

В.М. Хворостінка, А.К. Журавльова

Харківський національний медичний університет

СТАН БІОХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЖОВЧІ ПРИ ДИСФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДАХ БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Ключові слова: дисфункціональні розлади біліарної системи, біохімічні властивості жовчі.

Епідемічне поширення цукрового діабету (ЦД) у світі та в Україні постійно зростає. До 12 % дорослого населення страждає від ЦД 2 типу, який нерідко супроводжується пізніми ускладненнями з тяжкими ушкодженнями органів та систем [5]. Одним із виявів пізніх ускладнень ЦД 2 типу є діабетичні холецистопатії — дисфункціональні захворювання біліарного тракту [1], які представляють комплекс клінічних симптомів, зумовлених моторно-тонічною дисфункцією жовчного міхура (ЖМ), жовчовивідних шляхів (ЖВШ) та їхніх замикачів [3]. При ЦД частіше спостерігаються вторинні дисфункціональні розлади біліарного каналу, спричинені дискоординацією нервових і гормональних механізмів регуляції функцій біліарної системи [2]. Дисфункція ЖМ та замикача Одді спричинює зміни фізико-хімічних та біохімічних властивостей жовчі [8].

Зміна концентрації жовчі, хаотичне її надходження в дванадцятипалу кишку порушує травлення і всмоктування жиру та інших речовин ліпідного походження, зменшує бактерицидність дуоденального вмісту, призводить до послаблення росту і функціонування звичайної кишкової мікрофлори, розладу печінково-кишкової циркуляції жовчних кислот та інших компонентів жовчі. Під впливом зміненої мікрофлори жовчні кислоти підлягають передчасній декон'югації, що супроводжується ушкодженням слизової оболонки кишечника та жовчовидільної системи [7].

Дисфункціональні розлади біліарної системи негативно впливають на стан фізико-хімічних та біохімічних властивостей жовчі та ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот [6]. Вважають, що зміни біохімічних властивостей жовчі залежать від стану компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД, віку пацієнта, тривалості захворювання та особливостей порушення функціонального стану гепатобіліарної системи [4].

У літературі немає відомостей про стан біохімічних властивостей жовчі при різних типах дисфункціональних розладів ЖМ та сфінктерного апарату ЖВШ у хворих на ЦД 2 типу. Визначення цих показників у хворих на ЦД 2 типу сприятиме удосконаленню діагностики захворювань біліарної системи при метаболічних порушеннях з інсулінорезистентністю.

Мета роботи — удосконалення діагностики дисфункціональних захворювань біліарної системи у хворих на ЦД 2 типу шляхом визначення у них стану біохімічних властивостей жовчі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В умовах ендокринологічного відділення обласної клінічної лікарні Харкова було обстежено 60 хворих із дисфункціональними розладами біліарної системи при ЦД 2 типу. Діагноз ЦД формували відповідно до класифікації порушень глікемії (ВООЗ, 1999). Дисфункціональні розлади біліарного каналу встановлювали за міжнародною класифікацією (Римський консенсус, 2006) та класифікацією дискінезії жовчовивідних шляхів, рекомендованою І.І. Дегтярьовою та співавторами (1999). Діагноз верифікували на підставі даних клініко-лабораторного біохімічного та інструментального обстеження. Усіх пацієнтів було розділено на три групи: I (20 хворих) — з дисфункцією ЖМ та ЖВШ за гіпертонічно-гіперкінетичним типом при ЦД 2 типу; II (20 хворих) — з дисфункцією ЖМ та ЖВШ за гіпотонічно-гіпокінетичним типом при ЦД 2 типу; III (20 хворих) — з дисфункцією ЖМ та ЖВШ за змішаним (гіпертонічно-гіпокінетичним) типом при ЦД 2 типу.

