

# **КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БЕНФОТИАМИНА И АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТОПАТИЕЙ**

***Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М.***

*Харьковский национальный медицинский университет*

Поражение вегетативной нервной системы – часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД) [1, 2, 3]. Так, при впервые выявленном СД 2 типа частота развития той или иной формы вегетативной нейропатии достигает 40 %. При 10-летней длительности СД 2 типа признаки дисфункции парасимпатического отдела вегетативной нервной системы отмечаются у 65 % пациентов. Комбинированное поражение парасимпатического и симпатического отделов обнаруживается в 15,2 % случаев. Основным фактором, способствующим развитию и прогрессированию автономной нейропатии у больных СД, является хроническая гипергликемия [2]. Полинейропатия негативно влияет на функционирование большинства органов и систем диабетика. Тем не менее поражение автономной нервной системы является одним из немногих осложнений СД, по профилактике и лечению которого до сих пор не созданы международные рекомендации и стандарты [3]. По-видимому, отсутствуют многоцентровые рандомизированные исследования в данной области с \необходимым для высокого уровня доказательности дизайном.

Диабетическая холецистопатия (ДХ) – одна из форм диабетической висцеральной нейропатии [4, 5, 6]. Проявляется она снижением сократительной способности желчного пузыря (ЖП) на фоне повышения тонуса сфинктерного аппарата желчевыводящих путей (ЖВП). У пациентов с СД 2 типа наиболее часто наблюдаются дискинезии по гипотоническому типу. Расстройство механизмов регуляции тонуса мускулатуры ЖП и сфинктеров внепеченочных желчных протоков в ответ на естественную пищевую стимуляцию лежит в основе нарушений моторной функции или дискинезии билиарного тракта [5]. СД ассоциируется с широким спектром заболеваний гепатобилиарной системы, которые способны ухудшать его течение и прогноз. Среди патогенетических механизмов поражения печени и ЖВП существенную роль играют инсулинорезистентность, повышенная продукция провоспалительных цитокинов, автономная нейропатия [7].

Изучение функционального состояния билиарной системы у больных СД 2 типа может способствовать совершенствованию патогенетической терапии СД. В настоящее время не хватает аргументированных, обобщенных, общепринятых схем лечения с учетом метаболических и моторно-эвакуаторной нарушений ЖП и ЖВП. Несмотря на совершенство современных методов диагностики, нейропатия часто остается нераспознанной на начальных стадиях развития, поскольку в течение некоторого периода времени она развивается субклинически и пациенты, как правило, не предъявляют специфических жалоб. В результате в клинической практике недооцениваются ранние стадии развития нейропатии, медикаментозная

помощь на которых максимально эффективна. В базисной терапии на первом месте по значимости находится компенсация углеводного обмена [8]. Однако даже строгий гликемический контроль не гарантирует отсутствие осложнений СД со стороны нервной системы [8, 9]. Симптоматическая терапия не может полностью удовлетворить клиницистов, так как она не устраняет основные причины метаболических нарушений и сопровождается побочными эффектами. Применение тиамин и антиоксидантов для лечения диабетической нейропатии патогенетически оправдано. Антиоксиданты снижают выраженность оксидативного стресса, улавливая повреждающие нервные клетки свободные радикалы. Одним из лучших антиоксидантов является альфа-липоевая кислота [10, 11].

Энергетическим источником для нервных волокон является результат метаболизма глюкозы в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК, цикл Кребса), происходящего с высвобождением энергии. ЦТК имеет два дегидрогеназных комплекса, замедление функции которых может привести к остановке деятельности всего цикла. Эти комплексы представлены одним кофактором (ионы магния), тремя ферментами и пятью коферментами, главные из которых — тиаминпирофосфат (В1) и альфа-липоевая кислота. Дефицит этих коферментов способствует развитию нейропатии. Витамин В1 (тиамин) принимает активное участие во многих этапах метаболизма нервной ткани, в частности в пентозофосфатном пути окисления глюкозы. Внутриклеточная донация тиамин повышает активность транскетолазы. Помимо этого, эффектом тиамин у больных СД является снижение токсичности глюкозы вследствие включения глицирINALДЕГИД-3-фосфата в пентозофосфатный шунт и пирувата в ЦТК. Это обеспечивает утилизацию промежуточных продуктов гликолиза в пентозофосфатном цикле. Тиамин также модулирует медиаторную функцию ацетилхолина [12].

