

КАМЕНСКИХ

Ярослава Андреевна

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ
ПАТОЛОГИИ – САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА
И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор
Терещенко Ирина Владимировна

**Официальные
оппоненты:**

Воробьев Сергей Владиславович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС, заведующий

Стронгин Леонид Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, кафедра эндокринологии и внутренних болезней, заведующий

**Ведущая
организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2018 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.03 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.054.03,
кандидат медицинских наук

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В настоящее время наблюдается стремительный рост частоты сахарного диабета 2-го типа (СД2) (М. Е. Kruk, G. Nigenda, F. M. Knaul, 2015; И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, 2017). Также увеличивается распространённость другой болезни обмена – желчнокаменной болезни (ЖКБ) (Е.Л. Янин, 2013; Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева, 2016). Эти заболевания превратились в неинфекционную эпидемию (N.M. Ischiho, 2013; И.Р. Вертепа, Т.В. Салашник, 2017), и являются тяжёлым экономическим бременем для здравоохранения всех стран. В последние годы возросла частота сочетания СД2 с ЖКБ (L. Guariguata et al., 2014; С.Н. Стяжкина, А.А. Плотникова, В.Д. Плотников, 2017), что подтверждают эпидемиологические исследования, проведенные во многих странах как экономически развитых, так и развивающихся (W. Wang, N. Li, 2014). Причины роста такой коморбидной патологии продолжают изучаться. Установлено, что ЖКБ у больных СД2 встречается существенно чаще, чем у пациентов без СД2 (W. Wang, N. Li, 2014; L. Chen et al., 2015). В нашей стране, и в частности в Пермском регионе, распространённость сочетания СД2 и ЖКБ не изучалась.

Изучение особенностей возникновения и течения сочетанной патологии – СД2 и ЖКБ – имеет прежде всего практическое значение. Оба заболевания снижают качество жизни пациентов, являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а значит, увеличивают смертность (И.Н. Григорьева, С.К. Малютина, М.И. Воевода, 2010; Н.А. Сатаров и др., 2013; D. Sanyal, 2013; Л. Г. Стронгин и др., 2015). В настоящее время основной метод лечения ЖКБ – оперативный, а холецистэктомия (ХЭ) является одной из самых часто выполняемых операций в мире (Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева, 2016). Оперативные вмешательства, в том числе по поводу ЖКБ, у больных СД2 всегда опасны присоединением раневых и/или общих осложнений (О.Ю. Гербали, А.В. Костырной, А.В. Петров, 2014; Д.М. Курбанов, Н.И. Расулов, А.С. Ашуров, 2014). Отсутствует обоснование последовательности проявления нозологий – в одних случаях СД2 предшествует развитию ЖКБ, в других – последовательность обратная. Выяснение этого важно для своевременной профилактики коморбидной патологии.

Нарушение липидного обмена характерно как для СД2 (А.С. Аметов, 2014; С.В. Воробьев и др., 2014; И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, 2017), так и для ЖКБ (В.С. Савельев, В.А. Петухов, 2010; И.Н. Григорьева и др., 2015). Однако, недостаточно изучен вопрос о липидном дистресс-синдроме при сочетании у больного обоих заболеваний, что также имеет важное практическое значение для обоснования терапии дислипидемий. Особый интерес представляет изучение роли антиатерогенного гормона – адипонектина – при сочетании СД2 с ЖКБ, поскольку

его секреция при такой сочетанной патологии не изучалась. Существуют доказательства многофакторного эффекта адипонектина: помимо антиатерогенного, он обладает кардиопротективным, противовоспалительным, иммуномодулирующим, антифибротическим, антионкогенным, антипролиферативным действиями (Н.С. Парфенова, Д.А. Танянский, 2013; N.K.Tamang et al., 2013; И.В. Дворяшина, Т.В. Супрядкина, 2014; M. Ebrahimi-Mamaeghani, 2015). Выявлено снижение секреции адипонектина при многих заболеваниях: ожирении, СД2, артериальной гипертензии (АГ) и атеросклерозе, ЖКБ и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (А.В. Березина и др., 2015; С.А. Сметнев, А.Н. Мешков, 2015; S.K. Davis et al., 2015). Однако, отсутствуют данные об уровне адипонектина крови при сочетании СД2 и ЖКБ. Изучение этого важно, поскольку оба заболевания повышают риск развития сердечно-сосудистой патологии. У больных СД2 в связи с инсулинорезистентностью часто возникает НАЖБП (Е.В. Ткаченко, Г.Г. Варварина, 2008; О.М. Смирнова, 2014). Известно, что НАЖБП способствует развитию ЖКБ (Е.В. Сучкова и др., 2016; F.Ahmed et al., 2017). Изучение частоты развития и выраженности НАЖБП, возникновение цитолиза и его степень при сочетании СД2 с ЖКБ представляет научный и практический интерес.

До настоящего времени недостаточно изучена инсулинсекреторная функция β -клеток поджелудочной железы у больных с сочетанием СД2 и ЖКБ. Можно предполагать, что у таких больных менее выражена инсулинорезистентность и гиперинсулинизм, как это характерно для СД2 (С.А. Сметанина, Л.А. Суплотова, Н.В. Плотников, 2013; И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев, 2015), но и отсутствует дефицит инсулина, несмотря на недостаточность нейрогормонов желудочно-кишечного тракта при ЖКБ, являющихся секреторагами инсулина (L.Chun-Min et al., 2011; Л.А. Можейко, 2012). Исследование уровня С-пептида в крови наиболее убедительно отражает состояние инсулинсекреторной функции, однако, в доступной литературе не встретили информации об уровне С-пептида крови при сочетанной патологии – СД2 и ЖКБ, хотя от этого несомненно должна зависеть сахароснижающая терапия.

Цель исследования: изучить встречаемость желчнокаменной болезни у больных сахарным диабетом 2-го типа, оценить метаболические особенности, секрецию адипонектина и инсулинпродуцирующую функцию бета-клеток поджелудочной железы при сочетанной патологии – сахарном диабете 2-го типа и желчнокаменной болезни.

Задачи исследования

1. Изучить встречаемость желчнокаменной болезни у стационарных больных

сахарным диабетом 2-го типа в Пермском регионе.

2. Исследовать уровень в крови антиатерогенного гормона – адипонектина – у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с желчнокаменной болезнью и оценить состояние липидного обмена при коморбидной патологии.
3. Изучить частоту и течение неалкогольной жировой болезни печени, степень цитолиза у больных с сочетанной патологией – сахарным диабетом 2-го типа и желчнокаменной болезнью.
4. Проанализировать состояние углеводного обмена и инсулинпродуцирующую функцию бета-клеток поджелудочной железы по уровню С-пептида крови у больных с изучаемой коморбидной патологией.

Научная новизна исследования

Впервые изучены клинические, метаболические и гормональные особенности сочетанной патологии – СД2 с ЖКБ. Новым является изученная частота ЖКБ исследование частоты сочетанной патологии в Пермском регионе, и впервые установлено наличие ЖКБ у госпитализированных больных с СД2 в 46% случаев, что выше, чем в общей популяции. Выявлено, что ЖКБ чаще предшествует развитию СД2, и этот факт является новым. Холецистэктомия нередко способствует проявлению СД2.

