

УДК 616.379 – 008.64 – 056.52: 616.36 - 008.811.3
**ДИСХОЛІЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З
ОЖИРІННЯМ ТА БЕЗ НЬОГО**

Журавльова Л.В., Моїсеєнко Т.А.

Харківський національний медичний університет

Введення

У хворих на метаболічний синдром відсоток патології біліарного тракта становить 62,4% - найчастіше розвивається жовчно-кам'яна хвороба і холестероз жовчного міхура (ЖМ) [1, 2]. Визначення механізму даного феномену та засобів його профілактики та корекції являє собою вже не тільки медичну, але й соціальну проблему.

Дисхолія та дискінезія ЖМ у даного контингенту хворих утворюють порочне замкнене коло. З одного боку, числені дослідження доводять у хворих на жовчно-кам'яну хворобу значне зниження здатності ЖМ до скорочення з наявністю гіпомоторної дискінезії [3, 4].

Між тим факт перенасичення жовчі холестерином сам по собі призводить до зниження скорочувальної функції ЖМ: посилення абсорбції холестерину в стінку ЖМ із збільшенням вмісту в ній холестерину викликає зниження скорочувальної функції ЖМ - так сарколемна мембра гладеньких м'язів ЖМ реагує на взаємодію з холестерином [5, 6]. Тривале перебування жовчі у ЖМ, особливо при наявності його гіпокінетичної дисфункції, супроводжується модифікацією фізико-хімічних властивостей жовчі та формуванню біліарного сладжа [7].

Гепатобіліарні дисфункції можуть бути причиною дисліпідемії. В умовах інсулінерозистентності гепатоцити синтезують більшу кількість ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які модифікуються у ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) та, окислюючись під впливом вільних радикалів, стають провідним чинником розвитку атеросклерозу [8].

Останнім часом активно досліджується роль жовчних кислот (ЖК) як важливих системних метаболічних інтеграторів, що беруть участь в регуляції метаболізму жирів та вуглеводів [9]. ЖК відіграють важливу роль у підтримці нормального гомеостазу глюкози [10].

ЖК є сигнальними молекулами, що забезпечують активацію деяких представників суперсімейства ядерних рецепторів і запуск контрольованих цими ядерними рецепторами метаболічних шляхів [11].

Вважають, що активація ядерних рецепторів FXR запобігає накопиченню тригліцеридів і ЛПДНЩ в печінці, вісцеральній клітковині та плазмі. При цьому в печінці накопичується холестерин, який в даний момент «не потрібен» для синтезу ЖК. Однак одночасно стимуляція FXR активує екскрецію не естерифікованого холестерину в жовч за допомогою переносника ABCG5/8 [12]. ЖК здійснюють ключовий регулюючий вплив на метаболізм холестерину та тригліцеридів. ЖК пригнічують у печінці продукцію тригліцеридів і ЛПДНЩ за допомогою активації сигнальних шляхів тих же ядерних рецепторів, які контролюють синтез самих ЖК [13].

Доводять роль рецепторів ЖК FXR у формуванні атеросклерозу [14]. Прогресуючий атерогенез у літньому віці пов'язують із збільшенням секреції холестерину гепатоцитами та одночасним зменшення секреції первинних ЖК [15].

Таким чином, метаболізм вуглеводів, ліпідів та ЖК взаємопов'язані, що відкриває перспективи корекції дисліпідемій через вплив на баланс ЖК у хворих на метаболічний синдром, ожиріння та цукровий діабет.

Метою даного дослідження було дослідження жовчоутворення та жовчовиділення у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) з ізольованим перебігом та у поєднанні з ожирінням.

Матеріали та методи.

У групу обстежених включали хворих на ЦД-2 у віці 40-74 роки, що знаходилися на лікуванні в ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні м.Харкова. Всього було обстежено 72 хворих на ЦД-2 (34 пацієнти мали ЦД-2 із супутнім ожирінням; 38 - ЦД-2 із нормальною масою тіла) та 12 здорових осіб відповідного віку.

Групи були реципрокні за віком (40-74 років) та кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі. Антропометричними критеріями ожиріння був індекс Кетле (ІМТ). Фенотипічний варіант ожиріння визначався по співвідношенню ОТ/ОС (об'єм талії/об'єм стегон).

Діагноз ЦД формулювався відповідно класифікації порушень глікемії (ВООЗ, 1999). Верифікація діагнозу ЦД ґрунтувалась на визначенні показників вуглеводного балансу, при відсутності виражених клінічних ознак інсулінодефіцитності встановлювались особливості інсулінового балансу – рівень С-пептиду та імунореактивного інсуліну. Обстежені хворі не мали тяжких супутніх нефропатій, перенесених раніше вірусних гепатитів та алкоголізму.

Стан гепатобіліарної системи досліджували за допомогою ультразвукового дослідження жовчного міхура (ЖМ), жовчовивідних шляхів (ЖВШ) і печінки методом суцільного динамічного сканування на сканері SL-450 "Simens" в режимі реального часу. Ехосонографію проводили вранці, натщесерце, після нічного голодування при утриманні від їжі протягом 10 годин. Проводилося поліпозиційне ультразвукове дослідження ЖМ пацієнта в положенні лежачи на спині; лежачи на лівому боці та стоячи. Використовувався прийом затримки дихання у фазу глибокого вдиху. Сканування було поліпроекційне: в поздовжній, поперечній і косій площинах. З'ясовували структурні особливості ЖМ, жовчовивідних шляхів і печінки: визначали форму ЖМ, його величину, стан і товщину його стінки, наявність деформації ЖМ, додаткових включень в порожнині ЖМ, ехоструктуру печінки. Вимірювалася довжина ЖМ (L) (відстань від шийки до дна); ширина ЖМ (D) і товщина його стінок. Об'єм ЖМ визначали по формулі Weil: $V = \pi (D/2)^2 L$. Дольові жовчні протоки, холедох оглядалися на всьому протязі. Вимірювали внутрішній діаметр потоків без урахування

товщини стінок. Холедох оцінювали в проксимальній, ретродуоденальній і інтрапанкреатичній частинах.