Ограничением для применения водорастворимой формы тиамин внутри в терапевтических дозах является его относительно низкая биодоступность, поскольку водорастворимый тиамин плохо всасывается и частично разрушается тиаминазой кишечника, в котором он в основном абсорбируется. Решением этой проблемы стало создание жирорастворимых форм тиамин, не имеющих недостатков, свойственных водорастворимой пероральной форме этого витамина. Такие формы были синтезированы в Японии в 50-х годах XX века. Тогда же вся группа жирорастворимых тиамин была названа аллителиаминами. Среди них наибольшей биодоступностью и способностью проникать в клетку обладает бенфотиамин [12].

**Цель исследования** – определение эффективности комбинированного применения бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты у больных с ДХ.

**Материалы и методы.** Было обследовано 40 больных СД 2 типа с диабетической холестистопатией, сопровождающейся дисфункцией ЖП и ЖВП по гипотонически-гипокинетическому типу, в условиях эндокринологического отделения КУОЗ «ОКБ и ЦЭМП» г. Харькова, которые были разделены на две группы. К первой группе (20 больных) были отнесены пациенты с ДХ, получающие традиционное лечение; ко второй группе (20 больных) – пациенты с

ДХ, применяющие предложенную терапию. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц призывного возраста, находившихся на обследовании.

Всем обследованным больным проводился клинико-инструментальный скрининг диабетических ретинопатий, нейропатий, микро-и макроангиопатий (офтальмоскопия, реовазография конечностей, периферический сенсорный статус). Диагноз СД формулировался в соответствии с классификацией нарушений гликемии (ВОЗ, 1999). Дисфункциональные расстройства билиарного тракта формулировались в соответствии с международной классификацией (Римский консенсус 2006) и классификацией дискинезии ЖВП, рекомендованной Дегтяревой И.И. и соавт. (1999). Верификация диагноза дисфункциональных заболеваний билиарного тракта при СД 2 типа проводилась на основании результатов комплексного клинико-лабораторного, биохимического и инструментального обследования. Протокол обследований предусматривал: изучение углеводного обмена путем определения глюкозы натощак и гликемического профиля глюкозооксидазным методом, как информативный метод характеристики долгосрочного гликемического контроля использовали определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) с помощью набора "Диабет-тест"; определение уровня инсулина в сыворотке крови осуществлялось радиоиммунологическим методом с использованием диагностических наборов Института биофизической химии (Беларусь); для уточнения чувствительности тканей к инсулину использовался показатель НОМА-IR, который рассчитывался по формуле: Индекс НОМА-IR = инсулин натощак (ммоль / л) X глюкоза натощак (ммоль / л) / 22,5; определение уровня С-пептида проводилось с помощью радиоиммунологического теста, с использованием наборов фирмы "Hoechst" (Германия). Инструментальные методы исследования включали ультрасонографические исследования ЖП и печени, динамическую эхографию с желчегонной пробой (Клименко Е.Ф., 1995).