Обстежені хворі не мали в анамнезі тяжких супутніх нефропатій, вірусних гепатитів та алкоголізму. Контрольну групу становили 20 здорових донорів. До I і III груп входили хворі переважно молодого віку ($39,2 \pm 1,2$) та ($43,7 \pm 2,8$) року відповідно, а до II — середнього віку ($55,5 \pm 0,8$) року. Серед обстежених було 39 жінок і 21 чоловік. У

хворих I групи тривалість захворювання ЦД становила ($8,6 \pm 0,8$) року, а дисфункціональних розладів біліарної системи — ($3,8 \pm 0,7$) року. У II групі ці показники відповідно дорівнювали ($14,3 \pm 1,3$) та ($8,8 \pm 2,2$) року, у III — ($12,2 \pm 1,1$) та ($5,3 \pm 1,8$) року відповідно.

Фенотип хворих I групи був нормальним — ($21,8 \pm 0,8$) кг/м², III групи — відповідав критеріям фенотипу з ожирінням I—II ступенів — ($29,3 \pm 1,9$) кг/м², а II групи — фенотипу з ожирінням III ступеня — ($32,2 \pm 2,3$) кг/м². Відповідно відношення обводу талії до обводу стегна становило $0,77 \pm 0,1$ у пацієнтів I групи, $0,81 \pm 0,1$ у хворих II групи та $0,98 \pm 0,1$ — у хворих III групи. Трофологічний статус обстежених характеризувався надлишковою масою тіла й ознаками переважного накопичення жирової клітковини у абдомінальній ділянці, що свідчило про метаболічні порушення.

Серед обстежених було 29 хворих на ЦД 2 типу середньої тяжкості, 31 пацієнт мав тяжку форму, в усіх обстежених встановлено субкомпенсований стан вуглеводного обміну. В більшості хворих спостерігалися пізні ускладнення, які виявлялися мікро-і макроангіопатіями (54 хворий із 60), периферійною нейропатією (51), вегетативною нейропатією (52) та артеріальною гіпертензією (25).

Найчастішими у хворих були больовий, диспепсичний та астеновегетативний синдроми, які виявлялися по-різному залежно від типу дисфункції ЖМ та ЖВШ.

Діабетична біліарна нейропатія при ЦД 2 типу супроводжувалася зниженням чутливості рецепторного апарату до нейрогуморальних факторів та структурно-функціональними змінами вегетативних гангліїв, що спричинюють дисфункціональні захворювання біліарної системи при ЦД 2 типу. Дисфункція ЖМ та ЖВШ за гіпертонічно-гіперкінетичним типом формувалася у пацієнтів молодого віку із психоемоційною лабільністю, переважно в жінок з маніфестацією ЦД від 5 до 8 років та нормальним індексом маси тіла (ІМТ), виявлялася колькоподібним болем у проекції ЖМ (у 14 хворих із 20), диспепсичним (у 12), астеничним (у 16), нейровегетативним (у 17), передменструальним напруженням (у 7), позитивним реактивним (у 8) та іритативним (у 6) синдромами.

Дисфункція ЖМ та ЖВШ за гіпотонічно-гіпокінетичним типом формувалася переважно у жінок середнього віку з маніфестацією ЦД від 8 до 17 років та підвищенням ІМТ (ожиріння III ступеня), виявлялася постійним тупим монотонним болем у проекції ЖМ та правій половині грудної клітини (у 18), нейровегетативним (у 19), передменструальним напруженням (у 7), диспепсичним (у 20 хворих), правобічним реактивним (у 18) та іритативним (у 17) синдромами.

Дисфункція ЖМ та ЖВШ за гіпотонічно-гіперкінетичним (змішаним) типом формувалася переважно в жінок середнього віку з маніфестацією ЦД від 6 до 12 років, з підвищеним ІМТ (ожиріння I—II стадії), тупим болем у чередуванні з колькоподібним у правому підребер'ї (у 14 хворих), диспепсичним (у 16), холецистокардіальним (у 7), астеничним (у 18), нейровегетативним (у 17), правобічним реактивним (у 12) та іритативним (у 7) синдромами.

