед хворих на ДЕКП та ЦД2 декомпенсацію цукрового діабету виявлено у 14 (19,4%) пацієнтів. Тоді як у групі хворих на ЦД2 без уражень кишечника зустрічалася рідше ( $p < 0,1$ ). Крім цього, у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 кількість осіб з компенсованим перебігом діабету була достовірно нижчою, ніж у контрольній групі (23 (31,9%) та 17 (37,8%) відповідно) ( $p < 0,05$ ).

Діабетична ентероколопатія частіше зустрічалася у пацієнтів із цукровим діабетом другого типу тривалістю захворювання понад 5 років, поєднувалася з мікроангіопатіями, проявами автономної нейропатії та може бути пов'язана з розвитком декомпенсації основного захворювання. Факторами ризику ДЕКП можуть бути надлишкова маса тіла та метаболічний синдром, а також перенесені харчові токсикоінфекції, кишкові інфекції, порушення характеру та режиму харчування, стрес.

За даними M. Voaz et al (2011) [139] метаболічний синдром та ожиріння були додатковим незалежним сприятливим фактором розвитку ДЕПК у хворих з ЦД2 та поєднувались з сенсо-моторною нейропатією. У нами обстежених мікросудинні ускладнення та прояви автономної нейропатії у пацієнтів із ДЕКП та ЦД2 виявлені частіше, ніж у групі порівняння. Мікросудинні зміни при ДЕКП зустрічалися у 28

(38,9%) пацієнтів, тоді як у групі порівняння діагностовано у 12 (26,7%) хворих ( $p < 0,05$ ). Прояви автономної діабетичної нейропатії у групі ДЕКП та ЦД2 виявлені у 25 (34,7%) пацієнтів, а серед хворих з цукровим діабетом без ураження кишечника у 11 (24,4%) пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Клінічна асоціація діареї та ознак діабетичної нейропатії є очевидним свідченням важливої ролі автономної нервової системи у її патогенезі.

Домінуючими скаргами хворих на ДЕКП були абдомінальний біль, діарея, закрепи, здуття живота, абдомінальний дискомфорт. Порушення випорожнення з абдомінальним болем виявлені у 43 з 72 (59,7%) пацієнтів, серед них домінували хворі з закрепами – 18 з 45 (41,8%), у 12 (27,9%) виявлена діарея, а у 13 (30,2%) чергування закрепів та діареї. У пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, абдомінальний біль був без чіткої локалізації більш ніж у половини (22 (51,2%)) хворих, помірної чи низької інтенсивності у 41 (95,3%) пацієнта. Біль переважно ниючого характеру 3-5 днів на тиждень – 39 (90,7%) хворих. За даними В Chandrasekharan et al (2011) абдомінальний біль у хворих на ДЕКП та ЦД2 схожий на біль при СПК, але не пов'язаний з емоційним стресом та надмірним психологічним навантаженням [140]. У пацієнтів з ДЕКП абдомінальний біль корелює з порушеннями випорожнення. Чергування закрепів та діареї найчастіше зустрічались в хворих на ДЕКП [140, 141], але Т. Meldgaard et al (2018) [23] вказують на домінування закрепів у пацієнтів з ДЕКП – до 60%. У наших пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 частіше за все виявлялись закрепи – 37 (51,4%), діарея зустрічалась у 22 (30,6%) а чергування закрепів та діареї діагностовано лише в 13 (18,0%) обстежених. Тільки у 8 (18,6%) пацієнтів зміни дефекації не були асоційовані з абдомінальним болем, а зв'язок абдомінального болю зі змінами форми та консистенції калу зустрічався у 29 (67,4%) хворих.

Таким чином, отримані нами результати відповідають попереднім опублікованим даним, а також доповнюють їх.

Фактори росту займають суттєве місце в патогенезі ДЕКП та ЦД2. TGF $\beta$ <sub>1-3</sub> відіграють важливу роль у регуляції запалення, росту та диференціювання клітин. Попередні дослідження показали, що TGF $\beta$ <sub>1</sub> та TGF $\beta$ <sub>2</sub> були профібротичними, але

TGF $\beta_3$  міг бути антифібротичним. [142] Попередні дослідження показали, що поліморфізм гена +869T/C(L10P) пов'язаний із діабетичною нефропатією у китайців. [143] Крім того, вважається, що TGF- $\beta_1$  відіграє важливу роль у патогенезі фіброзних захворювань ока, включаючи проліферативну ретинопатію. [144] При цьому поліморфізм +915G/C(R25P) у гені TGF- $\beta_1$  можна розглядати як сильний генетичний фактор ризику діабетичної ретинопатії. [145] За нашими даними однонуклеотидний поліморфізм TGF- $\beta_1$ \*915 G/C, що знижує синтез TGF- $\beta_1$  відіграє незначну роль у розвитку цукрового діабету другого типу та ДЕКП. В той же час, у хворих на ДЕКП та ЦД2 виявляли значне підвищення рівня TGF- $\beta_1$  у плазмі крові ( $21,94 \pm 1,91$  нг/мл при нормі  $8,94 \pm 0,83$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ). TGF- $\beta_1$  – ключовий профібротичний цитокін. Він синтезується у вигляді латентного комплексу з білковою молекулою. Активація TGF- $\beta_1$  відбувається після відщеплення від комплексу білкової молекули при пошкодженні тканини під впливом матриксних металопротеїназ-2 та 9, тромбоспадину-1. [144] Ще одним промотором TGF- $\beta_1$  є інтегрин  $\alpha\beta_6$ , який у нормі синтезується тільки епітеліальними клітинами у невеликих кількостях, проте при запаленні чи пошкодженні тканини він починає синтезуватися у місці ушкодження, у тому числі і колоноцитами. [146] TGF- $\beta_1$  веде до збільшення накопичення матриксу шляхом посилення експресії генів: фібронектину, колагенів I, II, III та IV типів, тромбоспадину, остеопонтину, тенацину, еластину, гіалуронової кислоти та протеогліканів. [145, 146] Він активно впливає на мікроциркуляцію та капілярну гемодинаміку. Підтвердженням прозапальних ефектів TGF- $\beta_1$  у хворих на ЦД2 є його здатність активувати проліферацію T- та B-лімфоцитів та експресію адгезивних молекул [145, 146], стимулювати хемоатракцію макрофагів та трансформацію інтерстиціальних фібробластів у міофібробласти.

У поєднанні з підвищенням рівня TGF- $\beta_1$  на фоні запалення з елементами фіброзу та нестачі надходження кисню до тканин, модифікації імунної відповіді, у хворих на ДЕКП та ЦД2 активувався синтез VEGF. Підвищення VEGF стимулює ангиогенез, але при цьому може підвищувати проникність судинної стінки. [148]. Активація VEGF пов'язана з індукованими мікросудинними змінами в умовах

гіпоксемії у хворих на ЦД2 або при гіперглікемічних станах [149]. Слід зазначити роль VEGF у виникненні та розвитку системної ангіогенної ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті, оскільки бере участь у регуляції проліферації ендотеліальних клітин судин у різних тканинах. Підвищує експресію VEGF гіперглікемія [147], у нирках – високий внутрішньоклубочковий тиск, прозапальні цитокіни. Несприятливі ефекти збільшеного синтезу VEGF реалізуються в регуляторному комплексі з іншими факторами росту, включаючи TGF- $\beta_1$ . Отже, комбіноване підвищення TGF- $\beta_1$  і VEGF може посилювати зміни молекулярних механізмів регуляції та сприяти формуванню та прогресуванню ускладнень з розвитком більш вираженої клінічної симптоматики. У хворих на ДЕКП та ЦД2 виявлено підвищення VEGF у 1,7 рази порівняно з нормою ( $132,54 \pm 9,67$  пг/мл та  $76,46 \pm 7,54$  пг/мл відповідно) ( $p < 0,05$ ), що поєднувалося з високим рівнем TGF- $\beta_1$ .

Активация VEGF спричиняє значне пошкодження гематоретинального бар'єру, а також може індукувати неоваскуляризацію при проліферативній діабетичній ретинопатії (ДР). [146] Тому нами проаналізована група пацієнтів ДЕКП і ЦД2 та з ЦД2 без ураження кишечника, у яких була виключена проліферативна діабетична ретинопатія. При цьому, у хворих на ДЕКП та ЦД2 без ДР рівень VEGF був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ЦД2 без ураження кишечника без діабетичної ретинопатії ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що рівень TGF- $\beta_1$  був максимальним у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 із запорами ( $26,02 \pm 2,31$  нг/мл), а VEGF найбільш значно підвищувався у хворих на ДЕКП з діареєю та достовірно перевищував показники пацієнтів з ДЕКП із запорами ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані нами данні не суперечать вже існуючим публікаціям та є значним внеском у детальне вивчення цієї проблеми.