Ультразвуковое исследование ЖП, ЖВП и печени осуществляли методом сплошного динамического сканирования на сканере SL-450 "Siemens" - N14944172 в режиме реального времени. Ехосонографию проводили утром, натощак, после ночного голодания при воздержании от пищи в течение 10 часов. Проводилось полипозиционное ультразвуковое исследование ЖП пациента в положении лежа на спине, лежа на левом боку и стоя. Выясняли структурные особенности ЖМ, ЖВП и печени: определяли форму ЖП, его величину, состояние и толщину его стенки, наличие деформации ЖП, дополнительных включений в полости ЖП, эхоструктуру печени. Измерялась длина ЖМ (L - расстояние от шейки до дна), ширина ЖМ (D) и толщина его стенок. Объем ЖП определяли по формуле Weil:  $V = \pi (D / 2)^2 L$ . Долевые желчные протоки, холедох осматривались на всем протяжении. Измеряли внутренний диаметр протоков без учета толщины стенок, холедох оценивали в проксимальной, ретродуоденальной и интрапанкреатической частях.

Для оценки моторно-эвакуаторной функции ЖП использовали метод динамической эхохолецистографии. Метод позволяет определить моторные нарушения ЖП с помощью ультразвукового контроля вследствие динамического наблюдения за ритмом сокращения ЖП в стандартные интервалы времени, что

позволяет установить варианты дискинезии ЖП. Использовалась методика измерения объема ЖП через 15-минутные интервалы времени после холекинетического завтрака (на 15-й, 30-й, 45-й и 60-й минуте исследования (Лабанаускас Л.З., 1991). Двигательная функция ЖП оценивалась по коэффициенту опорожнения:  $K_{оп} = (V_c - V_0) \times 100 \%$ , где  $V_0$  - объем ЖП до приема пробного желчегонного завтрака,  $V_c$  - объем ЖП после стимуляции пробным желчегонным завтраком (2 сырых яичных желтка) (Komorowski RA et al., 1992). Объективным критерием, характеризующим сократительную способность ЖП, также является индекс сокращений (ИС) - отношение максимального и минимального объемов ЖМ, зарегистрированных при проведении холекинетической пробы ( $ИС = V_{max} / V_{min}$ ) (Скороходов Д.Ю. и соавт., 1998).

Пациенты первой группы получали традиционное лечение в виде диеты №9/5, гипогликемических средств, прокинетики, желчегонных ср-в.

Пациенты второй группы получали дополнительно к традиционной терапии бенфотиамин 2 мл в/м 1 раз в три дня в течение 6 недель в сочетании с альфа-липоевой кислотой по 600 мг в сутки внутривенно капельно N20 с последующим приёмом внутрь по 600 мг. Результаты проводимого исследования определялись через 6 недель от начала терапии.

### Результаты и их обсуждение

У больных ДХ наблюдались выраженные расстройства со стороны углеводного обмена (табл. 1). Глюкоза натощак составляла в среднем  $9,34 \pm 0,23$  ммоль/л,  $HbA1c$  -  $9,6 \pm 0,17\%$ . На фоне как традиционного, так и предложенного методов терапии наблюдалась положительная динамика, однако компенсация углеводного обмена во второй группе пациентов наступала в более ранние сроки (через 2-3 дня от начала лечения) и была более выражена: глюкоза натощак  $6,5 \pm 0,17$  ммоль/л (в первой группе  $7,5 \pm 0,18$  ммоль/л),  $HbA1c$  -  $6,6 \pm 0,21\%$  (в первой группе -  $7,32 \pm 0,21\%$ ). Данные изменения по-видимому связаны с нейропротекторным действием тиамина и альфа-липоевой кислоты, улучшением моторно-эвакуаторной функции ЖП на фоне применения этих веществ.

У больных ДХ наблюдалось достоверное повышение уровня ИРИ в сыворотке крови -  $97,2 \pm 1,2$  ммоль/л. Согласно этому возрастал индекс инсулинорезистентности -  $39,7 \pm 0,9$ . Уровень С-пептида у данных пациентов был снижен -  $0,86 \pm 0,02$  нмоль/л, что свидетельствовало о вторичной инсулинозависимости. По-видимому, инсулинорезистентность была одним из основных механизмов метаболической дезадаптации у обследованных больных СД 2 типа.