Для оцінки моторно-евакуаторної функції ЖМ використали метод динамічної ехохолецистографії. Метод дозволяє визначити моторні порушення ЖМ за допомогою ультразвукового контролю внаслідок динамічного спостереження за ритмом скорочення ЖМ у стандартні інтервали часу, що дозволяє встановити варіант дискінезії ЖМ. Серія послідовних вимірів об'єму ЖМ проводилась з інтервалом 15 хвилин протягом 1 години після прийому жовчогінного сніданку, що дозволяє оцінити скорочувальну здатність ЖМ, його розтяжимість, темп евакуації жовчі. Функціональні ультразвукові холекінетичні проби проводилися з холекінетичним сніданком Бойдена: 2 сирими яечними жовтками. Після стимуляції виконувалося вимірювання параметрів ЖМ, необхідних для обчислення його об'єму. Вимірювання параметрів ЖМ після прийому жовчогінного сніданку визначали в стандартні інтервали часу. Використовувалася методика вимірювання об'єму ЖМ через 15-хвилинні інтервали часу після дачі холекінетичного сніданку (на 15-ій, 30-ій, 45-ій та 60-ій хвилині дослідження).

Рухова функція ЖМ оцінювалась за коефіцієнтом випорожнення: $K_{вип} = (V_c) / V_0 \times 100\%$; V_0 - об'єм ЖМ до прийому пробного жовчогінного сніданку; V_c - об'єм ЖМ після стимуляції пробним жовчогінним сніданком. Об'єктивним критерієм, що характеризує скорочувальну здатність ЖМ, є також індекс скоротності (ІС) – відношення максимального і мінімального об'ємів ЖМ, зареєстрованих при проведенні холекінетичної проби ($IC = V_{max} / V_{min}$).

Для верифікації стану ЖМ та ЖВШ застосовували багатомоментне дуоденальне зондування (БМДЗ) за методом та Максимова В.А.

Біохімічне дослідження крові полягало у визначенні АсАТ, АлАТ, тимолової проби, білірубину та його фракцій, білкових фракцій сироватки крові. Визначення рівня загального холестерину (ХС), холестерину ЛПВЩ та холестерину ЛПНЩ проводилося ензиматичним методом з допомогою біохімічного аналізатора «Stat fax 1904 plus» та тест наборів фірми «Bio Merieux» (Франція). Для визначення вмісту тригліцеридів (ТГ) використовували тест-систему «Sentinel» (Італія). Визначення вмісту вільних і кон'югованих ЖК у сироватці крові проводили хроматографічним методом по Громашевській Л.Л., Неборацно В.С. та Щасливець В.Н. Глюкозу крові визначали глюкозооксидазним методом. Для моніторингу вуглеводного обміну застосовували показник ГКА – середня амплітуда коливань глікемії на протязі доби. Визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) за допомогою «Діабет-тесту». Для експрес-діагностики мікроальбумінурії у сечі використовували тест-полоски для сечі «Micral-Test» фірми «Boehringer Mannheim» (Австрія) та адсорбуючі таблетки «Micro-Umintest» фірми «Bayer» (Німеччина).

Визначення рН жовчі проводилося за допомогою індикаторного паперу і комплекту стандартів. Визначали біохімічні властивості жовчі (міхурова та

печінкова фракції): вміст білірубіна, ХС, сумарна концентрація ЖК, холато-холестериновий коефіцієнт. Кількісне визначення білірубіна в жовчі виконували по методу Йендрашика–Гроффа. Визначення вмісту ХС в жовчі проводилося по кількісному методу Лібермана–Бурхарда. Визначення холато-холестеринового коефіцієнту проводилося математичним способом. У жовчі визначали рівень індикаторів запалення: С-реактивного протеїну та сіалових кислот. Визначення вмісту вільних і кон'югованих ЖК у жовчі проводили хроматографічним методом по Громашевській Л.Л., Неборачно В.С. та Щасливець В.Н.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою розробленої карти хворих, адаптованої для обробки результатів за допомогою програми “Microsoft Excel”. У таблицях, що відображають результати власних досліджень, для кожного показника приводиться середнє значення (М) і його помилка (m) та вірогідність по таблиці Стюдента.

Результати та їх обговорення

Пацієнти були розділені на 4 групи відповідно наявності або відсутності таких ознак: надлишкової або нормальної маси тіла та неалкогольного стеатозу печінки (НАСП), наявності якого визначали за сукупністю клінічних, ехоскопічних та біохімічних ознак:

1) хворі на ЦД-2 із НАСП і ожирінням (включалися пацієнти, що мали надмірну вагу ІМС 25-30 кг/м² та ожиріння I-II ступеня ІМТ 30-35 кг/м²);

2) хворі на ЦД-2 із ожирінням без НАСП;

3) хворі на ЦД-2 з нормальною вагою і НАСП;

4) хворі на ЦД-2 з нормальною вагою без НАСП.

Основні антропометричні і клінічні характеристики представлені на табл. 1.

Таблиця 1- Основні антропометричні та клінічні характеристики обстежених хворих

Показники	Контр. група n =12	Хворі на ЦД-2			
		із ожир. із НАСП 1 гр n =18	із ожир. без НАСП 2 гр n =16	без ожир. із НАСП 3 гр n =20	без ожир. без НАСП 4 гр n =18
Вік (в роках)	52,2±2,4	56,5±3,2	50,1±1,9	51,2±3,1	46,2±1,7
Стать	Ч – 6 Ж – 6	Ч – 10 Ж – 8	Ч – 8 Ж – 8	Ч – 9 Ж – 11	Ч – 9 Ж – 9
ІМТ (кг\м ²)	24,1±1,8	33,6±2,2 к); 1-3); 1-4)	31,0±1,9 к); 2-3); 2-4)	22,3±1,0 к); 1-3)	21,5±0,8 к); 1-4)
ОТ/ОС	0,81± 0,01	0,98±0,02 к); 1-2); 1-4)	0,78±0,04	0,92±0,03 к); 3-4)	0,71±0,02 к); 1-4); 3-4)
Тривалість ЦД		8,2±1,4 1-2); 1-4)	2,2±1,0	15,6±1,4 3-4)	3,6±1,2 3-4)

Примітки:

1. ^{К)} - різниця достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з показниками контрольної групи.
2. ¹⁻²⁾ - різниця достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні показників 1-ї та 2-ї групи.
3. ¹⁻³⁾ - різниця достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні показників 1-ї та 3-ї групи.
4. ¹⁻⁴⁾ - різниця достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї групи.
5. ²⁻³⁾ - різниця достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні показників 2-ї та 3-ї групи.
6. ²⁻⁴⁾ - різниця достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні показників 2-ї та 4-ї групи.
7. ³⁻⁴⁾ - різниця достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї групи.