За даними більшості дослідників ендоскопічні зміни при ДЕКП є мінімальними та неспецифічними. [23] В той же час Basil Akrunonu et al (2022) [150] підкреслює, що навіть ендоскопічні зміни тонкого кишечника у вигляді вогнищевої гіперемії, набряку слизової оболонки, поодиноких ерозій та ознак атрофії були виявлені при капсульній ендоскопії у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2. Крім цього, за даними Meldgaard T et al (2018) [23] зміни слизової оболонки кишечника

при ДЕКП корелюють з модифікацією перистальтики, що погіршує клінічний перебіг захворювання. Ураження слизової оболонки товстого кишечника (СОТК) можуть корелювати із слабкістю анального сфінктера та нетриманням калу. [151] За нашими даними зміни при ендоскопічному дослідженні кишечника були у 42 (58,3%) пацієнтів з ДЕКП і ЦД2. Найбільш частою ендоскопічною ознакою ураження СОТК у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 була вогнищева гіперемія слизової оболонки товстої кишки, яка зустрічалась у 41 (56,9%) пацієнтів, (41 (97,6%) з 42 хворих, в яких виявлені ендоскопічні зміни). Крім того, у пацієнтів з ДЕПК та ЦД2 були виявлені зміни судинного малюнку, а саме його згладжування або послаблення, наявність набряку СОТК та феномену «зернистості» слизової оболонки кишечника, що може свідчити про більш інтенсивне запалення СОТК при ДЕКП. Вогнищева гіперемія СОТК частіше зустрічалась у пацієнтів з ДЕКП та діареєю. Послаблення судинного малюнку також достовірно частіше виявляли у хворих на ДЕКП та ЦД2 і діареєю - 9 (40,9%) ( $p < 0,05$ ). Набряк СОТК та її «зернистість» достовірно частіше діагностовано у хворих на ДЕКП з діареєю ( $p < 0,05$ ), при цьому феномен «зернистості» СОТК у 2 рази рідше виявлявся у пацієнтів з ДЕКП із закрепамми ( $p < 0,01$ ).

При гістологічному дослідженні тонкої кишки у хворих на діабетичну ентероколопатію часто не вдається виявити змін слизової оболонки, а також ознак ангіопатії, ішемії кишки, особливо при використанні стандартних методів фарбування. При цьому, морфологічні зміни при ДЕКП можуть бути подібними з гістологічними порушеннями, які виявляють при функціональних захворюваннях кишечника, наприклад СПК. [23] Водночас, за даними Zawada A/E., et al (2018) [21] у пацієнтів з ДЕКП при гістологічному дослідженні виявляли неспецифічні дегенеративні зміни у симпатичних гангліях та міжнейрональних шляхах. Ці ганглії важливі для інтеграції нервових імпульсів у різних частинах кишечника і можуть відіграти роль у порушеннях контролю моторної функції шлунково-кишкового тракту у хворих на діабет. Значний внесок у розвиток моторних порушень товстого кишечника при ЦД крім зменшення кількості ентеральних нейронів, вносить зниження ентероглюкагон- та серотонін-імунореактивних клітин

по ходу кишечника, а також дисфункція клітин Кахаля зі зниженням їх щільності. [152]

Серед наших пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, яким проводилася колоноскопія, гістологічно в жодного хворого не виявлено відсутності морфологічних змін СОТК. У 13 (25%) хворих на ДЕКП та ЦД2 виявлено зміни поверхневого епітелію частіше у вигляді вогнищевої десквамації іноді у поєднанні з явищами субатрофії або атрофії, у 6 (11,5%) пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 відзначено зменшення кількості келихоподібних клітин. Серед хворих на ДЕКП та ЦД2 переважали пацієнти 30 (57,7%) з помірно-вираженою клітинною інфільтрацією. Крім того, інтенсивність прозапального клітинного інфільтрату у пацієнтів з ДЕКП була більш значною та різноманітною. У той час як при СПК домінували пацієнти з нормальним клітинним складом СОТК, тобто відсутністю запальної клітинної інфільтрації – 14 (46,7%) хворих ( $p < 0,05$ ). У клітинному інфільтраті при ДЕКП переважали лімфоцити та плазмоцити (88,5% та 78,8% відповідно). При цьому майже у третини хворих на ДЕКП у клітинному інфільтраті зустрічалися макрофаги та еозинофіли, у 4 (7,7%) пацієнтів виявлено нейтрофіли, а у 10 (19,2%) – моноцити. Інтенсивність та різноманітність запально-клітинного інфільтрату корелювало з набряком строми, повнокровністю судин мікроциркуляторного русла та ознаками субатрофії залоз, що свідчить про суттєву інтенсивність запалення слизової оболонки товстої кишки. При проведенні PAS-реакції у пацієнтів з ДЕКП виявлені ознаки порушень слизоутворення: відносно зменшення кількості вакуолей у келихоподібних клітинах та зниження секреції в деяких клітинах а також значне зниження PAS-реакції в окремих криптах, особливо з наявністю атрофії або субатрофії залоз. При проведенні імуногістохімічного дослідження (ІГХД) встановлено, що VEGF у слизовому шарі товстої кишки присутній переважно у хворих на ДЕКП, та інтенсивність забарвлення корелює з прозапальною клітинною інфільтрацією та зниженням слизоутворення у цих хворих. Інтенсивність забарвлення VEGF при ІГХД у хворих на ДЕКП та ЦД2 була в 2,3 рази вище, ніж при СПК ( $7,4 \pm 0,9$  бала та  $3,2 \pm 0,6$  бала відповідно) ( $p < 0,01$ ). Встановлено, що кореляційний зв'язок між підвищенням рівня VEGF в плазмі та інтенсивності ІГХД з VEGF був достатньо

високим ( $r=0,74$ ), що може свідчити про значну патогенетичну роль гіпоксії та порушень мікроциркуляції в формуванні ДЕКП при ЦД2. При проведенні ПГХД з клаудином-1 у слизовій оболонці товстої кишки хворих на ДЕКП виявлена тенденція до зменшення його інтенсивності у порівнянні з пацієнтами із СПК. При ДЕКП інтенсивність забарвлення була переважно низькою, у деяких хворих помірною з нерівномірним розподілом між клітинами, з 25-50% позитивних клітин та загальним балом  $4,3 \pm 0,6$  балів ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про підвищення проникності міжклітинних щільних контактів та порушення проникності слизового бар'єру кишечника на тлі мікрозапалення в СОТК.

Отже, наші данні суттєво доповнюють інформацію існуючих публікацій щодо ендоскопічних та морфологічних змін при ДЕКП та ЦД2.

Зміни кишкової мікробіоти сприяють розвитку дестабілізації кишкового бар'єру та можуть бути важливим чинником розвитку ДЕКП. [153] Декілька масштабних метагеномних досліджень, продемонстрували зменшення кількості бутират-продукуючої флори (*Roseburia* та *Faecalibacterium prausnitzii*) у хворих із ЦД2 особливо з ДЕКП у порівнянні зі здоровими. [44, 154] Крім того, показано відносне зменшення долі *Firmicutes* (*Bacteroides vulgatus*, *Faecalibacterium prausnitzii*), *Bifidobacterium* та *Roseburia*, з підвищенням *Bacteroidetes* і *Proteobacteria* у хворих із ДЕКП та ЦД2. [155] В дослідженні Ткач С.М., Юзвенко Т.Ю. (2017) [156] доведено, що одним із ефективних методів ранньої діагностики змін кишкової мікробіоти та дисбіозу у хворих на ЦД2 є визначення синдрому надмірного бактеріального росту, який зустрічався не тільки при ДЕКП, а й у хворих на ЦД2 в цілому у 45,5%.

За нашими даними у хворих на ЦД2 СНБР зустрічався більш ніж у половини пацієнтів – 63 (53,8%), що достовірно перевищувало норму ( $p < 0,001$ ). Частота синдрому надмірного бактеріального росту була максимальною у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, у яких він виявлявся у 52 (72,2%) хворих. При вивченні інтенсивності СНБР встановлено, що рівень водню після навантаження лактулозою в цілому по групі ЦД2 був достовірно вище норми ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 інтенсивність СНБР була максимальною ( $32,5 \pm 3,1$  ppm, при нормі  $16,9 \pm 1,5$  ppm) і

не тільки перевищувала норму ( $p < 0,01$ ), але була в 1,54 рази вище за показники хворих на ЦД2 без уражень кишечника ( $p < 0,05$ ). Частота СНБР корелювала з тривалістю ЦД2 і була максимальною у пацієнтів із перебігом захворювання більше 10 років. Крім того, ступінь порушення глікемічного профілю також впливала на СНБР. Серед хворих з ДЕКП та ЦД2 максимальна частота СНБР спостерігалась у пацієнтів з рівнем HbA1c вище 9,0% - 10 (90,9%) з 11 обстежених.