Таблица 1

Показатели углеводного обмена ( $M \pm m$ ) у больных с диабетической  
холецистопатией в динамике лечения

| Показатель | Контрольная группа<br>(n = 20) | Больные с ДХ<br>1-я группа<br>(n = 20) | Больные с ДХ<br>2-я группа<br>(n = 20) |
|------------|--------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
|------------|--------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|

|                   |                              | До лечения   | После лечения        | До лечения   | После лечения    |
|-------------------|------------------------------|--------------|----------------------|--------------|------------------|
| ГКН, ммоль/л      | 3,85 ± 0,18                  | 9,34 ± 0,23* | 7,5 ± 0,18<br>*/ **  | 9,35 ± 0,23* | 6,5 ± 0,17*/ **  |
| НbA1c, %          | 4,72 ± 0,46                  | 9,6 ± 0,17*  | 7,32 ± 0,21<br>*/ ** | 9,5 ± 0,17*  | 6,6 ± 0,21*/ **  |
| Инсулин, нмоль/л  | 88,4 ± 0,6<br>(29,9 – 146,9) | 97,2 ± 1,2*  | 92,1 ± 0,8<br>*/ **  | 97,2 ± 1,2*  | 90,4 ± 0,7*/ **  |
| Индекс НОМА-IR    | 15,1 ± 1,2                   | 39,7 ± 0,9*  | 20,0 ± 0,7<br>*/ **  | 39,8 ± 0,9*  | 18,1 ± 0,8*/ **  |
| С-пептид, нмоль/л | 0,95 ± 0,03<br>(0,68 – 1,22) | 0,85 ± 0,02  | 0,88 ± 0,02<br>*/ ** | 0,85 ± 0,02  | 0,90 ± 0,03*/ ** |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – при сравнении с контролем; \*\* –  $p < 0,05$  – при сравнении идентичных показателей после лечения между группами

На фоне проводимого лечения лучших результатов нормализации ИРИ, С-пептида и индекса инсулинорезистентности удалось достичь во второй группе с применением бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты (уровень ИРИ уменьшился до  $90,4 \pm 0,7$  нмоль/л, индекса НОМА – до  $18,1 \pm 0,8$ , С-пептида увеличился до  $0,90 \pm 0,03$  нмоль/л). Преодоление этого патогенетического звена СД могло быть обусловлено как улучшением обменных процессов на фоне оптимизации функции ЖВП, так и оптимизирующими регуляторными влияниями вегетативной нервной системы при использовании бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты.

Детальное изучение состояния моторно-эвакуаторной функции гепатобилиарной системы проводилось с помощью двухэтапного ультразвукового исследования. Сначала выполнялась обзорная холецистогепатография с определением основных статистических параметров (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ультразвукового исследования ЖП у больных с диабетической холецистопатией в динамике лечения

| Показатели              | Контрольная группа<br>(n = 20) | Больные с ДХ,<br>1-я группа ,<br>(n=20) |               | Больные с ДХ,<br>2-я группа,<br>(n=20) |               |
|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|
|                         |                                | До лечения                              | После лечения | До лечения                             | После лечения |
|                         | абс. %                         | Абс. %                                  | абс. %        | абс. %                                 | абс. %        |
| Округлая форма ЖП       | 1 (5)                          | –                                       | –             | –                                      | 2 (10)        |
| Грушевидная форма ЖП    | 12(60)                         | –                                       | 7 (35)        | –                                      | 10 (50)       |
| Цилиндрическая форма ЖП | 3 (15)                         | 12 (60)                                 | 6 (30)        | 13 (65)                                | 3 (15)        |
| Овальная форма ЖП       | 4 (20)                         | 7 (35)                                  | 7 (35)        | 7 (35)                                 | 5 (25)        |
| Деформации контура ЖП   | –                              | 10 (50)                                 | 4 (20)        | 9 (45)                                 | -             |