Наявність НАСП супроводжувалась андройдним типом відкладення жирової клітковини, високим співвідношенням ОТ/ОС та більшим стажем ЦД-2.

У хворих із НАСП ехоскопічно виявляли збільшення вертикального і сагітального розміру печінки на 2-4 см та гіперехогенність, неоднорідність структури паренхіми печінки - у центральній частині печінки визначали числені дрібні ехощільні утворення. Контури печінки залишались рівними, що свідчить про інтактність капсули печінки, відсутність у ній запальних явищ.

Результати оглядової ехоскопії ЖМ: у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї групи відмічалася деформація контура і септальні перегородки (таб. 2). У хворих 4-ї групи наявність деформації контура і септальних перегородок спостерігалася рідко. Оглядова ехосонографія ЖМ дозволяла виявити ознаки холестерозу ЖМ, а саме потовщення стінки ЖМ. Даний симптом найчастіше зустрічався у пацієнтів 1-ї та 3-ї групи. Гіперехогенність стінки ЖМ відображала міру трансформації м'язових елементів в сполучнотканинні. Даний процес був типовий для хворих 1-ї та 3-ї групи. Найчастіше негомогенний вміст ЖМ визначався у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи. Виражений сладж-феномен спостерігався також у хворих 1-ї та 2-ї групи. Порушення дисперсності вмісту ЖМ свідчить про ризик трансформації захворювання у жовчнокам'яну хворобу.

Таблиця 2- Показники ехоскопії жовчного міхура у хворих на ЦД-2

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі на ЦД-2			
		1 група, n =18	2 група, n =16	3 група, n =20	4 група, n =18
Деформація контура	0	8	4	1	0
Септальні перегородки	0	8	4	1	0
Потовщення стінки ЖМ	0	14	8	6	2
Гіперехогенність стінки	0	11	4	2	2
Негомогенний вміст ЖМ	0	8	4	1	0
Сладж-феномен	0	5	2	0	0
Гіперехогенність перивизукулярних тканин	0	6	2	2	0
Відсутність дихальних екскурсій	6	2	0	0	0

Динамічна холецистосонаграфія виконувалася після сніданку Бойдена (прийняті всередину 2 сирих жовтка) з визначенням найважливіших параметрів через стандартні інтервали часу для об'єктивної оцінки моторно-евакуаторної функції ЖМ. Результати динамічної холецистосонаграфії дозволяли оцінити стан моторно-евакуаторної функції ЖМ і жовчовивідних шляхів (табл. 3).

Таблиця 3 – Показники динамічної ехолокації жовчного міхура (М ± m) у хворих на ЦД-2

Показники	Контр. гр., n=12	Хворі на ЦД-2			
		1 група, n =18	2 група, n =16	3 група, n =20	4 група, n =18
1	2	3	4	5	6
Латентний період (хв.)	7,2± 0,8	24,1± 0,7 ^{к)}	22,4±0,8 ^{к)}	23,5±0,8 ^{к)}	28,4±1,1 ^{к)}
Об'єм ЖМ початковий (V ₀) (см ³)	52,4± 2,1	80,2± 1,3 ^{к)}	81,5± 1,4 ^{к)}	80,0± 1,5 ^{к)}	62,2±1,2 ^{к) 1-4) 3-4)}
Об'єм ЖМ на 30 хвилині (V ₃₀) (см ³)	35,6± 1,9	80,3± 0,9 ^{к)}	82,1± 0,7 ^{к)}	81,0± 1,3 ^{к)}	61,1±0,8 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}
Коеф. випорожнення ЖМ на 30 хв. (%)	31,3± 1,4	1,2±0,3 ^{к)}	1,3±0,2 ^{к)}	1,4±0,2 ^{к)}	1,5±0,2 ^{к) 1-4), 2-4)}
Об'єм ЖМ на 45 хвилині (V ₄₅) (см ³)	26,5± 2,2	72,1± 1,4 ^{к)}	71,8± 1,2 ^{к)}	72,9± 1,5 ^{к)}	52,1±1,7 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}
Коеф. випорожнення ЖМ на 45 хв. (%)	51,8± 1,7	10,3± 0,4 ^{к)}	10,0± 0,3 ^{к)}	10,8± 0,5 ^{к)}	15,9±0,5 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}
Об'єм ЖМ на 60 хвилині (V ₆₀) (см ³)	14,6± 0,9	76,2± 1,4 ^{к)}	77,0± 1,2 ^{к)}	76,6± 1,0 ^{к)}	47,9±1,1 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}
Коеф. випорожнення ЖМ на 60 хв. (%)	75,3± 1,1	15,1± 1,2 ^{к)}	15,6± 1,0 ^{к)}	16,2± 1,4 ^{к)}	22,8±0,5 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}
Об'єм ЖМ кінцевий (см ³)	15,1± 1,2	67,2± 1,4 ^{к)}	65,9± 1,2 ^{к)}	67,4± 1,7 ^{к)}	47,2±0,1 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}
Індекс скорочення V _{max} /V _{min}	2,8± 0,03	0,92± 0,01 ^{к)}	1,03± 0,01 ^{к)}	0,77± 0,01 ^{к)}	1,32±0,02 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}

Примітки:

- ^{к)} - різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні з показниками контрольної групи.
- ¹⁻⁴⁾ - різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї групи.
- ²⁻⁴⁾ - різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 2-ї та 4-ї групи.
- ³⁻⁴⁾ - різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї групи.