Незважаючи на різноманітність кишкової мікробіоти, у її складі переважають 5 типів мікроорганізмів: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, що включають величезну кількість груп, класів, родів та видів мікроорганізмів. При цьому типи Firmicutes та Bacteroidetes становлять понад 90% усіх представників кишкової мікробіоти. [124] Незважаючи на численні дослідження, які підтверджують важливість мікробіоти кишечника в патофізіології ЦД2 та ДЕКП, ця сфера знаходиться на ранній стадії досліджень. Наразі встановлено, що деякі мікробні таксони та пов'язані з ними молекулярні механізми можуть бути залучені до метаболізму глюкози, пов'язаного з ЦД2. [157,158] Висновки опублікованих досліджень дещо суперечливі, в той же час доведено, що кількість флори родів *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* і *Roseburia* зменшується при ЦД2 та ДЕКП, тоді як бактерії родів *Ruminococcus*, *Fusobacterium* і *Blautia* дещо збільшуються у таких хворих. [34,159]

В цілому по групі обстежених хворих на ЦД2 спостерігалось зниження рівня *Bacteroidetes* ( $p < 0,05$ ) при зростанні кількості *Firmicutes* ( $p < 0,05$ ) та незначному підвищенні *Actinobacteria*. При цьому, у пацієнтів з ЦД2 виявлено зниження одного з основних штамів регуляторної, бутират-продукуючої флори – *Faecalibacterium prausnitzii*, що може свідчити не тільки про кількісні порушення кишкового мікробіому, але й про зміни його метаболічної активності. Найбільш значущі дисбіотичні порушення виявлені у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2. У цих хворих рівень *Bacteroidetes* знижувався до 26,9% ,що в 1,6 рази нище норми ( $p < 0,01$ ). В той же час кількість *Firmicutes* зростала до 42,2% ( $p < 0,05$ ). На тлі цих змін встановлено значне зниження *Faecalibacterium prausnitzii* до 3,2% ( $p < 0,05$ ). Ступінь порушення мікробіому відрізнявся при різному перебігу ЦД2. Найбільш виражені зміни



мікробіоти кишечника діагностовано у хворих з декомпенсованим ЦД2, тому зменшення кількості *Bacteroidetes* зростання *Firmicutes* може розглядатися як маркер розвитку декомпенсації у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, а дослідження співвідношення ( $F/B$ ) може використовуватися не лише як параметр діагностики діабетичної ентероколопатії, а і як ранній неінвазивний показник розвитку декомпенсації цукрового діабету другого типу.

Крім того, рівень *Faecalibacterium prausnitzii* знижувався із формування декомпенсації ЦД2 в усіх групах хворих, але найнищим він був у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2.

Підвищення рівня  $TGF-\beta_1$  суттєво впливає на зміни кишкового мікробіому у хворих на ЦД2 та має прямий виражений кореляційний зв'язок зі змінами *Firmicutes*, ( $r=0,74$ ) тоді як з кількістю *Bacteroidetes* встановлена зворотня кореляційна залежність ( $r= -0,71$ ). При проведенні кореляційного аналізу, зв'язку підвищення рівня VEGF із кількістю *Bacteroidetes*, виявлена достатньо інтенсивна непряма кореляція, але тільки у випадках виключення хворих з проліферативною діабетичною ретинопатією ( $r= -0,67$ ). При визначенні кореляції між рівнем VEGF та кількістю *Firmicutes* встановлений прямий кореляційний зв'язок ( $r=0,64$ ). На тлі підвищення  $TGF-\beta_1$  та VEGF відзначалася модифікація метаболічної активності кишкового мікробіому зі зниженням бутират-продукуючої флори – *Faecalibacterium prausnitzii*. При цьому більш виражені зміни кишкового мікробіому виявлені у пацієнтів на тлі зростання VEGF.

Таким чином, отримані нами данні про зміни кишкового мікробіому у пацієнтів з ЦД2 та хворих із ДЕКП на тлі модифікації факторів росту суттєво розширюють уявлення про патогенетичну роль дисбіотичних змін у пацієнтів ДЕКП та ЦД2.

Лікування хворих на ЦД2 ставить за мету нормалізацію глікемічного профілю та зниження ризику розвитку ускладнень цукрового діабету за рахунок підтримання цільового рівня показників глюкози крові та HbA1c. Усі пацієнти з ЦД2 отримували індивідуалізовано підібрану терапію, згідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги

хворим з цукровим діабетом 2 типу, який був затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України. [77] Крім того, 30 пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 отримували курси рифаксиміну (1200 мг на добу 10 днів), який може розглядатися як сучасний, перспективний метод корекції порушень кишкового мікробіому. [160, 161] Рифаксимін це високоефективний селективний кишковий антибіотик, який має широкий спектр антибактеріальної дії, як на грамнегативну так і на грампозитивну флору, анаеробних та аеробних бактерій. Препарат має високий профіль безпеки, що пояснюється низькою абсорбцією. Препарат не метаболізується в печінці, тому при його застосуванні система цитохрому P450 не задіяна та будь-яких клінічно значущих взаємодій з іншими препаратами не встановлено. Препарат не викликає розвитку резистентності і тому може бути використаний повторно. [162, 163, 164] В дослідженні A.Maisey (2016) [135] продемонстровано ефективність одноразових курсів рифаксиміну у хворих з ДЕКП та ЦД2 з діареєю та СНБР. Інші дослідники мали досвід емпіричного застосування рифаксиміну при ДЕКП з СНБР. [151] Conserción Zavaleta MJ et al (2021) [19] рекомендував застосовувати рифаксимін у хворих з ДЕКП із діареєю та СНБР та відмічав покращення симптомів у 33-99% пацієнтів. При лікуванні хворих з ДЕКП та ЦД2 дуже важливим є індивідуальний підбір цукрознижуючої терапії з урахуванням побічних ефектів протидіабетичних препаратів, таких як гіпоглікемія, спричинена похідними сульфонілсечовини, діарея та здуття живота через інгібітори альфа-глюкозидази. [23, 165, 166]

У наших пацієнтів базисним препаратом був метформін, який є найбільш вивченим з точки зору ефективності та безпеки. [167, 168] Ефективність базисної цукрознижуючої терапії пацієнтів з ДЕКП і ЦД2 та хворих з ЦД2 без уражень кишечника достовірно не відрізнялась. В той же час, термін досягнення цільового глікемічного профілю у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 був більш тривалим, ніж у хворих на ЦД2 без уражень кишечника. Крім того, у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 дещо частіше виникала необхідність застосування комбінації декількох цукрознижуючих препаратів.

На тлі комбінованої цукрознижуючої терапії та рифаксиміну у 16 (53,3%) хворих на ДЕКП та ЦД2 відмічено виражене покращення загального стану, серед

пацієнтів контрольної групи, які отримували лише базисну терапію таких хворих було лише 11 (26,1%) ( $p < 0,05$ ). На тлі двох тижневої терапії у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, які приймали рифаксимін абдомінальний біль та дискомфорт зменшувалися у 19 (63,3%) хворих, нормалізація випорожнень відмічена у 21 (70,0%), а зниження інтенсивності всіх симптомів ДЕКП у 17 (56,7%), що було достовірно вище, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Однак, на 4 тиждень терапії у пацієнтів, які приймали рифаксимін, відмічено відносне наростання інтенсивності абдомінального болю та дискомфорту, порушень випорожнень та загальних кишкових симптомів, що було розцінено нами як втрата ефекту курсової терапії рифаксиміном. Тому хворим на ДЕКП та ЦД2 цієї групи були проведені повторні 10-денні курси рифаксиміном у тій же дозі на 4 та 8 тижні лікування. На 12-му тижні була оцінена динаміка клінічних симптомів у хворих на ДЕКП та ЦД2 обох груп. Найбільш виражене зниження симптоматики виявлено у хворих після триразового курсового застосування рифаксиміну, яке виражалось у зменшенні та зникненні абдомінального болю та/або дискомфорту в 24 (80,0%) пацієнтів, нормалізації випорожнень у 25 (83,3%), зменшенні та відсутності здуття живота 22 (73,3%) та зменшенні всіх симптомів ДЕКП у 21 (70,0%) хворого ( $p < 0,05$ ). При цьому клінічні ефекти лікування зберігалися до 24 тижня базисної терапії. Таким чином, отримані нами клінічні дані не протирічать раніше опублікованим та дещо їх поглиблюють.

На тлі лікування ДЕКП та ЦД2 відмічені позитивні зміни факторів росту, які знижувались вже на 4-й тиждень терапії. При цьому на 12 тижні лікування позитивні тенденції зниження рівня TGF- $\beta_1$  зберігалися в обох групах. У той же час після повторних курсів рифаксиміну у хворих на ДЕКП та ЦД2 TGF- $\beta_1$  достовірно від норми не відрізнявся ( $11,03 \pm 1,19$  нг/мл при нормі  $8,94 \pm 0,83$  нг/мл) ( $p < 1,0$ ), але був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Тоді як у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2, які приймали тільки базисну цукрознижуючу терапію, незважаючи на достовірне зниження рівня TGF- $\beta_1$ , порівняно з хворими на ДЕКП та ЦД2 до лікування, його показники залишалися в 2 рази вищими за нормативні значення ( $17,23 \pm 1,74$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ). Рівень VEGF на 12-му тижні лікування у пацієнтів, які отримували повторні курси рифаксиміну знижувався більш

інтенсивно, ніж у хворих контрольної групи ( $88,12 \pm 8,77$  пг/мл і  $102,46 \pm 9,54$  пг/мл відповідно) ( $p < 0,05$ ).

Разом із клінічним покращенням відмічена тенденція до нормалізації ендоскопічної картини кишечника у пацієнтів з ДЕКП. На тлі повторних курсів рифаксиміну ендоскопічні ознаки запалення: вогнищева гіперемія СОТК, ослаблення судинного малюнка та набряк СОТК виявлялися рідше, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). При вивченні біопсійного матеріалу також відмічена позитивна динаміка. Після терапії у хворих на ДЕКП та ЦД2, які приймали рифаксимін, не виявлялася десквамація поверхневого епітелію, зменшувалася інтенсивність, поширеність та клітинне різноманіття запального інфільтрату у слизовій оболонці товстого кишечника, у той час як у хворих, що отримували базисну терапію, подібної суттєвої морфологічної динаміки не відзначалося. На тлі терапії рифаксиміном покращувалось слизоутворення, збільшувалась інтенсивність PAS-реакції ( $p < 0,05$ ). При проведенні ІГХД у пацієнтів, які приймали повторні курси рифаксиміну рівень забарвлення VEGF достовірно знижувався у порівнянні з хворими з ДЕКП та ЦД2 до терапії ( $p < 0,05$ ) це корелювало із зменшенням клітинного інфільтрату у СОТК та повнокров'ям мікросудинного русла. У пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 відмічено достовірне підвищення інтенсивності фарбування клаудином-1 порівняно як з хворими до терапії, так і з пацієнтами контрольної групи після лікування ( $7,6 \pm 0,8$  балів,  $4,3 \pm 0,6$  балів та  $5,8 \pm 0,8$  балів відповідно) ( $p < 0,05$ ) та ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про тенденцію до стабілізації щільних контактів та слизового бар'єру кишечника.