|                                          |         |         |         |         |         |
|------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Септальные перепонки                     | –       | 17 (85) | 5 (25)  | 18 (90) | -       |
| Утолщения стенок ЖП                      | –       | 6 (30)  | 1 (5)   | 6 (30)  | -       |
| Гиперэхогенность стенки ЖП               | –       | 15 (75) | 7 (35)  | 16 (80) | 1 (5)   |
| Контуры ЖП нечеткие                      | –       | 15 (75) | 2 (10)  | 14 (70) | -       |
| Контуры ЖП неравномерные                 | –       | 13 (65) | 3 (15)  | 13 (65) | 1 (5)   |
| Контуры ЖП расслоенные                   | –       | 7 (35)  | -       | 7 (35)  | -       |
| Содержимое ЖП гомогенное                 | 20(100) | 6 (30)  | 14 (70) | 7 (35)  | 17 (85) |
| Содержимое ЖП негетогенное               | –       | 13 (65) | 3 (15)  | 13 (65) | 1 (5)   |
| Выраженный складж-феномен                | –       | 7 (35)  | 1 (5)   | 7 (35)  | -       |
| Гиперэхогенность перивезикулярных тканей | –       | 3 (15)  | -       | 4 (20)  | -       |
| Снижение дыхательных экскурсий ЖП        | –       | 5 (25)  | -       | 4 (20)  | -       |
| Позитивный ультразвуковой синдром Мерфи  | –       | 3 (15)  | 1 (5)   | 3 (15)  | -       |

В группе здоровых лиц ЖП определялся в правом верхнем квадранте живота как эхонегативное образование грушевидной, овальной или цилиндрической формы. Чаще всего встречалась грушевидная форма. У здоровых лиц полость ЖП была свободна от внутренних структур. Стенки ЖП представляли собой однородную линию умеренной эхогенности толщиной до 2 мм, внешний и внутренний контуры ЖМ были четкими и ровными.

У пациентов с ДХ доминирующей была цилиндрическая форма ЖП, определялась деформация контура ЖМ, что могло быть связано со структурно-функциональными изменениями стенки ЖП в результате метаболических нарушений в организме, вызванных инсулиновой недостаточностью. Септальные перепонки следует рассматривать как аномалии развития ЖП. Также наблюдалась значительная выраженность складок слизистой оболочки пузырного протока и шейки ЖП, что связано с метаболическими нарушениями и изменениями коллоидных свойств желчи.

Гиперэхогенность стенки ЖП могла быть следствием структурно-функциональных его изменений, воспалением ЖП, что отражало трансформацию мышечных элементов в соединительной ткани. Изменения контуров ЖП нечеткие и неравномерные встречались чаще, чем расслоенные. Изменение контуров ЖП, очевидно, было связано с выраженностью его фибротических изменений, распространенностью воспалительного процесса, который был диффузным или

локальным, а также степенью вовлечения в патологический процесс перивезикулярных тканей.

Степень дисперсности содержания ЖМ могла характеризовать не только выраженность воспалительного процесса, но и изменения коллоидных свойств желчи, прогрессирующие нарушения физико-химических критериев. Негомогенное содержание ЖМ и наличие сладж-феномена могли отражать прогрессирующие изменения биохимических свойств желчи, которые способствовали развитию воспалительного процесса в ЖП.

Гиперэхогенность перивезикулярных тканей и отсутствие дыхательных экскурсий ЖМ свидетельствовали о структурно-функциональных изменениях стенок ЖП, сопровождающихся дискоординацией сократительных и расслабляющих движений его стенки, что вызывало дисфункцию ЖП. В основе этих процессов могли быть нейровегетативные расстройства, нарушения коллоидных свойств желчи и воспалительные изменения в ЖМ.

Резкая болезненность при нажатии датчиком прибора на область проекции ЖП (положительный ультразвуковой симптом Мерфи) подтверждала гипотезу о возможности воспалительного процесса в ЖП, который был следствием дисфункциональных расстройств билиарного тракта.