Однаковими для різних варіантів дисфункції ЖМ та ЖВШ був гіркий присмак у роті, метеоризм та порушення випорожнень. У деяких хворих на ЦД 2 типу класичні симптоми, як зазначено в анамнезі, змінювалися і трансформувалися у безбольові форми, що, певно, було пов'язано з прогресуючою автономною нейропатією біліарної системи.

Комплексне обстеження хворих включало біохімічні дослідження, які давали змогу оцінити стан вуглеводного обміну. Визначали рівень глюкози натще в сироватці крові глюкозооксидазним методом, глікемічний та глюкозурічний профілі, глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}) за допомогою набору «Діабет-тест». Рівень інсуліну в сироватці крові дізнавалися радіоімунологічним методом з використанням набору Інституту біофізичної хімії (Білорусь). Для уточнення чутливості тканин до інсуліну використовували показник НОМА-IR. С-пептид визначали за допомогою радіоімунологічного тесту з використанням наборів фірми Hoechst (Німеччина).

Жовчоутворювальну та жовчовидільну функції печінки оцінювали за результатами багатофазового дуоденального зондування (БФДЗ) та дослідження біохімічних властивостей жовчі. Діабетичну нейропатію (мононейропатію, полінейропатію, енцефалопатію, автономну) діагностували за сукупністю клінічних даних, рефлекторним стату-

Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну ($M \pm m$) при дисфункції ЖМ та ЖВШ у хворих на цукровий діабет 2 типу

Показник	Контрольна (n = 20)	Група		
		1-а (n = 20)	2-а n = 20)	3-я (n = 20)
ГКН, ммоль/л	$3,85 \pm 0,18$	$7,5 \pm 0,18^*$	$9,35 \pm 0,23^*/**$	$9,28 \pm 0,19^*/**$
HbA _{1c} , %	$4,72 \pm 0,46$	$8,2 \pm 0,21^*$	$9,5 \pm 0,17^*/**$	$9,32 \pm 0,21^*/**$
Інсулін, ммоль/л	$88,4 \pm 0,6$ (29,9—146,9)	$90,4 \pm 0,7$	$98,2 \pm 1,2^*$	$97,1 \pm 0,8^*$
Індекс НОМА-IR	$15,1 \pm 1,2$	$30,1 \pm 0,8^*$	$40,8 \pm 0,9^*$	$40,0 \pm 0,7^*$
С-пептид, ммоль/л	$0,95 \pm 0,03$ (0,68—1,22)	$0,92 \pm 0,01$	$0,75 \pm 0,02^*/**$	$0,84 \pm 0,02$

Примітки. * — $P < 0,05$ — порівняно з контролем; ** — $P < 0,05$ — порівняно з 1-ою групою.

сом кінцівок, характером змін тактильної, температурної, вібраційної та больової чутливості.

Обстеженим хворим виконували БФДЗ з подальшим визначенням біохімічних властивостей жовчі. Біохімічне дослідження жовчі включало визначення у міхуровій та печінковій порціях жовчі вмісту білірубину, холестерину, жовчних кислот, С-реактивного протеїну (СРП) та сіалових кислот.

Кількісне визначення білірубину в жовчі здійснювали за методом Йєндрашика—Гроффа (В.В. Меньшиков, 1987). Визначали вміст холестерину в жовчі з використанням реакції Лібермана—Бурхарда (метод Ілька) (В.М. Ліфшиц і співавтори, 1996). Суму жовчних кислот визначали методом Рейнхольда і Вільсона, що ґрунтується на реакції Петтенкофера. Вміст суми жовчних кислот дізнаються за калібрувальним графіком (В.П. Мірошніченко і співавтори, 1980). Вміст СРП визначали за допомогою реакції преципітації (В.А. Максимов і співавтори, 1994). Вміст сіалових кислот у жовчі визначали за допомогою модифікації тіобарбітурового методу (В.С. Гудумак і співавтори, 1989).