Таким чином, застосування повторних курсів рифаксиміну було ефективним у хворих з ДЕКП та ЦД2 та призводило до клінічного, ендоскопічного та морфологічного покращення з тенденцією до нормалізації цитокінового профілю хворих. Це суттєво поглиблює дані щодо лікування пацієнтів з ДЕКП та ЦД2.

## ВИСНОВКИ

1. Діабетична ентероколопатія зустрічається у 52,2% хворих на ЦД2, частіше з тривалістю основного захворювання більше 5 років, поєднується з мікроангіопатіями, проявами автономної нейропатії та може бути пов'язана з розвитком декомпенсації ЦД2. Факторами ризику розвитку ДЕКП можуть бути надлишкова вага та метаболічний синдром, а також перенесені харчові токсикоінфекції, кишкові інфекції, порушення характеру та режиму харчування, стрес.

2. Клінічна картина ДЕКП неспецифічна, абдомінальний біль не є основною скаргою хворих і зустрічається у 59,7% пацієнтів. Абдомінальний біль при ДЕКП без чіткої локалізації, низької та помірної інтенсивності, ниючого характеру, частіше виникає 3 - 5 разів на тиждень. Порушення дефекації виявляється у всіх хворих на ДЕКП та ЦД2, домінують закрепи – 51,4%, діарея зустрічається у 30,6%, а чергування закрепів та проносів – 18,0% хворих.

3. Фактори росту TGF- $\beta_1$  і VEGF відіграють певну роль в патогенезі ДЕКП та ЦД. На тлі нормального генетичного кодування синтезу TGF- $\beta_1$  і відсутності впливу пригнічуючого однонуклеотидного поліморфізму TGF- $\beta_1$ \*915 G/C, рівні TGF- $\beta_1$  і VEGF у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 були підвищені ( $21,94 \pm 1,91$  пг/мл і  $132,54 \pm 9,67$  пг/мл відповідно  $p < 0,05$ ). Рівень TGF- $\beta_1$  був максимальним у пацієнтів з ДЕКП та ЦД2 із запорами ( $26,02 \pm 2,31$  пг/мл  $p < 0,05$ ), а VEGF – у пацієнтів з ДЕКП і діареєю ( $152,67 \pm 13,21$  пг/мл  $p < 0,05$ ). Підвищення рівнів TGF- $\beta_1$  і VEGF корелювало із змінами кишкового мікробіому у хворих на ЦД2.

4. У обстежених виявлялися ендоскопічні зміни слизової оболонки товстої кишки: ослаблення судинного малюнка, вогнищева гіперемія, набряк та «зернистість» СОТК, частіше у пацієнтів з ДЕКП із діареєю. На тлі цього відзначено вогнищеву десквамацію та атрофію поверхневого епітелію із субатрофією залоз, зменшенням кількості келихоподібних клітин та порушенням слизоутворення зі зниженням інтенсивності PAS-реакції. Це поєднувалося з поліморфно-клітинною помірно-вираженою запальною інфільтрацією з

переважанням лімфоцитів і плазмоцитів, набряком строми, з активним синтезом VEGF як фактора стимуляції ангіогенезу, рівень якого підвищувався як у плазмі, так і в СОТК ( $r=0,74$ ). На цьому фоні збільшувалася проникність слизового бар'єру кишечника за рахунок дисфункції щільних міжклітинних контактів при зниженні клаудину-1.

5. У 53,8% хворих на ЦД2 виявлено СНБР, який частіше зустрічався у хворих на ДЕКП та ЦД2 (72,2%), а його інтенсивність перевищувала норму в 2 рази. При ЦД2 відзначалося порушення кількості кишкової флори зі зниженням рівня *Bacteroidetes* та збільшенням кількості *Firmicutes*. На тлі цього відзначалося зростання числа умовно-патогенної флори та зменшення кількості *Faecalibacterium prausnitzii*. Виразність змін кишкового мікробіому корелювала із тривалістю ЦД2, збільшуючись у міру набування стажу захворювання та зростала у пацієнтів із декомпенсованим вуглеводним обміном.

6. У хворих на ДЕКП та ЦД2 відзначено необхідність більш тривалої комбінованої цукрознижувальної терапії для досягнення цільового глікемічного профілю. Додавання до базисної цукрознижувальної терапії пацієнтам з ДЕКП та ЦД2 рифаксиміну достовірно покращувало загальне самопочуття, зменшувало інтенсивність абдомінального болю та доскомфорту, сприяло нормалізації випорожнень та призводило до зменшення всіх симптомів ДЕКП. Застосування повторних курсів рифаксиміну було ефективнішим, ніж одноразовий курс. Повторні курси лікування, крім позитивної клінічної та ендоскопічної динаміки, призводили до зниження рівнів TGF- $\beta_1$  та VEGF, поєднувалися з покращенням морфологічної картини в СОТК, сприяли зниженню інтенсивності та частоти СНБР, підвищення рівня *Bacteroidetes*, зниження та нормалізації кількості *Firmicutes* та *Actinobacteria*, а також збільшення *Faecalibacterium prausnitzii*.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів із встановленим діагнозом цукрового діабету другого типу, у яких з'являються скарги на абдомінальний біль або дискомфорт, порушення випорожнення, метеоризм слід виключати діабетичну ентероколопатію. Діагностика та лікування пацієнтів із діабетичною ентероколопатією потребує додаткової уваги лікарів, формування міждисциплінарної команди ендокринолог-гастроентеролог-терапевт-сімейний лікар.

2. Діагностика ДЕКП у хворих на ЦД2 потребує оцінки клінічних симптомів з урахуванням особливостей абдомінального болю та порушень випорожнення з аналізом ендоскопічних та морфологічних змін СОТК та оцінкою кишкової мікробіоти.

3. Лікування ДЕКП при ЦД2 повинно бути комплексним із застосуванням тривалої комбінованої цукрознижуючої терапії з повторними 10-ти денними курсами рифаксиміну в дозі 1200 мг на добу на 2, 4 та 8 тижні лікування.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Poretzky L. Principles of Diabetes Mellitus. 3<sup>th</sup> ed. Springer Cham; 2017. 1066 p.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1513-1530.
3. Williams R, Colagiuri S, Almutairi R, Montoya PA, Basit A, Beran D, Besançon S, et al. IDF DIABETES ATLAS, 9<sup>th</sup> ed. International Diabetes Federation [Internet]. 2019; 176 p. Available from: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).
4. Kyrou I, Tsigos C, Mavrogianni C, Cardon G, Van Stappen V, Latomme J, Kivelä J, et al. Sociodemographic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: a narrative review with emphasis on data from Europe. *BMC Endocr Disord*. 2020 Mar 12;20(Suppl 1):134. doi: 10.1186/s12902-019-0463-3.
5. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
6. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
7. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep*. 2014 Aug;14(8):508. doi: 10.1007/s11892-014-0508-y.
8. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Jan-Mar;11(1):73-79. doi: 10.1016/j.dsx.2016.06.017.
9. Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;13(1):3-15. doi: 10.1080/17474124.2019.1543023.
10. Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *J Nutr Biochem*. 2019 Jan;63:101-108. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.10.003.
11. Pradeepa R, Mohan V. Prevalence of type 2 diabetes and its complications in India and economic costs to the nation. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Jul;71(7):816-824. doi: 10.1038/ejcn.2017.40.



12. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
13. TODAY Study Group; Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, Tesfaldet B, Tryggestad J, et al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Jul 29;385(5):416-426. doi: 10.1056/NEJMoa2100165.
14. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, Standl E, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Dec;26(2\_suppl):25-32. doi: 10.1177/2047487319878371.
15. Younossi ZM, Tampi RP, Racila A, Qiu Y, Burns L, Younossi I, Nader F. Economic and Clinical Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):283-289. doi: 10.2337/dc19-1113.
16. Gotfried J, Priest S, Schey R. Diabetes and the Small Intestine. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017 Dec;15(4):490-507. doi: 10.1007/s11938-017-0155-x.
17. Piper MS, Saad RJ. Diabetes Mellitus and the Colon. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017 Dec;15(4):460-474. doi: 10.1007/s11938-017-0151-1.
18. Reszczyńska M, Kempieński R. The Prevalence of Enteropathy Symptoms from the Lower Gastrointestinal Tract and the Evaluation of Anorectal Function in Diabetes Mellitus Patients. *J Clin Med*. 2021 Jan 22;10(3):415. doi: 10.3390/jcm10030415.
19. Zavaleta CMJ, Yovera GJG, Marreros MDM, Robles RLDP, Taype PKR, Gálvez SKN, Torres ALF, et al. Diabetic gastroenteropathy: An underdiagnosed complication. *World J Diabetes*. 2021 Jun 15;12(6):794-809. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.794.
20. Du YT, Rayner CK, Jones KL, Talley NJ, Horowitz M. Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis, and Management. *Diabetes Care*. 2018 Mar;41(3):627-637. doi: 10.2337/dc17-1536.

21. Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymisławski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Apr;27(4):567-572. doi: 10.17219/acem/67961.
22. Bondar A, Popa AR, Papanas N, Popoviciu M, Vesa CM, Sabau M, Daina C, et al. Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Jul;22(1):690. doi: 10.3892/etm.2021.10122.
23. Meldgaard T, Olesen SS, Farmer AD, Krogh K, Wendel AA, Brock B, Drewes AM, et al. Diabetic Enteropathy: From Molecule to Mechanism-Based Treatment. *J Diabetes Res*. 2018 Sep 16;2018:3827301. doi: 10.1155/2018/3827301.
24. Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 May;26(5):611-24. doi: 10.1111/nmo.12330.
25. Ordög T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy. *Neurogastroenterol Motil*. 2008 Jan;20(1):8-18. doi: 10.1111/j.1365-2982.2007.01056.x.
26. Rovella V, Rodia G, Di Daniele F, Cardillo C, Campia U, Noce A, Candi E, et al. Association of Gut Hormones and Microbiota with Vascular Dysfunction in Obesity. *Nutrients*. 2021 Feb 13;13(2):613. doi: 10.3390/nu13020613.
27. Le YZ. VEGF production and signaling in Müller glia are critical to modulating vascular function and neuronal integrity in diabetic retinopathy and hypoxic retinal vascular diseases. *Vision Res*. 2017 Oct;139:108-114. doi: 10.1016/j.visres.2017.05.005.
28. Zhan H, Li H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li Y. Association of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor Levels With Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021 May 27;12:674343. doi: 10.3389/fimmu.2021.674343.
29. Aksoy EK, Çetinkaya H, Savaş B, Ensari A, Torgutalp M, Efe C. Vascular endothelial growth factor, endostatin levels and clinical features among patients with ulcerative colitis and irritable bowel syndrome and among healthy controls: a cross-sectional

- analytical study. *Sao Paulo Med J*. 2018 Nov-Dec;136(6):543-550. doi: 10.1590/1516-3180.2018.0274161118.
30. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Gil Á, Gómez-Llorente C. Effects of Probiotics on Metabolic Syndrome: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2020 Jan 1;12(1):124. doi: 10.3390/nu12010124.
  31. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, Nieuwdorp M, Clément K. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;17(5):279-297. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9.
  32. Sedighi M, Razavi S, Navab-Moghadam F, Khamseh ME, Alaei-Shahmiri F, Mehrtash A, Amirmozafari N. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microb Pathog*. 2017 Oct;111:362-369. doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.038.
  33. Salamon D, Sroka-Oleksiak A, Kapusta P, Szopa M, Mrozińska S, Ludwig-Słomczyńska AH, Wołkow PP, et al. Characteristics of gut microbiota in adult patients with type 1 and type 2 diabetes based on next-generation sequencing of the 16S rRNA gene fragment. *Pol Arch Intern Med*. 2018 Jun 30;128(6):336-343. doi: 10.20452/pamw.4246.
  34. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020 Jan;51:102590. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051.
  35. Hamasaki-Matos AJ, Córdor-Marín KM, Aquino-Ortega R, Carrillo-Ng H, Ugarte-Gil C, Silva-Caso W, Aguilar-Luis MA, et al. Characterization of the gut microbiota in diabetes mellitus II patients with adequate and inadequate metabolic control. *BMC Res Notes*. 2021 Jun 24;14(1):238. doi: 10.1186/s13104-021-05655-z.
  36. D'Antongiovanni V, Pellegrini C, Fornai M, Colucci R, Blandizzi C, Antonioli L, Bernardini N. Intestinal epithelial barrier and neuromuscular compartment in health and disease. *World J Gastroenterol*. 2020 Apr 14;26(14):1564-1579. doi: 10.3748/wjg.v26.i14.1564.

37. Veiga-Fernandes H, Mucida D. Neuro-Immune Interactions at Barrier Surfaces. *Cell*. 2016 May 5;165(4):801-11. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.041.
38. Salvo Romero E, Alonso Cotoner C, Pardo Camacho C, Casado Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015 Nov;107(11):686-96. doi: 10.17235/reed.2015.3846/2015.
39. Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol*. 2016 Oct;16(10):639-49. doi: 10.1038/nri.2016.88.
40. Oshima T, Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases. *J Gastroenterol*. 2016 Aug;51(8):768-78. doi: 10.1007/s00535-016-1207-z.
41. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med*. 2018 Aug 16;50(8):1-9.
42. Damms-Machado A, Louis S, Schnitzer A, Volynets V, Rings A, Basrai M, Bischoff SC. Gut permeability is related to body weight, fatty liver disease, and insulin resistance in obese individuals undergoing weight reduction. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jan;105(1):127-135. doi: 10.3945/ajcn.116.131110.
43. Cox AJ, Zhang P, Bowden DW, Devereaux B, Davoren PM, Cripps AW, West NP. Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017 Apr;43(2):163-166. doi: 10.1016/j.diabet.2016.09.004.
44. Qiu J, Zhou H, Jing Y, Dong C. Association between blood microbiome and type 2 diabetes mellitus: A nested case-control study. *J Clin Lab Anal*. 2019 May;33(4):e22842. doi: 10.1002/jcla.22842.
45. Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Jun;1397(1):66-79. doi: 10.1111/nyas.13360.
46. Nighot M, Rawat M, Al-Sadi R, Castillo EF, Nighot P, Ma TY. Lipopolysaccharide-Induced Increase in Intestinal Permeability Is Mediated by TAK-1 Activation of IKK and MLCK/MYLK Gene. *Am J Pathol*. 2019 Apr;189(4):797-812. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.12.016.

47. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021 Apr 22;12:673708. doi: 10.3389/fimmu.2021.673708.
48. Kessoku T, Kobayashi T, Tanaka K, Yamamoto A, Takahashi K, Iwaki M, Ozaki A, et al. The Role of Leaky Gut in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 29;22(15):8161. doi: 10.3390/ijms22158161.
49. Novakovic M, Rout A, Kingsley T, Kirchoff R, Singh A, Verma V, Kant R, et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World J Cardiol.* 2020 Apr 26;12(4):110-122. doi: 10.4330/wjc.v12.i4.110.
50. Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, Park HT, Ghim J, Kwon Y, Jeon J, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Exp Mol Med.* 2018 Feb 23;50(2):e450. doi: 10.1038/emm.2017.282.
51. Gong Y, Sunq A, Roth RA, Hou J. Inducible Expression of Claudin-1 in Glomerular Podocytes Generates Aberrant Tight Junctions and Proteinuria through Slit Diaphragm Destabilization. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jan;28(1):106-117. doi: 10.1681/ASN.2015121324.
52. Guo J, Lei M, Cheng F, Liu Y, Zhou M, Zheng W, Zhou Y, et al. RNA-binding proteins tristetraprolin and human antigen R are novel modulators of podocyte injury in diabetic kidney disease. *Cell Death Dis.* 2020 Jun 2;11(6):413. doi: 10.1038/s41419-020-2630-x.
53. Ben-Kraiem A, Sauer RS, Norwig C, Popp M, Bettenhausen AL, Atalla MS, Brack A, et al. Selective blood-nerve barrier leakiness with claudin-1 and vessel-associated macrophage loss in diabetic polyneuropathy. *J Mol Med (Berl).* 2021 Sep;99(9):1237-1250. doi: 10.1007/s00109-021-02091-1.
54. Tuleta I, Frangogiannis NG. Diabetic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021 Apr 1;1867(4):166044. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.166044.

55. Yue Y, Meng K, Pu Y, Zhang X. Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) mediates cardiac fibrosis and induces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Nov;133:124-130. doi: 10.1016/j.diabres.2017.08.018.
56. Wang L, Wang HL, Liu TT, Lan HY. TGF-Beta as a Master Regulator of Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 23;22(15):7881. doi: 10.3390/ijms22157881.
57. Stolfi C, Troncone E, Marafini I, Monteleone G. Role of TGF-Beta and Smad7 in Gut Inflammation, Fibrosis and Cancer. *Biomolecules.* 2020 Dec 27;11(1):17. doi: 10.3390/biom11010017.
58. Ihara S, Hirata Y, Koike K. TGF- $\beta$  in inflammatory bowel disease: a key regulator of immune cells, epithelium, and the intestinal microbiota. *J Gastroenterol.* 2017 Jul;52(7):777-787. doi: 10.1007/s00535-017-1350-1.
59. Vázquez-Frias R, Gutiérrez-Reyes G, Urbán-Reyes M, Velázquez-Guadarrama N, Fortoul-van der Goes TI, Reyes-López A, Consuelo-Sánchez A. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015 Jan-Mar;80(1):6-12. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2014.11.001.
60. Shah R, Hurley CK, Posch PE. A molecular mechanism for the differential regulation of TGF-beta1 expression due to the common SNP -509C-T (c. -1347C > T). *Hum Genet.* 2006 Nov;120(4):461-9.
61. Liberek A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Kloska A, Świdarska J, Kmiec Z, Łuczak G, Wierzbicki P, et al. Clinical parameters of inflammatory bowel disease in children do not correlate with four common polymorphisms of the transforming growth factor  $\beta$ 1 gene. *Acta Biochim Pol.* 2011;58(4):641-4. doi:10.18388/abp.2011\_2236
62. Bashashati M, Rezaei N, Bashashati H, Shafieyoun A, Daryani NE, Sharkey KA, Storr M. Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Dec;24(12):1102-e566. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01990.x.
63. Rodrigues KF, Pietrani NT, Sandrim VC, Vieira CM, Fernandes AP, Bosco AA, Gomes KB. Association of a Large Panel of Cytokine Gene Polymorphisms with