Хворі 1-ї, 2-ї, 3-ї групи мали найбільші початкові величини об'єму ЖМ. Тривалість латентного періоду була збільшена. Типовим для даних груп був дуже низький темп випорожнення ЖМ: достовірно знижувалися абсолютні величини об'єму ЖМ і відносні показники коефіцієнта випорожнення ЖМ на

30-й; 45-й і 60-й хвилині дослідження. Індекс скорочення був різко знижений у порівнянні з контролем.

Пацієнти 4-ї групи мали достовірно збільшені початкові величини об'єму ЖМ. Достовірно подовження латентного періоду узгоджувалося з подібними змінами тривалості II фази БДЗ. Характерним для даної групи був низький темп випорожнення ЖМ: достовірно відрізнялися від норми абсолютні величини об'єму ЖМ і відносні показники коефіцієнта випорожнення ЖМ на 30-й; 45-й і 60-й хвилині дослідження. Індекс скорочення був достовірно знижений.

Для оцінки стану жовчовидільної функції гепатобіліарної системи застосовувалося багатофазове дуоденальне зондування (БДЗ) з послідовним введенням двох стимуляторів холекінетичного рефлексу: 30 мл 33% сірчаної кислоти та 50 мл 40% ксиліта.

У хворих 1-ї групи мали місце ознаки порушення жовчовиділення, характерні для гіпотонічно-гіпокінетичної дискінезії жовчовивідних шляхів із ознаками різкого зниження скорочувальної здатності ЖМ і недостатності його функції (табл. 4).

Таблиця 4 - Показники багатофазового дуоденального зондування (M±m) у хворих на ЦД-2 із ожирінням та НАСП

Показники	Контрольна група, n=12		Хворі на ЦД-2 I група, n=18	
	t	v	t	v
I – холедохова	16,2±0,4	17,0±0,5	17,1±0,5	15,6±0,5
II – закритого сфінкт. Одді	5,3±0,3	-	10,3±0,5 ^{K)}	-
III – відкритого сфінкт. Одді	4,7±0,2	5,8±0,3	12,1±0,8 ^{K)}	17,6±0,7 ^{K)}
IV- після 1-го подразника	20,8±1,4	38,2±2,1	34,2±1,1 ^{K)}	32,7±1,1 ^{K)}
IV- після 2-го подразника	3,9±0,7	5,1±0,3	32,4±1,2 ^{K)}	34,8±1,4 ^{K)}
IV – міхурова сумарна	25,0±1,3	43,2±2,0	63,9±2,1 ^{K)}	62,6±1,1 ^{K)}
V – печінкова	13,1±0,8	19,3±1,2	38,3±1,1 ^{K)}	31,4±1,1 ^{K)}

Примітки: t – час у хвилинах; v – об'єм жовчі в мл; ^{K)}- достовірно при порівнянні ідентичних показників у хворих із контрольною групою (P<0,05).

У хворих 2-ї групи також були виявлені зміни характеру жовчовиділення, що відповідають ознакам гіпотонічно-гіпокінетичної дискінезії жовчовивідних шляхів (табл. 5).

Таблиця 5 - Показники багатофазового дуоденального зондування (M±m) у хворих на ЦД-2 із ожирінням без НАСП

Показники	Контрольна група, n=12		Хворі на ЦД-2 II група, n=16	
	t	v	t	v
I – холедохова	16,2±0,4	17,0±0,5	16,7±0,3	12,8±0,5 ^{K)}
II – закритого сфінкт. Одді	5,3±0,3	-	21,2±0,6 ^{K)}	-
III – відкритого сфінкт. Одді	4,7±0,2	5,8±0,3	11,8±1,2 ^{K)}	12,6±0,7 ^{K)}
IV- після 1-го подразника	20,8±1,4	38,2±2,1	34,2±1,4 ^{K)}	42,4±1,3 ^{K)}
IV- після 2-го подразника	3,9±0,7	5,1±0,3	15,3±1,0 ^{K)}	17,9±1,3 ^{K)}
IV – міхурова сумарна	25,0±1,3	43,2±2,0	51,0±1,7 ^{K)}	60,6±1,4 ^{K)}
V – печінкова	13,1±0,8	19,3±1,2	23,1±1,5 ^{K)}	25,8±1,4 ^{K)}

Примітки: t – час у хвиликах; v – об'єм жовчі в мл; ^{K)}- достовірно при порівнянні ідентичних показників у хворих із контрольною групою (P<0,05).

У хворих 3-ї групи були виявлені ознаки порушення жовчовиділення, типові для гіпотонічно-гіпокінетичної дискінезії жовчовивідних шляхів (табл. 6).

Таблиця 6 - Показники багатофазового дуоденального зондування у хворих на ЦД-2 без ожиріння із НАСП (M±m)

Показники	Контрольна група, n=12		Хворі на ЦД-2 III група, n=20	
	t	v	t	v
I – холедохова	16,2±0,4	17,0±0,5	15,6±0,7	15,9±0,8
II – закритого сфінкт. Одді	5,3±0,3	-	8,1±0,5 ^{K)}	-
III – відкритого сфінкт. Одді	4,7±0,2	5,8±0,3	13,2±1,2 ^{K)}	15,9±0,8 ^{K)}
IV- після 1-го подразника	20,8±1,4	38,2±2,1	34,8±1,2 ^{K)}	33,8±1,1 ^{K)}
IV- після 2-го подразника	3,9±0,7	5,1±0,3	31,1±1,2 ^{K)}	27,1±1,0 ^{K)}
IV – міхурова сумарна	25,0±1,3	43,2±2,0	68,1±1,2 ^{K)}	60,1±1,3 ^{K)}
V – печінкова	13,1±0,8	19,3±1,2	40,4±1,6 ^{K)}	27,8±1,5 ^{K)}

Примітки: t – час у хвиликах; v – об'єм жовчі в мл; ^{K)}- достовірно при порівнянні ідентичних показників у хворих із контрольною групою (P<0,05).