Ультрасонографічне дослідження ЖМ і печінки здійснювали методом суцільного динамічного сканування на сканері SL-450 Siemens (Е.Ф. Клименко, 1995).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження вуглеводного обміну у хворих з різними типами дисфункціональних розладів біліарної системи і ЦД 2 типу засвідчило вірогідні зміни глюкози у сироватці крові натще (ГКН), глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну та С-пептиду (табл. 1). У пацієнтів з дискінезією ЖМ та

ЖВШ за гіпертонічно-гіперкінетичним типом (I група) рівень глікемії зріс на 48,7 %, при дисфункції ЖМ та ЖВШ за гіпотонічно-гіпокінетичним типом з абдомінальним ожирінням 3 ступеня (II група), рівень глікемії збільшився на 58,8 %, у III групі з дисфункцією ЖМ та ЖВШ за гіпотонічно-гіперкінетичним (змішаним типом) та абдомінальним ожирінням 1 та 2 ступенів показник глікемії збільшився на 55,5 %.

У хворих I групи рівень інсуліну в сироватці крові мав тенденцію до підвищення, а в II та III групі спостерігалось вірогідне його підвищення. Показник С-пептиду у I та III групі був у нормі, а в II групі лишався вірогідно зниженим. Величина НОМА-IR достовірно підвищився у всіх трьох групах.

Достовірно відомо, що зі збільшенням маси тіла погіршується перебіг ЦД, оскільки в осіб зі зниженою компенсаторною можливістю β-клітин інсулінорезистентність призводить до розвитку дисліпопротеїнемії, гіперглікемії, артеріальної гіпертензії та атерогенезу. Інсулінорезистентність спричинює підвищення компенсаторної секреції інсуліну β-клітинами, доти, доки зберігається здатність до гіперсекреції інсуліну. Зменшення поглинання глюкози м'язами та печінкою стимулює компенсаторний гіперінсулінізм, а в подальшому порушує вуглеводний обмін, призводить до розвитку гіперглікемії та ЦД 2 типу.

Дисфункціональні розлади ЖМ та ЖВШ у пацієнтів з ЦД 2 типу діагностували на підставі даних БФДЗ та підтверджували за допомогою двоетапного ультразвукового дослідження.

У всіх обстежених під час БФДЗ брали жовч для її подальшого біохімічного дослідження (табл. 2).

Таблиця 2. Біохімічні властивості жовчі (M ± m) при дисфункціях ЖМ та ЖВШ у хворих на цукровий діабет 2 типу

Показник	Порція	Контрольна (n = 20)	Група		
			1-а: з гіпертонічно-гіперкінетичною дисфункцією, n = 20	2-а: з гіпотонічно-гіпокінетичною дисфункцією, n = 20	3-я: зі змішаною дисфункцією, n = 20
рН, ОД	В	7,56 ± 0,11	7,0 ± 0,11 *	5,2 ± 0,12 */ **	6,7 ± 0,18 */ ***
	С	7,13 ± 0,2	7,2 ± 0,14	5,9 ± 0,16 */ **	7,2 ± 0,15 **/ ***
Білірубін, мкмоль/л	В	622 ± 15	585 ± 14	435 ± 8,1 */ **	555 ± 7,0 */ ***
	С	305 ± 15	301 ± 15	210 ± 5,0 */ **	285 ± 5,0 ***
Холестерин, ммоль/л	В	3,42 ± 0,21	4,51 ± 0,12 */ **	6,31 ± 0,12 *	5,51 ± 0,05 */ **/ ***
	С	0,94 ± 0,08	0,98 ± 0,03 */ **	1,25 ± 0,05 */ **	1,41 ± 0,06 */ **
Жовчні кислоти, ммоль/л	В	42,0 ± 1,8	36,5 ± 0,6	14,1 ± 0,6 */ **	21,5 ± 0,4 */ **/ ***
	С	8,8 ± 0,5	9,8 ± 0,5	8,2 ± 0,4	6,5 ± 0,2 */ **/ ***
ХХК	В	12,3 ± 0,15	8,1 ± 0,5 *	2,23 ± 0,5 */ **	3,9 ± 0,5 */ **
	С	9,4 ± 0,12	3,9 ± 0,5 *	6,56 ± 0,5 */ **	2,78 ± 0,3 */ ***
СРП, г/л	В	0	0,43 ± 0,05 *	1,62 ± 0,05 */ **	1,22 ± 0,04 */ **/ ***
	С	0	0,12 ± 0,01 *	0,68 ± 0,04 */ **	0,25 ± 0,03 */ **/ ***
Сіалові кислоти, мкмоль/л	В	1,65 ± 0,13	2,5 ± 0,15 *	4,97 ± 0,13 */ **	3,55 ± 0,13 */ ***
	С	1,21 ± 0,13	1,65 ± 0,15	3,95 ± 0,12 */ **	2,25 ± 0,11 */ ***