- Complications and Comorbidities in Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res.* 2015;2015:605965. doi: 10.1155/2015/605965.
64. Zhong HJ, Yuan Y, Xie WR, Chen MH, He XX. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated with More Serious Small Intestinal Mucosal Injuries. *PLoS One.* 2016 Sep 6;11(9):e0162354. doi: 10.1371/journal.pone.0162354.
65. Zhao M, Liao D, Zhao J. Diabetes-induced mechanophysiological changes in the small intestine and colon. *World J Diabetes.* 2017 Jun 15;8(6):249-269. doi: 10.4239/wjd.v8.i6.249.
66. Bharucha AE, Locke GR, Murray JA. Gastrointestinal Manifestations of Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., editors. *Diabetes in America.* 3rd edition. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567989/>
67. Maconi G, Hausken T, Dietrich CF, Pallotta N, Sporea I, Nurnberg D, Dirks K, et al. Gastrointestinal Ultrasound in Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract - EFSUMB Consensus Statement. *Ultrasound Int Open.* 2021 Apr;7(1):E14-E24. doi: 10.1055/a-1474-8013.
68. Prasad VG, Abraham P. Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus. *Indian J Gastroenterol.* 2017 Jan;36(1):11-22. doi: 10.1007/s12664-016-0724-2.
69. Soltanian N, Janghorbani M. Effect of flaxseed or psyllium vs. placebo on management of constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in constipated patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr ESPEN.* 2019 Feb;29:41-48. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.11.002.
70. Bharucha AE, Low P, Camilleri M, Veil E, Burton D, Kudva Y, Shah P, et al. A randomised controlled study of the effect of cholinesterase inhibition on colon function in patients with diabetes mellitus and constipation. *Gut.* 2013 May;62(5):708-15. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302483.
71. Christie J, Shroff S, Shahnavaaz N, Carter LA, Harrison MS, Dietz-Lindo KA, Hanfelt J, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Examine the

- Effectiveness of Lubiprostone on Constipation Symptoms and Colon Transit Time in Diabetic Patients. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):356-364. doi: 10.1038/ajg.2016.531.
72. Hansen M, Sonne DP, Mikkelsen KH, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Bile acid sequestrants for glycemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2017 May;31(5):918-927. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.011.
73. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul;10(7):712-721.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
74. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017 Oct 26;6(11):99. doi: 10.3390/jcm6110099.
75. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021 Jul;70(7):1214-1240. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598.
76. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jan 1;116(1):17-44. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036.
77. Наказ МОЗ України від 21 грудня 2012 року N 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» Адаптована клінічна настанова «Цукровий діабет тип 2». Доступно:[https://ips.ligazakon.net/document/moz21173?an=11&ed=2012\\_12\\_21](https://ips.ligazakon.net/document/moz21173?an=11&ed=2012_12_21)
78. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
79. Колеснікова ОВ. Римські критерії IV. Синдром подразненого кишечника. Коментар для лікарів-практиків щодо нового визначення СПК. *Сучасна гастроентерологія*. 2017;5:103-106.



80. Нікіфорова ОС. Клініко-патогенетичні особливості процесів хронізації мігрені та шляхи їх корекції у пацієнтів з абдомінальним ожирінням [дисертація доктора філософії]. Полтава: Українська медична стоматологічна академія МОЗ України; 2020. 178 с.
81. Свінцицький АС. Абдомінальний больовий синдром у клінічній практиці. Практикуючий лікар. 2013;3:11-17.
82. Januszewicz W, Kaminski MF. Quality indicators in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2020;13. doi:10.1177/1756284820916693
83. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Digestive Endoscopy* 2020;32: 219–239. doi: 10.1111/den.13545
84. Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry, 6<sup>th</sup> Edition. Theranostic and genomic applications*; 2021. 1000 p.
85. Pinato DJ, Tan TM, Toussi ST, Ramachandran R, Martin N, Meeran K, Ngo N, et al. An expression signature of the angiogenic response in gastrointestinal neuroendocrine tumours: correlation with tumour phenotype and survival outcomes. *Br J Cancer*. 2014 Jan 7;110(1):115-22. doi: 10.1038/bjc.2013.682.
86. Lu S, Singh K, Mangray S, Tavares R, Nible L, Resnick MB, Yakirevich E. Claudin expression in high-grade invasive ductal carcinoma of the breast: correlation with the molecular subtype. *Mod Pathol*. 2013;26(4):485-495. doi: 10.1038/modpathol.2012.187.
87. Shibutani M, Noda E, Maede K, Nagahara H, Ohtani H, Hirakawa K. Low expression of claudin-I and presence of poorly-differentiated tumor cluster correlation with poor prognosis in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2013;33(8):3301-3306.
88. Suren D, Yildirim M, Kaya v, Alikanoglu AS, Bulbuler N, Yildiz M, Sezer C. Loss of tight junction proteins (Claudin 1, 4 and 7) correlates with aggressive behavior in colorectal carcinoma. *Med Sci Monit*. 2014;20:1255-1262. doi: 10.12659/MSM.890598.

89. Sheehan GM, Kallakury BV, Sheehan CE, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Ross JS. Loss of claudin-1 and -7 and expression of claudin-3 and -4 correlate with prognostic variables in prostatic adenocarcinomas. *Hum Pathol*. 2007;38(4):564-569.
90. Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J*. 2017 Apr;11(4):841-852. doi: 10.1038/ismej.2016.176.
91. Jumpstart Consortium Human Microbiome Project Data Generation Working Group. Evaluation of 16S rDNA-based community profiling for human microbiome research. *PLoS One*. 2012;7(6):e39315. doi: 10.1371/journal.pone.0039315.
92. Ткач СМ, Дорофеева АА. Соотношение основных филоципов кишечной микробиоты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2018;3(63):7-14.
93. Escobar JS, Klotz B, Valdes BE, Agudelo GM. The gut microbiota of Colombians differs from that of Americans, Europeans and Asians. *BMC Microbiol* 2014; 14:311-321. doi: 10.1186/s12866-014-0311-6.
94. . Bosco P, Ferri R, Grazia Salluzzo M. Role of the Transforming-Growth-Factor- $\beta$ 1 Gene in Late-Onset Alzheimer's Disease: Implications for the Treatment *Curr Genomics*. 2013 Apr; 14(2): 147–156. doi:10.2174/1389202911314020007
95. Di QG, Sun BH, Jiang MM, Du JF, Mai ZT, Zhang X, Zhou LR, Chi YM, Lv J. Polymorphisms of -800G/A and +915G/C in TGF- $\beta$ 1 gene and lung cancer susceptibility. *Oncol Lett*. 2017 Jul;14(1):733-736. doi:10.3892/ol.2017.6173.
96. Meki AR, Al-Shobaili H. Serum vascular endothelial growth factor, transforming growth factor  $\beta$ 1, and nitric oxide levels in patients with psoriasis vulgaris: their correlation to disease severity. *J Clin Lab Anal*. 2014 Nov;28(6):496-501. doi:10.1002/jcla.21717.
97. Bonfiglio V, Platania CBM, Lazzara F, Conti F, Pizzo C, Reibaldi M, Russo A, et al. TGF- $\beta$  Serum Levels in Diabetic Retinopathy Patients and the Role of Anti-VEGF Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 15;21(24):9558. doi: 10.3390/ijms21249558.

98. Drossman D. Rome IV: functional gastrointestinal disorders — disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257-1261. doi:10.1053/j.gastro.2016.03.035.
99. Hong SM, Baek DH. A Review of Colonoscopy in Intestinal Diseases. *Diagnostics*. 2023; 13(7):1262. doi:org/10.3390/diagnostics13071262
100. Kagueyama FM, Nicoli FM, Bonatto MW, Orso IR. Importance of biopsies and histological evaluation in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopies. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Jul-Sep;27(3):184-7. doi:10.1590/s0102-67202014000300006.
101. Tu WZ, Fu YB, Xie X. RepSox, a small molecule inhibitor of the TGF $\beta$  receptor, induces brown adipogenesis and browning of white adipocytes. *Acta Pharmacol Sin*. 2019 Dec;40(12):1523-1531. doi: 10.1038/s41401-019-0264-2.
102. Moreau JM, Velegraki M, Bolyard C, Rosenblum MD, Li Z. Transforming growth factor- $\beta$ 1 in regulatory T cell biology. *Sci Immunol*. 2022 Mar 18;7(69):eabi4613. doi:10.1126/sciimmunol.abi4613.
103. Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- $\beta$ 1 Signaling and Tissue Fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Apr 2;10(4):a022293. doi: 10.1101/cshperspect.a022293.
104. Khakzad MR, Salari F, Javanbakht M, Hojati M, Varasteh A, Sankian M, Meshkat M. Transforming growth factor beta 1 869T/C and 915G/C polymorphisms and risk of autism spectrum disorders. *Rep Biochem Mol Biol*. 2015 Apr;3(2):82-8.
105. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mişu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455-467.
106. Sena P, Mancini S, Pedroni M, Reggiani Bonetti L, Carnevale G, Roncucci L. Expression of Autophagic and Inflammatory Markers in Normal Mucosa of Individuals with Colorectal Adenomas: A Cross Sectional Study among Italian Outpatients Undergoing Colonoscopy. *Int J Mol Sci*. 2022 May 6;23(9):5211. doi: 10.3390/ijms23095211.