Впервые изучено содержание в крови антиатерогенного гормона – адипонектина – у больных с сочетанием СД2 и ЖКБ. Выявлено его существенное снижение по сравнению с практически здоровыми людьми, то есть у таких больных снижается эндогенная антиатерогенная защита.

Новым является обнаруженный факт, что неалкогольная жировая болезнь печени наблюдается у 100% больных с сочетанной патологией, что существенно выше, чем у больных с изолированным СД2 (65%). Гиперхолестеринемия и/или дислипидемия выявлены при СД2 в сочетании с ЖКБ у всех без исключения больных. Проведен анализ типов нарушения липидного обмена при сочетанной патологии, и это является новым.

Впервые проведен углубленный анализ инсулинсекреторной функции бета-клеток поджелудочной железы путем оценки уровня С-пептида крови у больных с впервые выявленным СД2 в сочетании с ЖКБ и при коморбидной патологии на фоне сахароснижающей терапии. У подавляющего большинства больных с коморбидной патологией до проведения сахароснижающей терапии отсутствовало повышение уровня С-пептида в крови, то есть не было повышенной секреции инсулина, что является новым.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования частоты ЖКБ у стационарных

больных СД2 установлена высокая встречаемость холелитиаза. Чаще ЖКБ предшествует развитию СД2, поскольку проявляется в более молодом возрасте, чем СД2. Нередко ХЭ является проявляющим фактором для СД2. Течение СД2 в 27% случаев осложняется присоединением ЖКБ.

При первичном возникновении СД2 характерно отсутствие яркой клинической картины холелитиаза, в связи с чем необходим ежегодный эхографический контроль печени и желчного пузыря. При наличии ЖКБ, а также после проведенной ХЭ, требуются профилактические мероприятия нарушений углеводного обмена.

Установлен факт снижения антиатерогенного гормона в крови – адипонектина – у больных с сочетанной патологией по сравнению с практически здоровыми людьми.

Наличие сочетанной патологии – СД2 и ЖКБ – сопровождается НАЖБП в 100 % случаев, что обосновывает необходимость адекватной гепатопротекторной терапии.

При выборе сахароснижающей терапии необходима оценка инсулинсекреторной функции бета-клеток поджелудочной железы, так как помимо метформина, таким больным могут потребоваться секретагоги или инкретины.

Методология и методы исследования

В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – больные с сочетанной патологией – СД2 и ЖКБ. Предмет исследования – комплексная оценка частоты, гормональных и метаболических особенностей сочетанной патологии – СД2 и ЖКБ.

Положения, выносимые на защиту

1. Встречаемость желчнокаменной болезни у больных с сахарным диабетом 2-го типа в условиях специализированного стационара в Пермском регионе достигает 46 %, увеличивается с возрастом и существенно превалирует у женщин. Достоверно чаще желчнокаменная болезнь предшествует развитию сахарного диабета 2-го типа. Наличие ЖКБ у больных СД2 не увеличивает частоту диабетических осложнений.
2. При изучаемой сочетанной патологии уровень в крови адипонектина снижен, то есть эндогенная антиатерогенная защита организма нарушена. Сочетание сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни сопровождается гиперхолестеринемией и/или дислипидемией в 100 % случаев. Неалкогольная жировая болезнь печени наблюдается в 100 % случаев при коморбидной патологии, протекает бессимптомно, с умеренной степенью цитолиза.
3. У больных сахарным диабетом 2-го типа при желчнокаменной бо-лезни снижена

инсулинсекреторная функция бета-клеток поджелудочной железы, повышение уровня С-пептида крови в большинстве случаев не наблюдается. При присоединении желчнокаменной болезни требуется оценка адекватности проводимой сахароснижающей терапии.

Внедрение результатов исследования

Основные положения работы внедрены в практическую деятельность ООО «Профессорская клиника» г. Перми, ООО «Медицинский центр «Новая жизнь» г. Перми, ООО «Медицинский центр «Консилиум» г. Перми и в учебный процесс кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно проведен поиск информации в отечественных и зарубежных источниках по теме диссертационной работы. Разработан дизайн исследования, план диссертации, критерии включения и невключения в исследование. Определены цель и задачи, а также необходимые методы для их реализации. Автор лично принимала участие в курации всех больных, гормональных исследованиях (забор крови на адипонектин, С-пептид), написании статей, презентации результатов исследования на Российских и международных форумах. Полученные результаты автором обработаны статистически, проанализированы и изложены в тексте диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки, комплексным подходом к изучению проблемы, применением адекватных, современных методов исследования.

Основные положения диссертационной работы представлены на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2014), VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке — время объединения усилий» (Москва, 2015), XIX Международной научной конференции по онкологии (Светлогорск, 2015), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 4 — в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации материалов

диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. По теме диссертации внесено 4 рационализаторских предложения.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава Российской Федерации». Государственный регистрационный номер 115030310059.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.02 – эндокринология (содержание пунктов 1, 4, 6).

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, изложена на 128 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Библиографический указатель включает 222 источника, в числе которых 84 отечественных и 138 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 23 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования, материалы и методы, клиническая характеристика больных

Работа была выполнена на кафедре эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, на базе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница (Краевой диабетологический центр, отделение эндокринологии), ГБУЗ ПК «Городская поликлиника № 13» г. Перми. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Всего наблюдали 573 больных.

С целью изучения встречаемости ЖКБ у больных СД2 было обследовано 487 больных СД2. Больные поступали на госпитализацию в плановом порядке в отделение эндокринологии за период 2010-2016 гг.

Проводилось углубленное изучение клинического течения СД2 и ЖКБ,

состояния углеводного и липидного обмена, функции печени, уровня адипонектина в крови. С целью детального выявления жалоб, нарушений пищевого поведения проводилось анкетирование пациентов. Изучалась медицинская документация.