Для хворих на ЦД-2 4-ї групи була характерною наявність ознак зниження моторики ЖМ в поєднанні з вираженим гіпертонусом сфінктера Одді (табл. 7).

Таблиця 7 - Показники багатофазового дуоденального зондування у хворих на ЦД-2 без ожиріння і без НАСП (M±m)

Показники	Контрольна група, n=12	Хворі на ЦД-2 IV група, n=18

Фаза	t	v	t	v
I – холедохова	16,2±0,4	17,0±0,5	17,3±0,5	13,1±0,8 ^{K)}
II – закритого сфінкт. Одді	5,3±0,3	-	24,0±0,8 ^{K)}	-
III – відкритого сфінкт. Одді	4,7±0,2	5,8±0,3	12,1±1,4 ^{K)}	14,3±0,6 ^{K)}
IV- після 1-го подразника	20,8±1,4	38,2±2,1	33,8±1,6 ^{K)}	46,7±1,6 ^{K)}
IV- після 2-го подразника	3,9±0,7	5,1±0,3	14,9±1,2 ^{K)}	16,3±1,8 ^{K)}
IV – міхурова сумарна	25,0±1,3	43,2±2,0	48,8±2,1 ^{K)}	63,1±1,8 ^{K)}
V – печінкова	13,1±0,8	19,3±1,2	25,3±1,7 ^{K)}	28,2±1,5 ^{K)}

Примітки: t – час у хвиликах; v – об'єм жовчі в мл; ^{K)} - достовірно при порівнянні ідентичних показників у хворих із контрольною групою (P<0,05).

Досліджувались фізико-хімічні та біохімічні властивості жовчі (табл. 8). У печінковій порції жовчі показники рН достовірно від контрольних значень не відрізнялися. Ацидифікація жовчі виявлена в міхурових порціях жовчі, вираженість явища була достовірно більше у пацієнтів 1-ї групи. Закислення міхурової жовчі є одним з чинників підвищення літогенних властивостей жовчі – зміщення рН в кислу сторону порушує колоїдну стійкість жовчі та збільшує ризик нуклеації ХС.

Таблиця 8- Показники біохімічних властивостей жовчі (M±m) у хворих на ЦД-2 із ожирінням

Показники	Порція	Контр. група, n=12	Хворі на ЦД-2 із ожирінням	
			із НАСП 1 група, n=18	без НАСП 2 група, n =16
рН, (Од)	В	7,56±0,11	6,39±0,07 ^{K)}	6,34±0,09 ^{K)}
	С	7,13±0,20	7,15±0,12	7,11±0,14
Білірубін, мкмоль/л	В	622±14	516±13 ^{K)}	512±14 ^{K)}
	С	305±15	295±13	298±14
Холестерин, ммоль/л	В	3,42±0,21	5,73±0,33 ^{K)}	5,70±0,30 ^{K)}
	С	0,93±0,08	0,94±0,15	0,97±0,12
Жовчні к-ти, ммоль/л	В	41,0±1,9	30,7±1,2 ^{K)}	30,0±1,3 ^{K)}
	С	8,9±0,4	8,3±0,7	8,5±0,6
ХХК	В	9,05±0,34	6,12±0,14 ^{K)}	6,01±0,19 ^{K)}
	С	8,94±0,47	9,18±0,32	9,12±0,35
Білок, г/л	В	3,95±0,18	5,27±0,35 ^{K)}	5,23±0,31 ^{K)}
	С	3,21±0,34	4,50±0,34 ^{K)}	4,58±0,36 ^{K)}
СРП, г/л	В	0	1,06±0,06 ^{K)}	1,02±0,09 ^{K)}
	С	0	0,26±0,04 ^{K)}	0,24±0,03 ^{K)}
Сіалові к-ти, мкмоль/л	В	1,65±0,19	3,96±0,24 ^{K)}	3,94±0,21 ^{K)}
	С	1,21±0,14	2,70±0,14 ^{K)}	2,73±0,13 ^{K)}

Примітки: В – міхурова жовч; С – печінкова жовч; ^{K)} - достовірно при порівнянні ідентичних показників з контролем (P<0,05); ¹⁻²⁾ – достовірно при порівнянні ідентичних показників між 1-ю та 2-ю групами (P<0,05).

У пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп було виявлене зниження вмісту білірубіна в міхуровій порції жовчі. У печінковій порції жовчі вміст білірубіна мав тенденцію до зниження (табл. 9).

Таблиця 9- Показники біохімічних властивостей жовчі ($M \pm m$) у хворих на ЦД-2 без ожирінням

Показники	Порція	Контр. група, n=12	Хворі на ЦД-2 без ожиріння	
			із ЖДП 3 група, n=20	без ЖДП 4 група, n=18
1	2	3	4	5
рН, (Од)	В	7,56±0,11	6,34±0,09 ^{К)}	7,18±0,09 ^{К) 3-4)}
	С	7,13±0,20	7,11±0,14	7,25±0,14
Білірубін, мкмоль/л	В	622±14	512±14 ^{К)}	558±14 ^{К) 3-4)}
	С	305±15	298±14	304±14
Холестерин, ммоль/л	В	3,42±0,21	5,70±0,30 ^{К)}	4,48±0,30 ^{К) 3-4)}
	С	0,93±0,08	0,97±0,12	1,01±0,12
Жовчні к-ти, ммоль/л	В	41,0±1,9	30,7±1,2 ^{К)}	33,1±1,3 ^{К) 3-4)}
	С	8,9±0,4	8,3±0,7	8,6±0,6
ХХК	В	9,05±0,34	6,12±0,14 ^{К)}	8,09±0,19 ^{К) 3-4)}
	С	8,94±0,47	9,18±0,32	9,25±0,35
Білок, г/л	В	3,95±0,18	5,27±0,35 ^{К)}	4,48±0,31 ^{К) 3-4)}
	С	3,21±0,34	4,50±0,34 ^{К)}	3,94±0,36 ^{К) 3-4)}
СРП, г/л	В	0	1,06±0,06 ^{К)}	0,65±0,09 ^{К) 3-4)}
	С	0	0,26±0,04 ^{К)}	0,13±0,03 ^{К) 3-4)}
Сіалові к-ти, мкмоль/л	В	1,65±0,19	3,96±0,24 ^{К)}	2,82±0,21 ^{К) 3-4)}
	С	1,21±0,14	2,70±0,14 ^{К)}	1,64±0,13 ^{К) 3-4)}

Примітки: В – міхурова жовч; С – печінкова жовч; ^{К)} - достовірно при порівнянні ідентичних показників з контролем ($P < 0,05$); ³⁻⁴⁾ – достовірно при порівнянні ідентичних показників між 3-ю та 4-ю групами ($P < 0,05$).