107. Harsch IA, Konturek PC. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into "Old" Diseases. *Med Sci (Basel)*. 2018 Apr 17;6(2):32. doi: 10.3390/medsci6020032.
108. Ahmad A, Yang W, Chen G, Shafiq M, Javed S, Zaidi SSA, Shahid R, et al. Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals. *PLOS ONE*. 2019;14.12: e0226372. doi:org/10.1371/journal.pone.0226372.
109. Delzenne NM, Cani PD, Everard A, Neyrinck AM, Bindels LB. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015 Oct;58(10):2206-17. doi: 10.1007/s00125-015-3712-7.
110. Whang A, Nagpal R, Yadav H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. *EBioMedicine*. 2019 Jan;39:591-602. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.046.
111. Grasset E, Puel A, Charpentier J, Collet X, Christensen JE, Tercé F, Burcelin R. A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism. *Cell Metab*. 2017 May 2;25(5):1075-1090.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.013.
112. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr;172(4):R167-77. doi: 10.1530/EJE-14-0874.
113. Zhang Q, Hu N. Effects of Metformin on the Gut Microbiota in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Dec 16;13:5003-5014. doi: 10.2147/DMSO.S286430.
114. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver*. 2017 Mar 15;11(2):196-208. doi: 10.5009/gnl16126.
115. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shioh STE, Schröder H. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2018 Mar 22;2018:4095789. doi: 10.1155/2018/4095789.

116. Tseng CH, Wu CY. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc.* 2019 Mar;118 Suppl 1:S3-S9. doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.009.
117. Sikalidis AK, Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing A Complex Relationship. *Biomedicines.* 2020; 8(1):8. doi:org/10.3390/biomedicines8010008.
118. De Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Faecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes.* 2017;8:253–267. doi: 10.1080/19490976.2017.1293224.
119. Huang J, Guan B, Lin L, Wang Y. Improvement of intestinal barrier function, gut microbiota, and metabolic endotoxemia in type 2 diabetes rats by curcumin. *Bioengineered.* 2021 Dec;12(2):11947-11958. doi: 10.1080/21655979.2021.2009322.
120. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol.* 2017 Jul 7;23(25):4491-4499. doi: 10.3748/wjg.v23.i25.4491.
121. Ткач СМ, Дорофєєв АЕ, Харченко Н.В. Клінічні рекомендації УГА по веденню хворих на синдром подразненого кишечника. Київ; 2019. 14 с.
122. Hamer HM., et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27:104–119.
123. Камінський ОВ. Огляд сучасних рекомендацій з лікування цукрового діабету 2-го типу. *Ліки України.* 2021;2(248):7-12. doi:org/10.37987/1997-9894.2021.2(248).228972.
124. Tai N, Wong FS, Wen L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16:55-65. doi: 10.1007/s11154-015-9309-0.
125. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol.* 2002 Mar;97(3):604-11. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05537.x. .

126. D'Addio F, La Rosa S, Maestroni A, Jung P, Orsenigo E, Ben Nasr M, Tezza S, et al. Circulating IGF-I and IGFBP3 Levels Control Human Colonic Stem Cell Function and Are Disrupted in Diabetic Enteropathy. *Cell Stem Cell*. 2015 Oct 1;17(4):486-498. doi: 10.1016/j.stem.2015.07.010.
127. Wang M, Hu RY, Wu HB, Pan J, Gong WW, Guo LH, Zhong JM, et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China. *Sci Rep*. 2015 Jun 17;5:11503. doi: 10.1038/srep11503.
128. Song S, Wang B, Zhang X, Hao L, Hu X, Li Z, Sun S. Long-Term Diabetes Mellitus Is Associated with an Increased Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 29;10(7):e0134321. doi: 10.1371/journal.pone.0134321.
129. Takeuchi K, Takehara K, Tajima K, Kato S, Hirata T. Impaired healing of gastric lesions in streptozotocin-induced diabetic rats: effect of basic fibroblast growth factor. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997;281(1):200–7.
130. Harsch IA, Brzozowski T, Bazela K, Konturek SJ, Kukharsky V, Pawlik T, Pawlowski E, et al. Impaired gastric ulcer healing in diabetic rats: role of heat shock protein, growth factors, prostaglandins and proinflammatory cytokines. *Eur J Pharmacol*. 2003 Nov 28;481(2-3):249-60. doi: 10.1016/j.ejphar.2003.09.019.
131. Rana S, Bhansali A, Bhadada S, Sharma S, Kaur J, Singh K. Orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes patients from North India. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Nov;13(11):1115-20. doi: 10.1089/dia.2011.0078.
132. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 May 28;110(22):9066-71. doi: 10.1073/pnas.1219451110.
133. Yamamoto Y, Yamamoto H. RAGE-Mediated Inflammation, Type 2 Diabetes, and Diabetic Vascular Complication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Aug 21;4:105. doi: 10.3389/fendo.2013.00105.
134. Chawla R, Madhu SV, Makkar BM, Ghosh S, Saboo B, Kalra S; RSSDI-ESI Consensus Group. RSSDI-ESI Clinical Practice Recommendations for the

- Management of Type 2 Diabetes Mellitus 2020. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020 Jan-Feb;24(1):1-122. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_225\_20.
135. Maisey A. A Practical Approach to Gastrointestinal Complications of Diabetes *Diabetes Ther.* 2016 Sep; 7(3): 379–386. Published online 2016 Jul 18. doi:10.1007/s13300-016-0182-y
136. Bowen BD, Aaron AH. Gastric secretion in diabetes mellitus. *Arch Int Med* 1926;37:674–84.
137. Bargen JA, et al: Diarrhea of diabetes and steatorrhea of pancreatic insufficiency. *Mayo Clin Proc* 1936;2:737–42.
138. Shakil A, Church RJ, Rao SS. Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician.* 2008 Jun 15;77(12):1697-702.
139. Boaz M, Kislov J, Dickman R, Wainstein J. Obesity and symptoms suggestive of gastroparesis in patients with type 2 diabetes and neuropathy. *J Diabetes Complicat.* 2011;25(5):325–328. doi:10.1016/j.jdiacomp.2011.06.005.
140. Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnavaaz N, Kooby D, Staley C, Mwangi S, Jones DP, Sitaraman SV, Srinivasan S. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Feb;23(2):131-8, e26. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01611.x.
141. Lee TH, Lee JS. Ramosetron might be useful for treating diabetic diarrhea with a rapid small bowel transit time. *Korean J Intern Med.* 2013 Jan;28(1):106-7. doi:10.3904/kjim.2013.28.1.106.
142. Bran GM, Goessler UR, Schardt C, Hormann K, Riedel F, Sadick H. Effect of the abrogation of TGF-beta1 by antisense oligonucleotides on the expression of TGF-beta-isoforms and their receptors I and II in isolated fibroblasts from keloid scars. *Int J Mol Med.* 2010 Jun;25(6):915-21. doi: 10.3892/ijmm\_00000422.
143. Wong TY, Poon P, Chow KM, Szeto CC, Cheung MK, Li PK. Association of transforming growth factor-beta (TGF-beta) T869C (Leu 10Pro) gene polymorphisms with type 2 diabetic nephropathy in Chinese. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1831-5. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00919.x.

144. Saika S, Yamanaka O, Okada Y, Tanaka S, Miyamoto T, Sumioka T, Kitano A, et al. TGF beta in fibroproliferative diseases in the eye. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2009 Jun 1;1(1):376-90. doi: 10.2741/S32.
145. Liu L, Jiao J, Wang Y, Wu J, Huang D, Teng W, Chen L. TGF-beta1 gene polymorphism in association with diabetic retinopathy susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Apr 7;9(4):e94160. doi:10.1371/journal.pone.0094160.
146. Yang XF, Deng Y, Gu H, Ren XT, Li N, Lim A, Snellingen T, et al. Candidate gene association study for diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes . *Mol Vis*. 2014 Mar 3;20:200–14.
147. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(6):472-482. doi:org/10.1177/1479164113500680
148. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Genetics in Diabetic Retinopathy: Current Concepts and New Insights [Internet] *Curr Genomics*. 2013 Aug 1;14(5):289–99. doi: 10.2174/13892029113149990008.
149. Wijaya AR, Surudarma IW, Wihandani DM, Putra IWAS. Polymorphisms of vascular endothelial growth factor-2578C/A rs699947 are risk factors for diabetic retinopathy in type-2 diabetes mellitus patients in Bali, Indonesia. *Biomedicine (Taipei)*. 2021 Jun 1;11(2):11-17. doi: 10.37796/2211-8039.1170.
150. Akpunonu B, Hummell J, Akpunonu JD, Ud Din S. Capsule endoscopy in gastrointestinal disease: Evaluation, diagnosis, and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2022 Apr 1;89(4):200-211. doi: 10.3949/ccjm.89a.20061.
151. Tomaszewska A, Mrozikiewicz-Rakowska B, Czupryniak L. Diabetic enteropathy — still undefeated? *Clinical Diabetology* 2017; 6(3):105-110.
152. Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2013 Jun 15;4(3):51-63. doi:10.4239/wjd.v4.i3.51.



153. Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):159-65. doi: 10.2337/dc14-0769.
154. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013 Jun 6;498(7452):99-103. doi: 10.1038/nature12198.
155. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010 Feb 5;5(2):e9085. doi: 10.1371/journal.pone.0009085.
156. Ткач СМ, Юзвенко ТЮ. Частота синдрому избыточного бактериального роста у больных сахарным диабетом 2 типа *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія* 2017;4(60):51-55 doi: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118752](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118752).
157. He Y, Wu W, Zheng HM, Li P, McDonald D, Sheng HF, Chen MX, et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. *Nat Med*. 2018 Oct;24(10):1532-1535. doi: 10.1038/s41591-018-0164-x.
158. Li WZ, Stirling K, Yang JJ, Zhang L. Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism. *World J Diabetes*. 2020 Jul 15;11(7):293-308. doi: 10.4239/wjd.v11.i7.293.
159. Gao R, Zhu C, Li H, Yin M, Pan C, Huang L, Kong C, Wang X, Zhang Y, Qu S, Qin H. Dysbiosis Signatures of Gut Microbiota Along the Sequence from Healthy, Young Patients to Those with Overweight and Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Feb;26(2):351-361. doi: 10.1002/oby.22088.
160. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, Rajilić-Stojanović M. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(1):46-58.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.

161. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Mar;45(5):604-616. doi: 10.1111/apt.13928.
162. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2019 Jul;157(1):97-108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049.
163. Fodor AA, Pimentel M, Chey WD, Lembo A, Golden PL, Israel RJ, Carroll IM. Rifaximin is associated with modest, transient decreases in multiple taxa in the gut microbiota of patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Microbes.* 2019;10(1):22-33. doi: 10.1080/19490976.2018.1460013.
164. Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020 Jan 23;13:1756284819897531. doi: 10.1177/1756284819897531.
165. Chedid V, Brandler J, Vijayvargiya P, Park SY, Szarka LA, Camilleri M. Characterization of Upper Gastrointestinal Symptoms, Gastric Motor Functions, and Associations in Patients with Diabetes at a Referral Center. *Am J Gastroenterol.* 2019 Jan;114(1):143-154. doi: 10.1038/s41395-018-0234-1.
166. Jalleh R, Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic Gastroparesis and Glycaemic Control. *Curr Diab Rep.* 2019 Dec 2;19(12):153. doi: 10.1007/s11892-019-1281-8.
167. Kurniawan AH, Suwandi BH, Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones.* 2019;51:263-271.
168. Sullivan A, Temperley L, Ruban A. Pathophysiology, Aetiology and Treatment of Gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2020 Jun;65(6):1615-1631. doi: 10.1007/s10620-020-06287-2.

## Додаток А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Dorofeyev AE, Popandopulo AG, Dorofeyeva AA, Dynia YuZ, Snisarevsky PP. Mesenchymal stem cells in treatment of pyoderma gangrenosum in patient with ulcerative colitis: clinical case. *Gastroenterol Hepatol Open Access*. 2019;10(1):56–59. DOI: 10.15406/ghoa.2019.10.00356. (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
2. Дорофєєв АЕ, Швець НІ, Пархоменко ТА, Диня ЮЗ, Чичула ЮВ. Діабетична ентероколопатія у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019;15(1):61-65. (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
3. Дорофєєв АЕ, Голуб СВ, Ананьїн ОЕ, Диня ЮЗ. Моделювання взаємозв'язків біологічних маркерів при оцінці активності неспецифічного виразкового коліту. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2019;1:129-133. DOI: 10.15407/internalmed2019.01.129. (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
4. Tkach SM, Kuzenko YH, Dorofeyev AE, Dynia YZ, Dorofeyeva AA. Fecal microbiota transplantation: the european consensus and first ukrainian experience. *Gastroenterol Hepatol Open Access*. 2019;10(3):138–143. DOI: 10.15406/ghoa.2019.10.00372. (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
5. Dorofeyev AE, Dorofeyeva AA, Kiriyan EA, Rassokhina OA, Dynia YZ. Genetic polymorphism in patients with early and late onset of ulcerative colitis. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;LXXIII(01):87–90. DOI: 10.36740/WLek202001116. (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
6. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Гдаль ВА, Диня ЮЗ. Вибір пробіотику у пацієнтів з діабетичною ентероколопатією. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2020;1(69):28-35. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-28>

(Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).

7. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Деркач ІА, Гдаль ВА, Диня ЮЗ, Беніах ОЧ. Дивертикулярна хвороба кишечника у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Український терапевтичний журнал. 2021;1:63-69. DOI: <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-1-63>. (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
8. Диня ЮЗ. Клініко-патогенетичні особливості ураження кишечника у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Сучасна гастроентерологія. 2021;5-6:30-36. DOI: <http://doi.org/10.30978/MG-2021-5-30>
9. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Гуркало ЮЗ, Куглер ТЄ, Жигаль ЮВ, Чичула ЮВ. Можливості лікування хворих з перехрестом функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2023;1:32-38. DOI:<http://doi.org/10.30978/MG-2023-1-32> (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).

### **Тези та збірники наукових конференцій**

10. Швець НІ, Диня ЮЗ. Оцінка використання аргініну цитрату в комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений діабетичною ентероколопатією. Тези доповідей. ІV терапевтична школа «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів» у рамках VII міжнародного медичного форуму. Київ. 25-27 квітня 2018; матеріали –К.,С82. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).
11. Диня ЮЗ. Сучасний погляд на проблему діабетичної ентероколопатії. Тези доповідей. ІV терапевтична школа «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів» у рамках VII міжнародного медичного форуму. Київ. 25-27 квітня 2018; матеріали – К.,С86-87.

12. Диня ЮЗ. Корекція порушень кишкового мікробіому у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ураженням кишечника. Тези доповідей. Збірника матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції "YOUNG SCIENCE 2.0" (19/02/2020). К., С17-19.
13. Диня ЮЗ. Дивертикулярна хвороба товстого кишечника у пацієнтів з цукровим діабетом другого типу. Тези доповідей. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» (м. Київ, 20 листопада 2020 року). К., С33-34.
14. Диня ЮЗ. Питання диференційної діагностики діабетичної ентероколопатії та синдрому подразненого кишечника. Тези доповідей. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (м. Київ, 26 березня 2021 року). На електронному носію.
15. Диня ЮЗ. Особливості ураження кишечника у хворих з цукровим діабетом другого типу. Тези доповідей. VII терапевтична школа «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів» у рамках X міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України. С. Березівка, Київська обл. 25-27 травня 2021; матеріали –К.,С55.

Продовж. дод. А

### **Апробація результатів дисертації**

1. Особливості діабетичної ентероколопатії як ускладнення цукрового діабету 2 типу. IV терапевтична школа «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів» у рамках IX міжнародного медичного форуму. Київ. 25-27 квітня 2018(форма участі – усна доповідь);
2. Ураження кишечника у хворих з цукровим діабетом 2 типу. XII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти раціонального харчування» Київ. 14-15 травня 2019(форма участі – усна доповідь);
3. Ураження кишечника у хворих з цукровим діабетом 2-го типу. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених, присвячена Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи». Київ. 16-17 травня 2019(форма участі – усна доповідь);
4. Корекція порушень кишкового мікробіому у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ураженням кишечника. Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «YOUNG SCIENCE 2.0». Київ. 19 лютого 2020(форма участі – усна доповідь);
5. Особливості лікування хворих з синдромом подразненого кишечника. Дні гастроентерології у Чернігові. Чернігів. 27 лютого 2020(форма участі – усна доповідь);
6. Дивертикулярна хвороба кишечника у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» (в онлайн режимі\*) 20 листопада 2020 року м. Київ(форма участі – усна доповідь);
7. Питання диференційної діагностики діабетичної ентероколопатії та синдрому подразненого кишечника. Науково-практичної конференції з

- міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» 26 березня 2021 року, м. Київ. (Диплом I ступеня) (форма участі – усна доповідь);
8. Патогенетичні механізми ураження кишечника при цукровому діабеті другого типу. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Всесвітній день запальних захворювань кишечника» 19-21 травня 2021 року, м. Київ(форма участі – усна доповідь);
  9. Клініко-патогенетичні особливості ураження кишечника у пацієнтів з цукровим діабетом другого типу. Науково-практична конференція. XIII український гастроентерологічний тиждень (в режимі онлайн/офлайн). 23-24 вересня 2021 року, м. Київ (форма участі – усна доповідь);
  10. Антибіотики в терапії хворих на цукровий діабет другого типу з ентероколопатією. Міжнародний конгрес Antibiotic resistance STOP. 13-14 листопада 2021 року, м. Київ. Онлайн(форма участі – усна доповідь);
  11. Ураження кишечника у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу у воєнний час. Фахова школа «Надання допомоги пацієнтам гастроентерологічного профілю в умовах воєнного часу». 12-13 квітня 2022 року, м. Київ. Online формат (форма участі – усна доповідь).