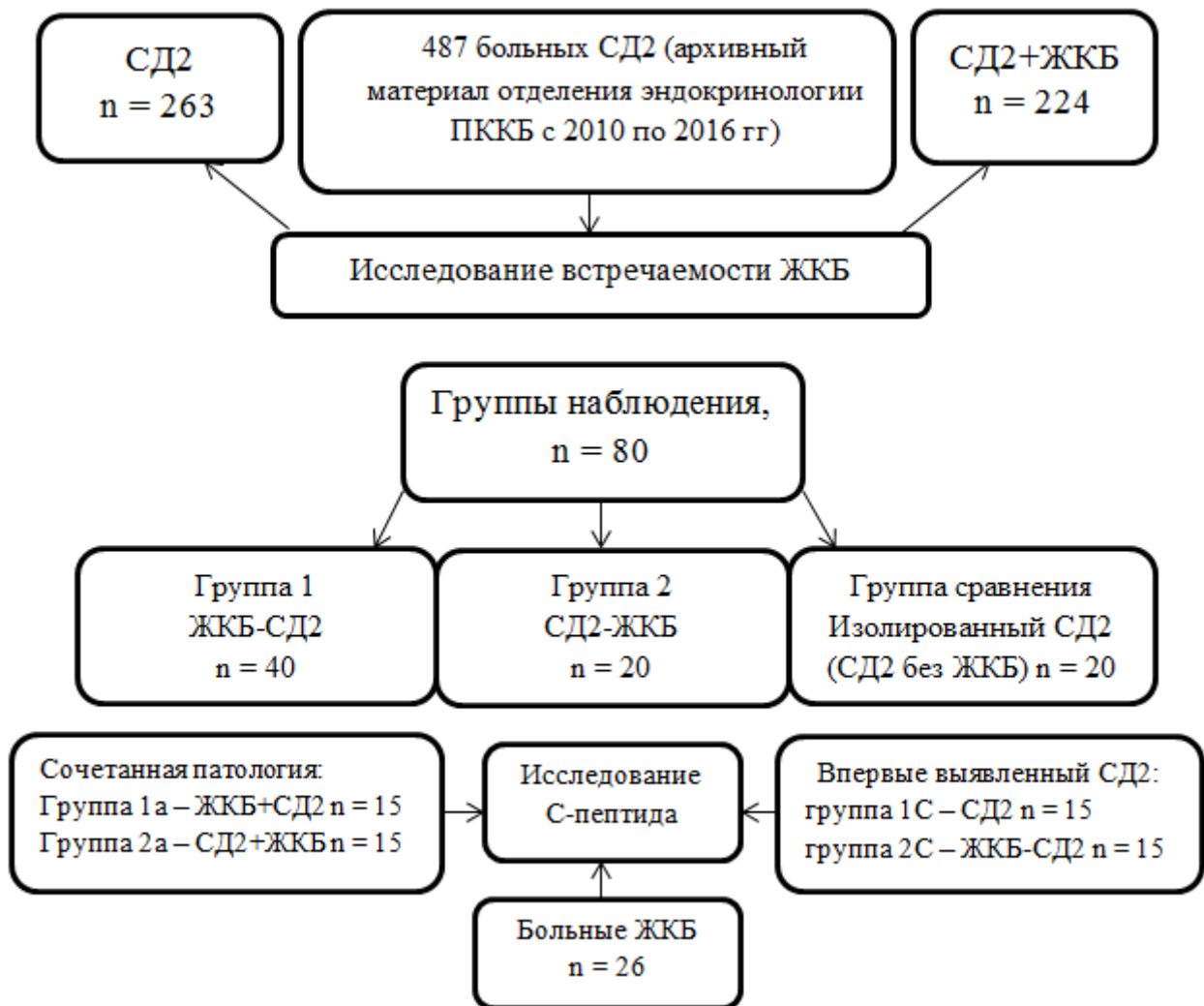


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На основании критериев включения в исследование (пациенты с СД2, пациенты с сочетанной патологией – СД2 и ЖКБ, подписанное добровольное согласие пациента) была набрана основная группа наблюдения, состоящая из 60 пациентов с сочетанием СД2 и ЖКБ. В зависимости от времени возникновения СД2 и ЖКБ больные разделены на 2 группы: первую группу (ЖКБ+СД2) составили 40 больных, у которых СД2 развился на фоне ЖКБ, вторую (СД2+ЖКБ) – 20 пациентов, у которых СД2 предшествовал ЖКБ. В группу сравнения (СД2) вошли 20 больных СД2 без ЖКБ (в тексте используется условная формулировка изолированный СД2). Для определения нормальных показателей уровня адипонектина крови была набрана группа из 10 практически здоровых молодых женщин в возрасте от 21 до 31 года.

Критерии не включения в исследование: СД 1 типа, гестационный СД,

панкреатогенный СД, другие специфические типы СД, тяжелое состояние больных (печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность II, III, IV ФК, ХПН III-IV), онкологические заболевания, туберкулез, острые инфекционные заболевания, вирусные и токсические гепатиты, острые сердечно-сосудистые расстройства.

В связи с тем, что лечение СД2 может оказывать влияние на содержание С-пептида в крови, он был исследован у 30 больных до применения сахароснижающих препаратов с впервые выявленным СД2. С целью исследования С-пептида крови были включены 86 амбулаторных больных, из них 30 – с впервые выявленным СД2: группу 1С составили 15 больных с изолированным СД2, группу 2С – 15 человек с СД2, выявленным на фоне ЖКБ. Также уровень С-пептида крови проверен в группе 1а (ЖКБ+СД2) – 15 больных СД2, возникшем на фоне ЖКБ, и 2а (СД2+ЖКБ) – 15 пациентов с СД2, на фоне которого развилась ЖКБ. Помимо этого, уровень С-пептида определен у 26 больных ЖКБ без СД2.

Диагноз СД2 устанавливался на основании критериев ВОЗ, 1999-2006. ЖКБ подтверждалась при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря (В. Т. Ивашкин и др., 2016). НАЖБП определялась согласно клиническим рекомендациям (В. Т. Ивашкин и др., 2016; Л. Б. Лазебник и др., 2017).

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование. Для оценки состояния углеводного обмена исследовали уровень глюкозы крови (тощачовой и постпрандиальной), гликированного гемоглобина (HbA1C). Об инсулинсекреторной функции поджелудочной железы судили по уровню С-пептида в крови. При референсных значениях 0,9-4 нг/мл, уровень 0,89 нг/мл и менее расценивали как его снижение, от 0,9 до 4 нг/мл считали нормальными значениями, а выше 4 нг/мл – повышенными.

Количественное определение адипонектина в сыворотке крови было проведено единовременно методом иммуноферментного анализа набором Mediagnost ELISA E09 (производство Германия).

Функцию печени оценивали по уровню билирубина, печеночным трансаминазам (АЛТ, АСТ крови), состояние липидного обмена – по липидному спектру. Целевые значения (И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, 2017): для ОХ <4,5 ммоль/л, для ХС-ЛПВП >1ммоль/л для мужчин и >1,2 ммоль/л для женщин, для ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л, для ТГД <1,7 ммоль/л. Референсные значения для ХС-ЛПОНП – 0-0.84 ммоль/л. Для оценки состояния печени, желчного пузыря, желчных протоков, поджелудочной железы всем пациентам проведено УЗИ органов брюшной полости на аппарате «EsaoteMyLab».

С целью выявления осложнений СД2 все больные проконсультированы неврологом, офтальмологом, по показаниям ангиохирургом и кардиологом. Исследовали микроальбуминурию, креатинин крови, СКФ.