Вміст ХС в міхуровій порції жовчі в порівнянні з контрольною групою був підвищеним у 1-ї, 2-ї, 3-ї групах хворих. Найбільше накопичення ХС в міхуровій порції жовчі мало місце у пацієнтів 1-ї групи. Вміст ХС в порції С жовчі мав тенденцію до підвищення у хворих всіх груп.

Вміст суми ЖК був достовірно зниженим в порівнянні з групою контролю у 1-ї, 2-ї, 3-ї групах хворих. У порції С жовчі у хворих відзначалася тенденція до зниження суми ЖК. Зниження вмісту суми ЖК в міхуровій порції жовчі може бути пов'язане зі зниженням концентраційної здатності ЖМ. Морфологічні зміни в слизовій оболонці ЖМ сприяють уповільненню процесу резорбції води, а також зміні швидкості всмоктування основних компонентів жовчі слизовою оболонкою ЖМ.

Накопичення в міхуровій жовчі ХС при одночасному зниженні вмісту в ній суми ЖК могло бути пов'язане з порушенням процесу синтезу ЖК з ХС, а також зумовлене порушенням ентерогепатичної циркуляції ЖК – зниженням всмоктування ЖК в кишечнику.

Різностямована динаміка вмісту ХС і суми ЖК в міхуровій порції жовчі супроводилася зниженням холато-холестеринового коефіцієнта. Відмінності з групою контролю були достовірні. Мінімальні значення холато-холестеринового коефіцієнта мали місце у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї групи. Зниження холато-холестеринового коефіцієнта свідчить про наявність у них синдрому колоїдної нестабільності міхурової жовчі.

Рівень загального білка у хворих на ЦД-2 достовірно підвищувався тільки в міхуровій порції жовчі. Показник в печінковій жовчі мав тенденцію до підвищення.

У всіх обстежених хворих в міхуровій жовчі визначався СРП, що свідчить про наявність запального процесу в ЖМ. Рівень сіалових кислот був достовірно підвищений. Найбільш значне накопичення глікопротеїдів в міхуровій жовчі мало місце у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї групи. Накопичення в печінковій порції жовчі у хворих загального білка, СРП і сіалових кислот можна розцінювалося як вияв субклінічного запального процесу в ЖМ.

У обстежених хворих мало місце порушення спектра ЖК в жовчі (табл. 10).

Таблиця 10. Вміст жовчних кислот у жовчі ($M \pm m$) у хворих на ЦД-2 із ожирінням

Показники ЖК (ммоль/л)	Пор- ція	Контр. група, n=12	Хворі на ЦД-2 із ожирінням	
			із НАСП 1 група n =18	без НАСП 2 група n =16
1	2	3	4	5
Холева	В	0,17±0,01	0,48±0,02 ^{К)}	0,46±0,03 ^{К)}
	С	0,08±0,01	0,16±0,01 ^{К)}	0,14±0,02 ^{К)}
Дезоксиколева	В	0,24±0,01	1,02±0,02 ^{К)}	1,04±0,03 ^{К)}
	С	0,16±0,01	0,43±0,01 ^{К)}	0,44±0,02 ^{К)}
Таурохолева	В	1,19±0,10	0,50±0,07 ^{К)}	0,53±0,06 ^{К)}
	С	0,92±0,09	0,44±0,04 ^{К)}	0,42±0,03 ^{К)}
Глікохолева	В	1,76±0,11	1,07±0,04 ^{К)}	1,05±0,03 ^{К)}
	С	1,20±0,09	0,80±0,05 ^{К)}	0,82±0,06 ^{К)}
ГХДХ+ГДХ	В	1,91±0,11	1,35±0,10 ^{К)}	1,32±0,11 ^{К)}
	С	1,55±0,10	1,03±0,09 ^{К)}	1,05±0,08 ^{К)}
Глікохолева/ таурохолева	В	1,45±0,11	2,15±0,08 ^{К)}	2,12±0,07 ^{К)}
	С	1,24±0,13	1,82±0,07 ^{К)}	1,80±0,06 ^{К)}
Дезоксиколева/ холева	В	1,39±0,02	2,13±0,04 ^{К)}	2,11±0,03 ^{К)}
	С	2,15±0,09	2,21±0,08	2,24±0,07

Примітки: В – міхурова жовч; С – печінкова жовч; ^{К)}- достовірно при порівнянні ідентичних показників з контролем ($P < 0,05$); ¹⁻²⁾ – достовірно при порівнянні ідентичних показників між 1-ю та 2-ю групами ($P < 0,05$).

Було встановлено достовірне підвищення вмісту холевої ЖК в міхуровій жовчі (табл. 11). Рівень холевої ЖК у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї групи відповідно був підвищений в порівнянні з контрольною групою в 2,3 рази. Підвищення рівня холевої ЖК в печінковій жовчі було недостовірним.