Примітки. * — $P < 0,05$ — порівняно з контролем; ** — $P < 0,05$ — порівняно з 1-ою групою; *** — $P < 0,05$ — між 2-ою і 3-ою групами.

Вірогідне зниження рН міхурової жовчі спостерігалось у хворих усіх груп, а печінкової жовчі — у II та III групі. Простежувалася тенденція до зниження вмісту білірубину в міхуровій та печінковій жовчі при гіпертонічно-гіперкінетичній дисфункції ЖМ та ЖВШ, достовірне зниження концентрації білірубину в міхуровій та печінковій жовчі при гіпотонічно-гіпокінетичній та гіпотонічно-гіперкінетичній дисфункції ЖМ та ЖВШ порівняно з контролем. Такі порушення можуть бути наслідком зниження концентраційної властивості ЖМ, дисфункції гепатоцитів, зменшення швидкості жовчовиділення та синдрому біліарної недостатності.

Виявлено також вірогідне підвищення вмісту холестерину в міхуровій та печінковій жовчі при всіх типах дисфункції ЖМ та ЖВШ у хворих на ЦД 2 типу. Ці зміни можуть бути пов'язані з порушенням абсорбції холестерину епітелієм ЖМ та біліарних протоків, зниженням вмісту в жовчі гідрофільних речовин (солей жовчних кислот та ліпідів), які сприяють розчинному стану холестерину, а також порушенням колоїдальної стабільності жовчі при застійних явищах у ЖМ і ЖВШ.

Зміни біохімічних властивостей жовчі виявлялися також зменшенням вмісту жовчних кислот у міхуровій та печінковій жовчі при всіх дисфункціональних розладах ЖМ та ЖВШ. Встановлено вірогідне зниження показників холато-холестеринового коефіцієнта в усіх групах.

Встановлено, що холати створюють у жовчі стійкі міцели, внаслідок того, що в кожній молекулі є довга гідроксильна частина та сильна полярна група. Розчиненню холестерину в жовчі здебільшого сприяють дезоксихолати та хенодезоксихолати. Рівень жовчних кислот залежить від концентраційних властивостей ЖМ, стану жовчовивідної системи, характеру харчування та багатьох чинників зовнішнього та внутрішнього середовища.

Вміст СРП та рівень сіалових кислот був вірогідно підвищеним у міхуровій жовчі хворих I групи та в міхуровій і печінковій жовчі пацієнтів II і III груп, що може свідчити про зміни колоїдальних та біохімічних властивостей жовчі при ЦД 2 типу.

С-реактивний протеїн у частини хворих та підвищений вміст сіалових кислот зумовлюють струк-

турно-функціональні зміни епітелію ЖМ та ЖВШ і формування симптомів, пов'язаних з поступовим розвитком асептичного запалення ЖМ.

Проаналізувавши результати дослідження, ми дійшли висновку, що перебіг дисфункціональних розладів ЖМ та ЖВШ у хворих на ЦД 2 типу ускладнюють зростання тривалості захворювання, хронічна гіперглікемія, глюкозотоксичність, інсулінорезистентність, розвиток мікроангіопатій з порушеннями мікрогемодинаміки в гепатобіліарній системі, а також формування автономної біліарної нейропатії та структурно-функціональні зміни ЖМ і ЖВШ.