Пациенты с диабетом ($n = 80$) были обучены в школе больных СД2 и получали сахароснижающую терапию. Существенных отличий в сахароснижающей терапии у больных разных групп не наблюдалось. Метформин получали 56,3 % больных ($n = 45$), препараты из группы сульфонилмочевины – 65,0 % ($n = 52$), препараты на основе инкретинов – 6,3 % ($n = 5$), инсулин продленного действия – 43,75 % ($n = 35$), смешанные инсулины – 10 % ($n = 8$), интенсивную инсулинотерапию – 10 % ($n = 8$). Пациенты, имеющие АГ, принимали гипотензивные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны (также в сочетании с гидрохлоротиазидом) в 85,0 % случаев, блокаторы кальциевых каналов – в 47,5 %, антагонисты имидазоловых рецепторов – в 40,0 %, бета-блокаторы – в 22,5 %. Больные ишемической болезнью сердца (ИБС) периодически принимали статины, постоянно – ацетилсалициловую кислоту. Пациенты с ИБС, получающие статины, в анализ липидного спектра не включались.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакетов статистических программ Statistica 6.1 и Microsoft Excel 2010. При оценке количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку (m), число наблюдений обозначали « n ». Для оценки качественных показателей вычисляли абсолютную частоту встречаемости и проценты. С целью распространения выводов на генеральные совокупности при уровне достоверности 95 % данные представляли в виде доверительных интервалов: средние величины – $M \pm 2m$. Относительные величины представляли процентами (%). При оценке статистической достоверности различий (p) использовались двухвыборочный t -критерий (для двух количественных признаков – сравнение средних (M) и процентов (%), критерий Хи-квадрат (для двух и более качественных признаков – сравнение распределений и медиан (Me), критерий Фишера. При исследовании взаимосвязей количественных признаков проводили корреляционный анализ с расчётом коэффициента линейной корреляции (r), качественных – на основе таблиц сопряжённости по критерию Хи-квадрат.

Клиническая характеристика больных основной группы с коморбидной патологией

Возраст пациентов при дебюте СД2 в разных группах одинаковый (соответственно группам 1, 2 и группе сравнения, $48,6 \pm 2,7$; $48,1 \pm 5,4$ и $47,8 \pm 2,7$ лет). Но при выявлении ЖКБ в 1-й группе возраст пациентов был меньше в среднем на 8 лет до дебюта СД2 ($40,0 \pm 3,5$ лет), во 2-й группе – больше на 10 лет от времени выявления СД2 ($58,5 \pm 4,7$ лет), $p < 0,0001$.

Давность СД2 у больных 1 группы в среднем $11,4 \pm 1,9$ лет, у пациентов 2 группы – в среднем $13,3 \pm 2,9$ лет, в группе сравнения – $11,5 \pm 1,8$ лет. Давность ЖКБ в 1 группе в среднем $21,1 \pm 2,5$ лет, во 2 группе в среднем $2,9 \pm 1,5$ лет

($p < 0,0001$). У пациентов 1 группы СД2 был выявлен после установления диагноза ЖКБ в среднем через $9,9 \pm 2,4$ лет, у 5 женщин проявляющим фактором для СД2 явилась ХЭ. У пациентов 2 группы ЖКБ выявлена после дебюта СД2 в среднем через $9,7 \pm 2,7$ лет.

Течение ЖКБ существенно различалось в зависимости от сроков возникновения сочетанной патологии. У больных 1-й группы значительно чаще наблюдались желчные колики в анамнезе: на них указывали 87,5 %, в отличие от пациентов 2 группы, у которых желчные колики отмечены только в 10,0 % случаев, $p < 0,0001$. У больных 2 группы часто ЖКБ являлась «случайной находкой» при проведении УЗИ органов брюшной полости. Течение ЖКБ отразилось на частоте ХЭ, которая выполнена в 72,5 % случаев у больных 1-й группы и 25,0 % - 2-й, $p = 0,0007$.

Средний ИМТ в группах не различался: в 1-й группе он составил $35,3 \pm 2,4$ кг/м², во 2-й – $32,7 \pm 2,0$ кг/м², $p = 0,1$. Анкетирование с целью выявления нарушений пищевого поведения показало, что злоупотребление простыми углеводами и/или высококалорийной жирной пищей в анамнезе имелось у всех больных. Пациенты 1-й группы в отличие от больных 2-й группы достоверно чаще указывали на длительные перерывы между приемами пищи (соответственно 62,5 и 30 %, $p < 0,05$), периоды голодания (соответственно, 37,5 и 5,0 %, $p < 0,05$).

Самым частым микрососудистым осложнением СД2 при давности диабета более 5 лет явилась диабетическая нейропатия нижних конечностей, у пациентов разных групп она выявлена в 90-95 % случаев. Достоверное отличие было в частоте диабетической катаракты, которая чаще наблюдалась во 2-й группе по сравнению с 1-й (соответственно, в 65 % и 30 %, $p = 0,025$).

Результаты исследования и их обсуждение

Встречаемость ЖКБ у стационарных больных Пермского региона с СД2

Сплошным методом из архивных материалов отделения эндокринологии ПККБ были отобраны данные 487 пациентов с СД2. У 224 больных из них (46,0 %) при проведении УЗИ органов брюшной полости, а также по анамнезу и медицинской документации выявлена ЖКБ. Этот показатель оказался выше, чем в общей популяции разных стран (W. Wang, N. Li, 2014).

Возраст пациентов составил от 25 до 92 лет, большая часть из них – больные 60 лет и старше (49,0 %, $n = 239$), несколько меньше – пациенты среднего возраста от 45 до 59 лет (44,8 %, $n = 218$) и небольшая группа пациентов от 25 до 44 лет (6,2 %, $n = 30$). Средний возраст пациентов ($M \pm 2m$) при изолированном СД2 составил $57,3 \pm 1,2$ лет, при его сочетании с ЖКБ – $60,2 \pm 1,2$ лет. Давность СД2 у этих больных не отличалась и в среднем равнялась $10,43 \pm 1,15$ и $9,67 \pm 1,13$ лет.

Достоверное увеличение частоты ЖКБ у больных СД2 наблюдалось с увеличением возраста пациентов: в возрасте до 44 лет она составила 26 %, от 45 до 59 лет – 39 %, у больных 60 лет и старше – 55 % ($p < 0,005$). Частота ХЭ в зависимости от возраста не отличалась и составила от 39,4 % до 44,0 %. Холецистэктомию перенесли 42,5 % больных ЖКБ ($n = 95$), частота ХЭ среди всех обследованных больных составила 19,5 %. Хотя давность ЖКБ во многих случаях выяснить не удалось, можно полагать, что чаще ЖКБ предшествовала СД2, так как выяснено, что среди пациентов с ЖКБ в большинстве случаев ХЭ была выполнена до развития СД2 ($n = 69$, 72,6 %).

По полученным данным, давность СД2 более 10 лет с сопутствующей ЖКБ выявлена в 48 % случаев, при изолированном СД2 – в 55 %, $p > 0,05$.

Соотношение мужчин и женщин среди всех обследованных пациентов 1 : 3,3. Это соотношение отличалось с преобладанием женщин при сочетании СД2 и ЖКБ: 1 : 6,7, а также с увеличением возраста (в возрасте 25-59 лет – 1 : 2,3, в возрасте 60-92 года – 1 : 5,3). Частота ХЭ оказалась выше у женщин (45,5 %, $n = 88$) по сравнению с мужчинами (24,0 %, $n = 7$), $p = 0,020$. Не выявлено достоверных различий в содержании в крови АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, С-пептида, НвА1С, липидов в зависимости от наличия или отсутствия ЖКБ. Частота повышения цитолитических ферментов АЛТ и АСТ составила 29,5 % ($n = 131$). Наши данные подтверждают, что ЖКБ болеют преимущественно женщины, в том числе с СД2.