Таблиця 11 -Вміст жовчних кислот у жовчі ($M \pm m$) у хворих на ЦД-2 без ожиріння

Показники (ммоль/л)	Порція	Контр.гр., n=12	Хворі на ЦД-2 без ожиріння	
			із НАСП, 3 група n =20	без НАСП, 4 група n =18
1	2	3	4	5
Холева	В	0,17±0,01	0,46±0,02 ^{К)}	0,40±0,03 ^{К) 3-4)}
	С	0,08±0,01	0,14±0,01 ^{К)}	0,11±0,02 ^{К)}
Дезоксихолева	В	0,24±0,01	1,03±0,02 ^{К)}	0,59±0,03 ^{К) 3-4)}
	С	0,16±0,01	0,45±0,01 ^{К)}	0,19±0,02 ^{К) 3-4)}
Таурохолева	В	1,19±0,10	0,52±0,07 ^{К)}	0,66±0,05 ^{К)}
	С	0,92±0,09	0,43±0,04 ^{К)}	0,51±0,03 ^{К)}
Глікохолева	В	1,76±0,11	1,05±0,04 ^{К)}	1,10±0,03 ^{К)}
	С	1,20±0,09	0,82±0,05 ^{К)}	0,69±0,04 ^{К)}
ГХДХ+ГДХ	В	1,91±0,11	1,33±0,10 ^{К)}	1,80±0,08 ^{К) 3-4)}
	С	1,55±0,10	1,05±0,09 ^{К)}	1,37±0,07 ^{К) 3-4)}
Глікохолева/ таурохолева	В	1,45±0,11	2,13±0,08 ^{К)}	1,67±0,05 ^{К) 3-4)}
	С	1,24±0,13	1,86±0,07 ^{К)}	1,36±0,06 ^{К) 3-4)}
Дезоксихолева/ холева	В	1,39±0,02	2,10±0,04 ^{К)}	1,48±0,05 ^{К) 3-4)}
	С	2,15±0,09	2,19±0,08	2,20±0,06

Примітки: В – міхурова жовч; С – печінкова жовч; ^{К)}- достовірно при порівнянні ідентичних показників з контролем ($P < 0,05$); ³⁻⁴⁾ – достовірно при порівнянні ідентичних показників між 3-ю та 4-ю групами ($P < 0,05$).

Крім того, було виявлене підвищення вмісту дезоксихолевої ЖК в міхуровій жовчі.

Відзначалось достовірне зниження рівня таурохолевої ЖК в міхуровій жовчі у всіх групах. Спостерігалось достовірне зниження рівня таурохолевої ЖК в печінковій жовчі у пацієнтів 1-ї, 2-ї, 3-ї групи. Виявлені зміни розцінювалися як феномен пригнічення кон'югації первинних ЖК з таурином. Таурокон'юговані ЖК відіграють важливу роль в забезпеченні колоїдної стабільності жовчі, оскільки вони є найбільш стійкими до преципітації ЖК. Тауринові кон'югати первинних ЖК збільшують час нуклеації ХС, сприяють зниженню його концентрації у везикулах і є таким чином антилітогенними чинниками. Під впливом мікрофлори, що персистує в біліарній системі, може відбуватися декон'югація пов'язаних ЖК в результаті бактеріального гідроліза вже безпосередньо в біліарному тракті. Вільні ЖК можуть посилювати вираженість запального процесу в ЖМ.

Вміст глікохолевої ЖК у хворих також достовірно знижувався. Більш значне зниження концентрації таурокон'югатів, ніж глікокон'югатів, відбивалося у збільшенні гліко/таурохолатового коефіцієнта.

Відомо, що дезоксихолева ЖК утворюється в порожнині кишечника з первинної холевої ЖК внаслідок індукованого мікроорганізмами гідроліза і відноситься до групи вторинних ЖК. Холева ЖК синтезується безпосередньо в гепатоцитах і є первинною ЖК. Індекс дезоксихолева/холева ЖК відображає співвідношення між вторинними дигідроксихолановими і первинними тригідроксихолановими ЖК.

Найважливіші літогенні індекси відображають співвідношення тауринових кон'югатів ЖК з преципітуючими компонентами жовчі. Найбільш високий літогенний потенціал спостерігався у пацієнтів 1-ї групи.

Висновки:

У частини хворих на ЦД-2 1-ї, 2-ї, 3-ї групи групи були виявлені ехоскопічні ознаки холестерозу ЖМ, найчастіше даний феномен виявлявся у хворих 1-ї групи із ожирінням та НАСП.

У більшості хворих на ЦД-2 НАСП поєднувалась з дискінезією ЖМ по гіпотонічно-гіпокінетичному та змішаному типу.

Холестероз ЖМ поєднується із дисхолією - накопиченням в міхуровій жовчі ХС при одночасному зниженні вмісту в ній суми ЖК та білірубіна, зниженням холато-холестеринового коефіцієнта, що свідчить про наявність синдрому колоїдної нестабільності жовчі.

Накопичення в міхуровій порції жовчі загального білка, СРП і сіалових кислот можна розцінити як вияв субклінічного запального процесу в ЖМ.

У хворих на ЦД-2, особливо при наявності ожиріння та НАСП, мало місце порушення спектра ЖК в жовчі. У хворих було встановлене достовірне підвищення вмісту вільних ЖК (холевої та дезоксихолевої) в міхуровій порції жовчі.

Низький рівень таурохолевої ЖК і в міхуровій, і в печінковій порції жовчі пов'язаний зі зниженням утворення таурокон'югатів безпосередньо в печінці.

Збільшення індексу дезоксихолева/холева ЖК непрямо свідчить про активацію процесу мікробного гідроліза первинних ЖК.

Перспективи подальшого дослідження. Вивчення печінкової ланки метаболічного синдрому є актуальною задачею клінічної медицини, в літературі бракує даних щодо дослідження жовчоутворення та жовчовиділення у хворих на ЦД-2 та ожиріння. Оскільки баланс ЖК визначається не тільки їх печінковим синтезом, але й декон'югацією бактеріями кишковика та реабсорбцією ентероцитами, необхідне введення в дизайн дослідження даного контингенту хворих визначення стану «кишкового фактора».