На фоне проводимого лечения положительная динамика наблюдалась в обеих группах больных (табл. 2), однако во второй группе пациентов, с применением предложенной терапии чаще определялась грушевидная форма ЖП – в 50% случаев (в первой группе – в 35% случаев), отсутствовали септальные перепонки (в первой группе встречались в 25% случаев) и деформации контура ЖП (в первой группе – обнаруживались у 20% пациентов), что, возможно, было связано с восстановлением структурно-функциональных нарушений на фоне применения бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты. У больных второй группы отсутствовали гиперэхогенность перивезикулярных тканей и снижение дыхательных экскурсий ЖП, что связано с нейропротекторным свойством бенфотиамина.

Вторым этапом ультразвукового исследования была динамическая холецистосонаграфия, которая выполнялась с определением важнейших параметров через стандартные интервалы времени. Результаты динамической холецистосонаграфии позволили объективно оценить состояние моторно-эвакуаторной функции ЖП и ЖВП в динамике лечения (табл. 3).

Таблица 3

Показатели динамической эхолокации ЖП ( $M \pm m$ ) у больных с диабетической холецистопатией в динамике лечения

| Показатель                    | Контрольная группа | Больные с ДХ, 1-я группа |                       | Больные с ДХ, 2-я группа |                       |
|-------------------------------|--------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
|                               |                    | До лечения               | После лечения         | До лечения               | После лечения         |
| Время латентного периода, мин | $12,5 \pm 0,5$     | $25,0 \pm 1,2$<br>*      | $15 \pm 0,6$<br>*/ ** | $24,0 \pm 1,2$<br>*      | $13 \pm 0,7$<br>*/ ** |
| Объем ЖП начальный, см 3      | $46,0 \pm 1,8$     | $80,0 \pm 2,1$           | $55 \pm 1,9$<br>*/ ** | $81,0 \pm 2,1$           | $48 \pm 1,8$<br>*/ ** |

|                                                          |                |                     |                         |                     |                         |
|----------------------------------------------------------|----------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
|                                                          |                | *                   |                         | *                   |                         |
| Объем ЖП на 15-й мин., $V_{15}$ , см <sup>3</sup>        | $41,0 \pm 1,3$ | $80,0 \pm 1,8$<br>* | $50 \pm 1,4$<br>*/ **   | $81,0 \pm 1,8$<br>* | $45 \pm 1,5$<br>*/ **   |
| Коэффициент опорожнения ЖП на 15 мин, %                  | $3,2 \pm 0,1$  | 0                   | $2,0 \pm 0,07$          | 0                   | $3,0 \pm 0,08$          |
| Объем ЖП на 30-й мин., $V_{30}$ , см <sup>3</sup>        | $31,0 \pm 1,2$ | $80,0 \pm 1,4$<br>* | $40,0 \pm 1,3$<br>*/ ** | $81,0 \pm 1,2$<br>* | $35,0 \pm 1,2$<br>*/ ** |
| Коэффициент опорожнения ЖП на 30 мин, %                  | $30,0 \pm 0,8$ | $1,3 \pm 0,3$<br>*  | $20,0 \pm 0,6$<br>*/ ** | $1,2 \pm 0,3$<br>*  | $25,0 \pm 0,6$<br>*/ ** |
| Объем ЖП на 45-й хв., $V_{45}$ , см <sup>3</sup>         | $22,0 \pm 1,1$ | $72,0 \pm 1,4$<br>* | $33,0 \pm 1,2$<br>*/ ** | $73,0 \pm 1,4$<br>* | $25,0 \pm 1,1$<br>*/ ** |
| Коэффициент опорожнения ЖП на 45 мин, %                  | $50,0 \pm 0,8$ | $10,0 \pm 0,5$<br>* | $40,0 \pm 0,6$<br>*/ ** | $11,0 \pm 0,5$<br>* | $45,0 \pm 0,7$<br>*/ ** |
| Объем ЖП на 60-й мин., $V_{60}$ , см <sup>3</sup>        | $16,0 \pm 0,9$ | $10,0 \pm 0,5$<br>* | $12,0 \pm 0,7$<br>*/ ** | $10,0 \pm 0,5$<br>* | $14,0 \pm 0,8$<br>*/ ** |
| Коэффициент опорожнения ЖП на 60 мин, %                  | $68,0 \pm 1,2$ | $16,0 \pm 0,5$<br>* | $51,0 \pm 0,9$<br>*/ ** | $15,0 \pm 0,5$<br>* | $60,0 \pm 1,0$<br>*/ ** |
| Объем ЖП конечный, см <sup>3</sup>                       | $15,0 \pm 0,8$ | $67,0 \pm 1,4$<br>* | $25,0 \pm 0,1$<br>*/ ** | $68,0 \pm 1,4$<br>* | $21,0 \pm 1,0$<br>*/ ** |
| Индекс сокращения $V_{\text{макс.}} / V_{\text{миним.}}$ | $2,8 \pm 0,4$  | $0,8 \pm 0,1$<br>*  | $1,8 \pm 0,2$<br>*/ **  | $0,9 \pm 0,1$<br>*  | $2,1 \pm 0,3$<br>*/ **  |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – при сравнении с контролем; \*\* –  $p < 0,05$  – при сравнении идентичных показателей после лечения между группами