При изолированном СД2 ИМТ в среднем составил $33,4 \pm 0,9$ кг/м², при СД2 в сочетании с ЖКБ – $34,3 \pm 1,1$ кг/м² ($p = 0,260$). Превалировало ожирение 1 степени ($n = 190$). Морбидное ожирение при СД2 выявлено в 12,9 % случаев ($n = 34$), при сочетании СД2 с ЖКБ – в 16,5 % случаев ($n = 37$), $p > 0,05$. Повышение ИМТ у женщин было достоверно более выражено по сравнению с мужчинами (соответственно $34,0 \pm 0,8$ и $32,3 \pm 1,5$ кг/м², $p = 0,041$). Достоверных различий по средним значениям ИМТ в зависимости от возраста, наличия или отсутствия ЖКБ, не выявлено.

При анализе сопутствующей сердечно-сосудистой патологии выявлено, что ИБС наблюдалась у 31,0 % пациентов ($n = 151$), постинфарктный кардиосклероз – в 9,9 % случаев ($n = 48$), аортокоронарное шунтирование проведено 43,8 % больных ($n = 21$), перенёсших инфаркт миокарда и 13,9 % ($n = 21$) больных ИБС. Острое нарушение мозгового кровообращения перенесли 9,7 % ($n = 47$) пациентов. Существенных различий в частоте сердечно-сосудистых заболеваний и перенесённых острых сердечно-сосудистых событий в зависимости от наличия ЖКБ у больных СД2 не выявлено.

Таким образом, встречаемость ЖКБ у больных СД2 в Пермском регионе оказалась 46 %. У женщин, больных СД2, ЖКБ встречается в 2 раза чаще по

сравнению с мужчинами, что объясняется дополнительными гормональными механизмами формирования ЖКБ (Д.Ю. Семенов, Е.Н. Смолина, А.Н. Айламазян, 2013; А.Р. Агазова, Г.С. Салихова, 2016). Среди всех больных, перенёсших ХЭ, в 76 % случаев ЖКБ предшествовала формированию СД2. Частое возникновение ЖКБ у больных СД2 вызывает общность этиологических факторов обоих заболеваний: ожирение, пожилой возраст, дислипидемия.

Секреция адипонектина у больных СД2 в сочетании с ЖКБ

В настоящее время адипонектин является единственным известным эндогенным антиатерогенным фактором. Секреция адипонектина изучена у 32 больных, входящих в основные группы исследования, из них у 22 пациенток с СД2 в сочетании с ЖКБ, у 10 – с СД2 без ЖКБ (группа сравнения). У всех этих больных помимо СД2 и ЖКБ, выявлены АГ, ожирение, дислипидемия, НАЖБП. Средний возраст наблюдаемых больных – $57,8 \pm 2,62$ лет. Уровни адипонектина крови показаны на рис. 2.

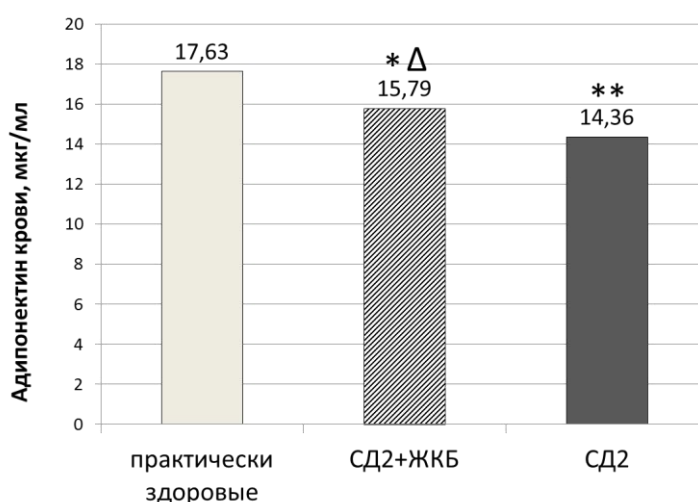


Рисунок 2 – Уровень адипонектина в крови больных с сочетанием СД2 и ЖКБ и с изолированным СД2

Примечание – * - достоверное отличие уровня адипонектина крови у больных СД2 в сочетании с ЖКБ по сравнению с показателями практически здоровых женщин

Δ - достоверное отличие уровня адипонектина крови у больных СД2 в сочетании с ЖКБ по сравнению с показателями больных изолированным СД2 ($p = 0,023$)

** - достоверное отличие уровня адипонектина крови у больных СД2 по сравнению с показателями практически здоровых женщин

У здоровых женщин уровень адипонектина в крови колебался от 16,6 до 19,8 мкг/мл и в среднем составил $17,6 \pm 0,4$ мкг/мл. У больных изолированным СД2 значения адипонектина крови оказались достоверно ниже: $14,4 \pm 0,3$ мкг/мл ($p < 0,001$), при этом они варьировали от 12,8 до 15,5 мкг/мл. Также достоверно ниже оказался уровень адипонектина крови при сочетанной патологии в отличие от

практически здоровых ($p = 0,006$), он составил $15,8 \pm 0,4$ мкг/мл, колебания от 11,7 до 18,6 мкг/мл. Секреция адипонектина крови не зависела от последовательности развития сочетанной патологии. При сравнении группы больных коморбидной патологией с изолированным СД2 были выявлены достоверные различия: уровень адипонектина крови при сочетании СД2 с ЖКБ оказался выше, чем при СД2 без ЖКБ ($p = 0,023$). Секреция адипонектина крови не зависела от последовательности развития сочетанной патологии. Достоверная отрицательная корреляция выявлена между уровнем адипонектина крови и ИМТ ($R = -0,54$; $p < 0,005$), что совпадает с данными других исследований (Z. Kovacova et al., 2012; Z.Al-Hamodi et al., 2014). Самый низкий уровень адипонектина крови – 11,4 мкг/л – отмечен у пациентки 1 группы с ИМТ, равным 47 кг/м². При максимальном ИМТ – 64 кг/м² – его уровень составил 13,6 мкг/мл.