Перелік літературних послань

1. Корнеева О.Н. Урсодезоксихолевая кислота и статины при лечении метаболического синдрома/ О.Н. Корнеева., О.М. Драпкина // Рос. мед. вести.- 2007.-Вип. 3.-С. 26–31.
2. Звенигородская Л.А. Применение Гепабене в лечении холестероза желчного пузыря и стеатогепатита у больных с метаболическим синдромом/ Л.А. Звенигородская., О.Н. Овсянникова, Н.Г. Самсонова // Трудный пациент.-2007.-№ 6.-С.17-24.
3. Куделькина Н.А. Желчнокаменная болезнь и дисфункциональные расстройства билиарного тракта среди железодорожников Западной Сибири / Н.А. Куделькина, А.В. Елисеенко // Материалы 12-й Российской Гастронедели.- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2006.- № 5.- С. 96.
4. Вахрушев Я.М. Оценка функционального состояния гепатобилиарной системы у больных с дискинезиями желчевыводящих путей/ Я.М. Вахрушев, И.А. Пенкина // Терапевтический архив.- 2007.- Т. 79.- № 2.- С. 41-44.
5. Corradini S.G. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile/ S.G. Corradini, W. Elisei, L. Giovanelli, G. Ripani et al.// Gastroenterology.- 2010.- Vol. 118 (5).-P. 912-920.
6. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей/ Р.А. Иванченкова.- М.: Атмосфера.- 2006.- 416 с.
7. Тухтаева Н.С. Биохимия билиарного сладжа // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- Душанбе.- 2006.- 28 с.
8. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению/ С.А. Бутрова// РМЖ.- 2010.- № 2.- С.56–60
9. Lefebvre P. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation/ P. Lefebvre, B. Cariou, F. Lien, F. Kuipers, B. Staels // Physiological Reviews.- 2009.- Vol. 89.- № 1.- P.147-191.
10. Nguyen A. Bile acids and signal transduction: role in glucose homeostasis/ Nguyen A. and Bouscarel B. // Cellular Signalling.- 2008.-Vol. 20.- №12.- P. 2180–2197.
11. Chiang J. Y. L. Bile acids: regulation of synthesis/ J. Y. L. Chiang // Journal of Lipid Research.-2009.- Vol. 50.- №10.- P.1955-1966.
12. Trauner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism/ Trauner M., Claudel T., Fickert P. // Dig Dis.- 2010.- Vol. 28.- №1.- P. 220-224.
13. Goldfine B. Modulating LDL cholesterol and glucose in patients with type 2 diabetes mellitus: targeting the bile acid pathway/ B. Goldfine // Current Opinion in Cardiology.-2008.- Vol. 23.- №5.- P. 502–511, 2008/
14. Hageman J. A Role of the bile salt receptor FXR in atherosclerosis/ Hageman J., Herrema H., Groen A. K. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.-2010.- Vol. 30.- №8.-P. 1519–1528.

15. Li T. Overexpression of cholesterol 7 α -hydroxylase promotes hepatic bile acid synthesis and secretion and maintains cholesterol homeostasis/ T. Li, M. Matozel, S. Boehme // *Hepatology*.-2011.- Vol. 53.- № 3.- P. 996–1006.

Резюме

ДИСХОЛІЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З ОЖИРІННЯМ ТА БЕЗ НЬОГО

Журавльова Л.В., Моїсеєнко Т.А.

Досліджували стан жовчоутворення та жовчовиділення у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) з ізольованим перебігом та у поєднанні з ожирінням. Було обстежено 72 хворих на ЦД-2 у віці 40-74 роки (34 пацієнти мали ЦД-2 із супутнім ожирінням; 38 - ЦД-2 із нормальною масою тіла) та 12 здорових осіб відповідного віку. У хворих на ЦД-2 із ожирінням виявляли неалкогольний стеатоз печінки та холестероз ЖМ з дискінезією ЖМ по гіпотонічно-гіпокінетичному типу та дисхолію - накопичення в міхуровій жовчі холестерину при одночасному зниженні вмісту в ній суми ЖК та білірубіна, зниження холато-холестеринового коефіцієнта, підвищення рівня загального білка, СРП, сіалових кислот та порушення спектра ЖК в жовчі.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ожиріння, жовчні кислоти, дискінезія жовчного міхура

Резюме

ДИСХОЛІЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С ОЖИРЕНИЕМ И БЕЗ НЕГО

Журавльова Л.В., Моїсеєнко Т.А.

Исследовали состояние желчеобразования и желчевыделения у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с изолированным течением и в сочетании с ожирением. Было обследовано 72 больных СД-2 в возрасте 40-74 года. У больных СД-2 с ожирением выявили неалкогольный стеатоз печени и холестероз желчного пузыря с дискинезией желчного пузыря по гипотонически-гипокинетическому типу и дисхолию – накопление в пузырной желчи холестерина на фоне снижения содержания в ней суммы желчных кислот, билирубина, снижения холато-холестеринового коэффициента, повышения в желчи уровня общего белка, СРП, сиаловых кислот и нарушения спектра желчных кислот в желчи.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, желчные кислоты, дискинезия жёлчного

Summary

DYSCHOLIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS 2 TYPE COMORBID WITH OBESITY AND WITHOUT IT

Zhuravlyova L.V., Moiseyenko T.A.

The state of bile secretion and bile excretion have been studied in patients with diabetes mellitus type 2 (DM-2) isolated and comorbid with obesity. 72 patients

with DM-2 of age range 40-74 years old were examined (34 patients had DM-2 accompanied with obesity; 38 patients had DM-2 and normal body weight). Also, 12 healthy individuals of corresponding age were examined. In patients with DM-2 and comorbid obesity the following changes were revealed: nonalcoholic liver steatosis, cholesterosis of gallbladder, dyskinesia of gallbladder of hypotonic-hypokinetic type, and dyscholia (accumulation of cholesterol in cystic bile against the background of decrease of bile acids content, lowering of bilirubin level, decrease of cholate-cholesterol coefficient, increase of the whole protein level in bile as well as increase of C-reactive protein, sialic acids, and derangements of bile acid spectrum in bile).

Key words: diabetes mellitus type 2, obesity, bile acids, dyskinesia of gallbladder.