У пациентов с ДХ выявлено достоверное увеличение латентного периода, что может быть связано с десинхронизацией последовательности сокращений и расслаблений ЖП и сфинктерного аппарата вследствие различной степени раздражения парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы. В связи с этим менялся начальный объем ЖП. Через 15 минут объем желчного пузыря у больных был на том же уровне. Индекс сокращения ЖП был снижен. Через 30 минут объем ЖП был увеличен. Коэффициент опорожнения уменьшался. Подобные изменения происходили и через 45 и 60 минут. У пациентов наблюдался остаточный объем желчи после проведенного исследования, а индекс сокращения был достоверно низким.

При проведении лечения у пациентов обеих групп определялось снижение латентного периода холекинетического рефлекса в первой группе до  $15 \pm 0,6$  мин, во второй до  $13 \pm 0,7$  мин, уменьшение начального и конечного объема ЖП в первой группе до  $55 \pm 1,9$  см<sup>3</sup> и  $25,0 \pm 0,1$  см<sup>3</sup> соответственно, во второй -  $48 \pm 1,8$  см<sup>3</sup> и  $21,0 \pm 1,0$  см<sup>3</sup> соответственно, повышение индекса сокращения ЖП в первой группе до  $1,8 \pm 0,2$ , во второй до  $2,1 \pm 0,3$ . Лучших результатов удалось добиться во второй группе пациентов с применением бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты, что по-видимому связано с восстановлением нейрогуморальных



нарушений при лечении данными веществами, которые приводили к дилатации и снижению сократительной функции ЖП.

Проведенная работа позволяет представить механизмы формирования дисфункциональных заболеваний билиарного тракта при СД следующим образом. Гипергликемия формирует автономную нейропатию, ухудшающую моторно-эвакуаторную функцию ЖП. Это сопровождается вторичными воспалительными изменениями и повышением литогенности желчи. На этом фоне прогрессирует инсулинорезистентность, усугубляющая метаболические нарушения. Таким образом, применение бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты позволило нивелировать проявления диабетической автономной нейропатии, что проявлялось нормализацией процессов метаболического гомеостаза на фоне улучшения функционального состояния ЖП.

### **Выводы**

1. Патогенетическим фактором дисфункциональных расстройств билиарной системы при СД 2-го типа следует считать дискоординированные изменения в деятельности ЖП и ЖВП со снижением сократительной способности ЖП, неэффективностью его опорожнения, увеличением латентного периода холекинетического рефлекса, снижением скорости желчеотделения, которые являются следствием диабетической билиарной нейропатии со структурно - функциональными изменениями вегетативных ганглиев и дисфункциями парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы.
2. У пациентов с диабетической холецистопатией отмечаются выраженные нарушения углеводного обмена, нарастающие по мере прогрессирования нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖП и ЖВП.
3. Традиционная терапия не способна в полной мере компенсировать проявления автономной диабетической нейропатии, а предложенная комплексная терапия с использованием бенфотиамина (Витаксон (Фармак)) и альфа-липоевой кислоты способствует нормализации процессов метаболического гомеостаза на фоне улучшения функционального состояния ЖП и ЖВП.