Полученные данные важны, так как показывают, что больные СД2, в том числе при сочетании с ЖКБ, лишаются эндогенного защитного антиатерогенного фактора. Снижение уровня адипонектина в крови при СД2 подтверждает данные других авторов (Ю.В. Ковалева, 2015; S. Aleidi et al., 2015; J.M. Nie, H.F. Li, 2017;). Как известно, наличие артериальной гипертензии также отрицательно влияет на секрецию адипонектина (С.А. Ушакова и др., 2015; Б.А. Шелест, 2017). Снижение уровня этого гормона наблюдается при НАЖБП (О.В. Фалеева, 2012; A.Vašura et al., 2018), ЖКБ без СД2 (Н. Ogiyama et al., 2010) и ожирении (Н.С. Парфенова, Д.А. Танянский, 2013; E. Nigro et al., 2014). Таким образом, у наблюдаемых пациентов одновременно несколько факторов оказывали влияние на уровень адипонектина. Однако при ЖКБ не было его критического снижения, а наблюдалось даже повышение по сравнению с изолированным СД2. В доступной литературе нет точных данных о том, что печень принимает участие в элиминации адипонектина, хотя такое предположение было высказано F. Taske и соавт. (F. Taske et al., 2005). В связи с тем, что при изучаемой сочетанной патологии поражение печени отмечено в 100 % случаев, можно полагать, что при ЖКБ вследствие холестаза будет замедляться элиминация адипонектина в большей степени, чем при изолированном СД2. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Состояние липидного обмена и НАЖБП у больных СД2 в сочетании с ЖКБ

Гиперхолестеринемия и/или дислипидемия выявлены у всех больных. Показатели достоверно отличались от целевых значений для больных СД2 (рис. 3). Между группами достоверных отличий в значениях липидов не было. Хотя изменения липидограммы не всегда можно было отнести к конкретному типу дислипидемии, вероятно, в связи с влиянием сразу нескольких атерогенных факторов, при сочетании СД2 с ЖКБ достоверно чаще встречался 2а тип (соответственно 15,0 и 0 %, $\phi = 3,6$, $p < 0,01$), а при изолированном СД2 –

изолированная гипоальфахолестеринемия (соответственно 43,3 и 13,3 %, $\phi = 3,08$, $p < 0,01$). Достоверной корреляции уровня адипонектина крови с показателями липидного спектра не наблюдалось ни в одной группе больных. Вероятно, это связано со сложной регуляцией липидного обмена и влиянием других факторов.

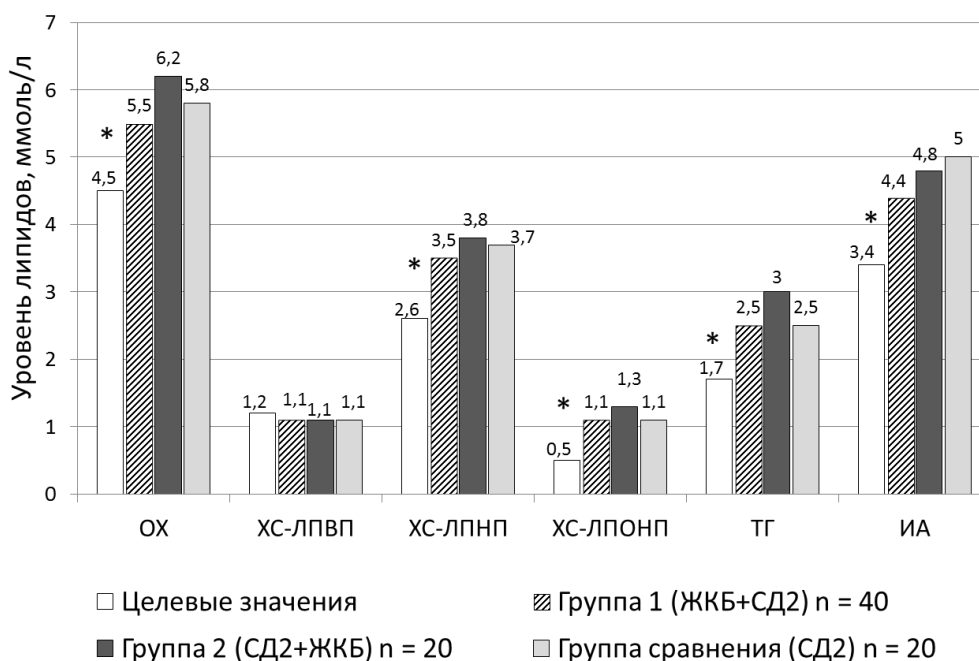


Рисунок 3 – Состояние липидного обмена у больных основных групп

* статистически достоверное ($p < 0,05$) различие между показателями больных и целевыми значениями

При изолированном СД2 НАЖБП выявлена в 65 % ($n = 13$), при сочетании СД2 с ЖКБ в 100 % случаев, $p < 0,01$, что закономерно, поскольку помимо инсулинорезистентности, у больных ЖКБ в развитии НАЖБП участвует липидный дистресс-синдром. Общеизвестно, НАЖБП не имеет яркой клинической картины, симптоматика неспецифична (В.Т. Ивашкин и др., 2016), поэтому нередко является «находкой» при проведении УЗИ. Не были исключением и наблюдаемые нами больные. При расспросе и осмотре выявлены астенический синдром – у больных 1-й и 2-й группы он наблюдался в 80-75 % случаев, диспепсический – в 45-50 %, болевой – в 62,5-70 %.

На момент обследования повышение печеночных ферментов АЛТ и АСТ наблюдалось у 20 больных, из них у 11 пациенток (27,5 %) 1-й группы, у 5 женщин (25 %) – 2-й, у 4-х больных (20 %) из группы сравнения, $p > 0,05$. Достоверных различий в частоте цитолиза и по средним уровням АЛТ и АСТ в группах больных не выявлено. В среднем показатели АЛТ и АСТ не превышали норму, а при цитолизе были не выше 2-х норм референсных значений.

Умеренная гепатомегалия определена у 46 больных (76,7 %) с коморбидной

патологией и в 12 случаях (60 %) при СД2 без ЖКБ. При сочетании СД2 и ЖКБ, а также при изолированном СД2 размеры печени в среднем превышали норму, но достоверно не отличались. При анализе медицинской документации установлено, что систематическое лечение НАЖБП больным не проводилось. По данным медицинской документации у 39 больных (65 %) давность НАЖБП составила более 10 лет (в среднем, $15,4 \pm 2,6$ лет). Трансформации НАЖБП в цирроз печени не было ни в одном случае. Увеличение размеров селезенки, расширение воротной и селезеночной вен, а также другие признаки портальной гипертензии отсутствовали у всех больных. Это можно объяснить систематической терапией метформином, который снижает или устраняет инсулинорезистентность – ведущий механизм патогенеза НАЖБП.

Наряду с зарегистрированными легкими гипогликемическими состояниями, подтвержденными измерениями уровня глюкозы в крови, у больных с сочетанной патологией можно было предполагать наличие скрытых гипогликемий, проявляющиеся желанием срочно поесть и эмоциональной неустойчивостью. Больные в такие моменты не проводили самоконтроль гликемии и, как правило, нарушали диету.

Ясно, что обеднение печени гликогеном при НАЖБП способствует появлению подобных скрытых гипогликемий. Доказано, НАЖБП не проявляется выраженной симптоматикой, но она препятствует соблюдению больными врачебных рекомендаций по диетотерапии СД2, способствует нарушению компенсации углеводного обмена и ухудшает прогноз заболеваний, поскольку общепризнанно является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (А. Lonardo et al., 2016; О.М. Драпкина, А.А. Яфарова, 2017). Нет сомнений в необходимости профилактики и систематического лечения НАЖБП у больных с сочетанием СД2 и ЖКБ.