Розвиток астеноневротичного синдрому, психоемоційні стреси, метаболічний синдром з абдомінальним ожирінням, низька фізична активність, незбалансоване харчування, харчові та лікарські алергійні реакції ускладнюють дисфункціональні розлади ЖМ та ЖВШ при ЦД 2 типу та спричинюють зміни фізико-хімічних, колоїдальних та біохімічних властивостей жовчі.

ВИСНОВКИ

1. Патогенетичним чинником дисфункціональних розладів біліарної системи при ЦД 2 типу слід вважати дискоординаційні зміни в діяльності ЖМ та ЖВШ зі зниженням скоротливої здатності ЖМ, неефективністю його випорожнення, збільшенням латентного періоду холекінетичного рефлексу, зменшенням швидкості жовчовиділення, які є наслідком діабетичної біліарної нейропатії із структурно-функціональними змінами вегетативних гангліїв та дисфункціями парасимпатичного і симпатичного відділів вегетативної нервової системи.

2. Важливим діагностичним та прогностичним критерієм дисфункціональних розладів біліарної системи при ЦД 2 типу є порушення фізико-хімічних та біохімічних властивостей жовчі, колоїдальна нестабільність, ацидифікація жовчі, підвищення вмісту холестерину, зниження рівня холатів, порушення холато-холестеринового балансу, підвищення активності С-реактивного протеїну та вмісту сіалових кислот, які є виявами синдрому біліарної недостатності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Краснова А.С., Иванов А.В., Таксонбаева Г.Т. Поражение гепатобилиарной системы при различных вариантах сахарного диабета // *Клин. медицина.* — 1999. — № 5. — С. 145—150.
2. Минушкин О.Н. Билиарно-печеночная дисфункция. — М., 2006. — 28 с.
3. Минушкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: патофизиология, диагностика и лечебные подходы. — М., 2004. — 23 с.
4. Немцов Л.М. Оценка вегетативного обеспечения деятельности, связанной с опорожнением желчного пузыря, у больных с билиарной патологией //

Эксперимент. и клин. мед. — 2003. — № 6. — С. 24—28.

5. Пригус П.Г., О.В. Северин, Н.В. Письменная. Епідеміологія та економіка цукрового діабету // *Ендокринологія.* — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 109—114.

6. Jazzarwi P.P. Measurement of gall-bladder motor function in health and disease // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2000. — Vol. 14(suppl. 2). — P. 27—31.

7. Poupon R., Chignard N., Rosmorduc O. et al. Biliary function and its regulation // *Med. Sci.* — 2004. — Vol. 20(12). — P. 1096—1099.

8. Winsted N.S., Widox C.M. Health-related quality of life, somatization and abuse in sphincter of Oddi dysfunction // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41. — P. 773—776.

В.Н. Хворостинка, А.К. Журавлёва

**СОСТОЯНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЖЕЛЧИ ПРИ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
РАССТРОЙСТВАХ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Приведены основные патогенетические факторы, лежащие в основе дисфункциональных расстройств билиарной системы при сахарном диабете 2 типа, которые проявляются дискинезией желчного пузыря и желче-выделительных протоков по гипертонически — гиперкинетическому и гипотонически-гиперкинетическому типу. Расстройства билиарной системы ассоциируются с изменениями биохимических свойств желчи, что неблагоприятно влияет на течение заболевания.

V.M. Khvorostinka, A.K. Zhuravlyova

**THE STATE OF BILE BIOCHEMICAL PROPERTIES IN PATIENTS WITH TYPE 2
DIABETES MELLITUS AND BILIARY DYSFUNCTION**

The article presents the basic pathogenetic factors underlying the functional disorders of biliary system in patients with type 2 diabetes mellitus. They manifest as biliary dyskinesia and cholepathia of hypotonic-hypokinetic and hypotonic-hyperkinetic types. The disturbances of biliary system are accompanied with changers of the bile biochemical properties, having unfavorable on effects on the disease course.