### **Литература**

1. Ефимов А.С. Сахарный диабет и его осложнения / А.С. Ефимов, В.Л. Орленко, Л.К. Соколова // Журн. Практ. Лікаря.- 2003.- №2. - С. 34-40.
2. Tesfaye S. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy / S. Tesfaye, N. Chaturvedi, E.M. Simon et al. // N Engl J of Med. – 2005. – Vol. 352, No 4. – P. 341-350.
3. Martin C.L. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion / C.L. Martin, J. Albers, W.H. Herman et al. // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 340-344.
4. Olokoba A.B. Gallstone disease and type-2 diabetes mellitus-the link / A.B.

- Olokoba, B.J. Bojuwoye, L.B. Olokoba et al. // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2007. – Vol. 17, N. 10. – P. 594–597.
5. Pazzi P. Review article: gall-bladder motor function in diabetes mellitus / P. Pazzi, R. Scagliarini, S. Gamberini, A. Pezzoli // Aliment Pharmacol Ther. – 2000. – Vol. 14(Suppl 2). – P. 62–65.
  6. Цуканов В.В. Клинико-биохимическая характеристика заболеваний желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом / В.В. Цуканов, Е.В. Селиверстова, С.А. Догадин // Клиническая медицина. – 2005. – Том 83, №4. – С.40– 42.
  7. Зилов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога / А.В. Зилов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – №5. – С.14– 18.
  8. Кравчун Н.А. Оптимизация медикаментозного лечения диабетической нейропатии: все необходимое доступно / Н.А. Кравчун // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2007. – № 15-16. – С. 65.
  9. Tolman K.G. Narrative Review: Hepatobiliary Disease in Type 2 Diabetes Mellitus / K.G. Tolman, V. Fonseca, M.H. Tan, A. Dalpiaz // Annals of Internal Medicine. – 2004. – Vol. 141, N 12. – P. 946– 956.
  10. Воробьева О.В. Полинейропатии. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полинейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями / О.В. Воробьева // Consilium-medicum. – 2006. – № 8. – С. 2.
  11. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами / В.В. Городецкий // Методические рекомендации. М.: Медпрактика, 2004. – 36 с.
  12. Ромейко Д.И. Роль витаминов группы В в лечении и профилактике диабетической нейропатии/ Д.И. Ромейко // Медицинские новости.-2008, №3.

### **Резюме**

#### **Комплексное применение бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты у больных с диабетической холецистопатией**

Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М.

Харьковский национальный медицинский университет

В статье определены механизмы формирования дисфункциональных нарушений желчного пузыря и желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом 2 типа. Предложен комплексный метод лечения данных пациентов с применением бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты, способный нивелировать проявления автономной диабетической нейропатии в большей степени, нежели традиционная терапия.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, желчевыводящие пути, бенфотиамин, альфа-липоевая кислота

### **Summary**

## **Integrated application benfotiamyn and alpha lipoic acid in patients with diabetic holetsystopaty**

Zhuravlyova, L. V., Krivonosova E. M.  
Kharkiv National Medical University

In article defines mechanisms for generating gall-bladder and bile duct motor function in patients with diabetes mellitus type 2. Proposals integrated method of data treatment patients with application benfotiamyn and alpha lipoic acid, usage that was contributing optimizing manifestations autonomic diabetic neuropathy to a greater extent than conventional therapy.

**Key words:** diabetes mellitus, bile duct, benfotiamyn, alpha-lipoic acid