Состояние углеводного обмена и инсулинсекреторная функция бета-клеток поджелудочной железы при коморбидной патологии

У больных всех групп СД2 был в состоянии декомпенсации, уровень HbA1C в 1-й группе составил $9,8 \pm 0,7$ %, во 2-й – $10,4 \pm 1,2$ %, в группе сравнения – $9,9 \pm 0,6$ %. В таблице 2 представлены средние показатели гликемии у всех больных при поступлении в стационар и перед выпиской. Отсутствовали достоверные различия в показателях тощаковой и постпрандиальной гликемии между больными разных групп. По всем показателям гликемического профиля значения гликемии стали достоверно ниже к концу госпитализации по сравнению с данными во время поступления в стационар. Аналогичные данные получены и у больных основной группы наблюдения (таблица 3).

Таблица 2 – Динамика показателей гликемического профиля всех обследованных больных на фоне лечения ($M \pm 2m$)

Время исследования гликемии		ЖКБ+СД2 n = 224	СД2 n = 263
8:00	поступление	9,84 $\pm$ 0,74	9,36 $\pm$ 1,04
	выписка	7,7 $\pm$ 0,6	6,96 $\pm$ 0,68
11:00	поступление	11,70 $\pm$ 0,86	10,4 $\pm$ 1,2
	выписка	9,05 $\pm$ 0,62	8,02 $\pm$ 0,86
22:00	поступление	11,77 $\pm$ 0,98	11,2 $\pm$ 1,2
	выписка	9,82 $\pm$ 0,8	9,0 $\pm$ 0,96

Примечание – уровень гликемии при выписке у больных с коморбидной патологией и изолированным СД2 существенно снижался ($p < 0,0001$), достоверных отличий между группами больных не выявлено

Таблица 3 – Динамика средних показателей гликемического профиля больных основной группы наблюдения ($M \pm 2m$)

Время исследования гликемии		Группа 1 (ЖКБ+СД2) n = 40	Группа 2 (СД2+ЖКБ) n = 20	Группа сравнения (СД2) n = 20
8:00	поступление	11,08 $\pm$ 1,47	10,51 $\pm$ 1,5	9,57 $\pm$ 1,21
	выписка	7,89 $\pm$ 1,19	7,48 $\pm$ 1,31	7,33 $\pm$ 0,79
	p	0,0001	0,0012	0,0002
11:00	поступление	12,24 $\pm$ 1,41	12,34 $\pm$ 1,88	10,81 $\pm$ 1,22
	выписка	9,47 $\pm$ 1,06	9,74 $\pm$ 1,34	8,58 $\pm$ 1,26
	p	0,0003	0,0094	0,0005
22:00	поступление	11,36 $\pm$ 1,53	12,75 $\pm$ 2,55	10,7 $\pm$ 1,43
	выписка	9,47 $\pm$ 1,07	10,5 $\pm$ 2,67	9,08 $\pm$ 1,28
	p	0,047	0,098	0,0123

Примечание – достоверных отличий в уровне гликемии между группами больных не выявлено

Показатели инсулинсекреторной функции бета-клеток поджелудочной железы у больных с впервые выявленным СД2 отражены на рис. 4. Влияние сахароснижающей терапии исключено.

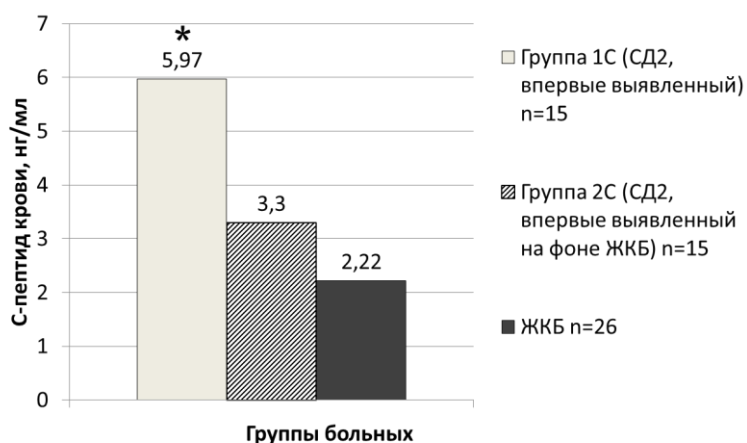


Рисунок 4. Средний уровень С-пептида крови у обследованных больных

* - статистически значимое различие уровня С-пептида крови у больных изолированным СД2 по сравнению с пациентами сочетанной патологией и изолированной ЖКБ

У всех больных с впервые выявленным СД2 без холелитиаза был выражен гиперинсулинизм. Секреция инсулина при сочетанной патологии была значительно ниже, хотя и для этих пациентов характерна избыточная масса тела. Можно полагать, что инсулинорезистентность продолжает играть ведущую роль в патогенезе СД2 и у больных с ЖКБ. Но возникающий при ЖКБ дефицит секреторного инсулина, вырабатываемых в желудочно-кишечном тракте, что хорошо изучено (N. Mendes-Sanches, G. Ponciano-Rodrigues, L. Bermegjo-Martines, 2006; N. Jaladanki, J.-Y. Wang, 2010), вызывает меньшую секрецию инсулина.

При впервые выявленном СД2 (до медикаментозного лечения), которому предшествовала ЖКБ, в большинстве случаев (73 %) уровень С-пептида в крови был в пределах нормальных значений, а повышенная его секреция наблюдалась лишь у 27 % больных. Это достоверно реже по сравнению с больными с впервые выявленным СД2, у которых в 100 % определено повышенное содержание в крови С-пептида. Также повышенный уровень С-пептида крови достоверно чаще встречался в группе больных, у которых СД2 предшествовал развитию ЖКБ, по сравнению с больными ЖКБ (соответственно 46,7 и 11,5 %, $p < 0,01$).

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что наличие ЖКБ у больных СД2 снижает инсулинсекреторную функцию бета-клеток поджелудочной железы, что проявляется нормальным, а не повышенным уровнем С-пептида крови.

Выводы

1. Желчнокаменная болезнь у стационарных больных сахарным диабетом 2-го типа в Пермском регионе встречается в 46 % случаев, преимущественно у женщин, чаще предшествует возникновению сахарного диабета 2-го типа.
2. Уровень в крови антиатерогенного гормона – адипонектина – у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни снижен.

Гиперхолестеринемия и/или дислипидемия выявлены у всех больных с сочетанной патологией.

3. Сочетание сахарного диабета 2-го типа с желчнокаменной болезнью в 100% случаев сопровождается развитием неалкогольной жировой болезни печени, протекающей малосимптомно или бессимптомно с умеренной степенью цитолиза.
4. У больных сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующей желчнокаменной болезнью снижается инсулинсекреторная функция бета-клеток поджелудочной железы, реже наблюдается гиперинсулинизм, повышение уровня С-пептида в крови больных не выражено. Хронология формирования сочетанной патологии не влияет на показатели углеводного обмена.

Практические рекомендации

1. Для своевременной диагностики сочетанной патологии – сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни – необходимо всем больным сахарным диабетом 2-го типа, особенно при большой давности заболевания и возможной бессимптомной нейропатии желчного пузыря, проводить УЗИ-контроль. Это будет способствовать выявлению «немного» камненосительства, нередко вызывающего билиогенный панкреатит, или распознаванию желчнокаменной болезни на обратимой стадии – стадии сладжа.
2. У больных желчнокаменной болезнью, особенно после холецистэктомии, необходимо проводить контроль уровня гликемии натошак 1-2 раза в год для раннего выявления нарушений углеводного обмена.
3. При выявлении коморбидной патологии необходима дополнительная оценка эффективности проводимой сахароснижающей терапии в связи со снижением инсулинсекреторной функции поджелудочной железы у таких больных.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

*Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК
Министерства образования и науки РФ*

1. О сочетании сахарного диабета и желчнокаменной болезни / И.В. Терещенко, **Я.А. Каменских**, П.Е. Каюшев // Терапевтический архив. – 2015. – № 10. – С. 105-109.
2. Адипонектин в норме и патологии / И.В. Терещенко, **Я.А. Каменских**, А.А. Суслина // Терапевтический архив. – 2016. – № 12. – С. 126-132.
3. Нарушение секреции адипонектина у больных с сочетанием желчнокаменной болезни и сахарного диабета 2 типа / **Я.А. Каменских** // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 6. – С. 42-49.

4. ЖКБ и липидный дистресс-синдром у больных сахарным диабетом / **Я.А. Каменских**, И.В. Терещенко, П.Е. Каюшев // Материалы пленума Научного общества гастроэнтерологов России, Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – выпуск 127, № 3. – С. 61-62.

Работы, опубликованные в других изданиях

5. ЖКБ и гипотиреоз / И.В. Терещенко, П.Е. Каюшев, А.А. Суслина, **Я.А. Каменских** // Материалы XIX ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня», Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: приложение № 43. – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 67.
6. Отличия течения сахарного диабета в зависимости от сроков проявления желчнокаменной болезни / П.Е. Каюшев, **Я.А. Каменских**, Н.А. Зубарева, И.В. Терещенко // Материалы II Всероссийского конгресса с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва. – 2014. – С. 130.
7. Патология печени и желчевыводящих путей при сочетании сахарного диабета 2-го типа с гипотиреозом. / И. В. Терещенко, А.А. Суслина, **Я.А. Каменских**, П.Е. Каюшев // Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке — время объединения усилий», Москва. – 2015. – С. 324.
8. Clinical peculiarities of gallstone disease in diabetes patients / **Y.A. Kamenskikh**, I.V. Tereshchenko // Scientific conference in foreign languages with an international participation for the scientific-teaching staff of the University, Perm. – 2015. – P. 11.
9. Дислипидемия у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гипотиреозом и желчнокаменной болезнью. / И.В. Терещенко, **Я.А. Каменских**, А.А. Суслина, П.Е. Каюшев // Материалы XIX Международной научной конференции «Онкология - XXI век» V Итало-российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии XIX Международной научной конференции «Здоровье нации - XXI век». – 2015. – С. 227-232.
10. Ранжирование факторов риска неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2-го типа. / И.В. Терещенко, П.Е. Каюшев, **Я.А. Каменских**, Н.А. Зубарева // Материалы двадцать первой объединенной Российской гастроэнтерологической недели, Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, приложение № 46, 2015. - № 5(25). – С. 296.
11. Сахарный диабет 2 типа у больных старческого возраста / **Я.А. Каменских**, И.В. Терещенко // Материалы научно-практической конференции с международным участием "Эндокринная патология в возрастном аспекте", Харьков, 2015. – С. 39-40.
12. Липидный дистресс-синдром при сахарном диабете 2-го типа и

- желчнокаменной болезни / **Я.А. Каменских**, И.В. Терещенко // Материалы научно-практической конференции «Современные проблемы эндокринологии», Пермь. – 2016. – С. 52.
13. Особенности липидного дистресс-синдрома при сочетании ЖКБ и сахарного диабета 2 типа. /И.В.Терещенко, **Я.А.Каменских** // Материалы XXI Международного конгресса "Гепатология сегодня", Москва. – 2016. – С. 44.
 14. Патогенетические и клинические особенности ЖКБ у больных сахарным диабетом 2 типа. / **Я.А.Каменских** // Материалы XXI Международного конгресса "Гепатология сегодня", Москва. – 2016. – С. 44.
 15. Распространенность сочетания сахарного диабета 2 типа и желчнокаменной болезни: анализ факторов риска / **Я.А. Каменских** // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов, Москва. – 2016. – С. 19.
 16. Адипонектинемия при сочетании сахарного диабета 2 типа и желчнокаменной болезни / **Я.А. Каменских** // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов, Москва. – 2016. – С. 85.
 17. Сочетание сахарного диабета 2 типа с гипотиреозом и/или желчнокаменной болезнью и сердечно-сосудистые нарушения / А.А. Суслина, И.В. Терещенко, **Я.А. Каменских** // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов, Москва. – 2016. – С. 214.
 18. Эпидемиологические аспекты сочетания сахарного диабета 2 типа и желчнокаменной болезни в Пермском регионе / **Я.А. Каменских** // Материалы научно-практической конференции «Достижения и перспективы экспериментальной и клинической эндокринологии», Харьков. – 2016. – С. 41-43.
 19. Липидный дистресс-синдром у больных ЖКБ с ПХЭС и при длительном камненосительстве / П.Е.Каюшев, И.В. Терещенко, **Я.А. Каменских** // Материалы двадцать второй объединенной Российской гастроэнтерологической недели, Москва. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, приложение № 48, 2016. – Т. 26, № 5. – С. 73.
 20. Неалкогольная жировая болезнь печени при сочетании ЖКБ с сахарным диабетом 2-го типа / **Я.А. Каменских**, Н.Е. Залесная, И.В. Терещенко // Материалы двадцать третьей объединенной Российской гастроэнтерологической недели, Москва. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, приложение № 50, 2017. – Т. 27, № 5. – С. 55.

Рационализаторские предложения:

1. Способ профилактики холестаза при гормональной контрацепции и заместительной терапии половыми гормонами у женщин, страдающих сахарным диабетом / И.В. Терещенко, **Я.А. Каменских**, П.Е. Каюшев

(удостоверение № 2669 от 13.01.2015).

2. Способ оптимизации лечения липидного дистресс-синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ЖКБ / И.В. Терещенко, Я.А. Каменских (удостоверение № 2688 от 16.02.2016).
3. Способ дифференцированного лечения дислипидемии у больных ЖКБ при постхолецистэктомическом синдроме и при длительном камненосительстве / П.Е. Каюшев, И.В. Терещенко, Я.А. Каменских (удостоверение № 2701 от 17.05.2016).
4. Способ подготовки больных ожирением и желчнокаменной болезнью к холецистэктомии / М.Ф. Заривчацкий, Я.А. Каменских, П.Е. Каюшев, И.В. Терещенко (удостоверение №2711 от 22.11.2016).

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 НвА1С – гликированный гемоглобин
 ЖКБ – желчнокаменная болезнь
 ИА – индекс атерогенности
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМТ – индекс массы тела
 ИР – инсулинорезистентность
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 ОТ – окружность талии
 ОХ – общий холестерин
 СД1 – сахарный диабет 1-го типа
 СД2 – сахарный диабет 2-го типа
 ТГД – триглицериды
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
 ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
 ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности
 ХЭ – холецистэктомия