

ОСОБЛИВОСТІ КІНЕТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ ЖОВЧНОГО МІХУРА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Летік І.В., Боброннікова Л.Р., Александрова Н.К.
Харківський національний медичний університет

Цукровий діабет (ЦД) має поліорганний системний характер ушкоджень. За сучасними уявленнями при коморбідному сполученні цукрового діабету та хронічного холециститу (ХХ) механізми, які регулюють патофізіологічні процеси в організмі хворого включають складні і багатоланкові процеси, які функціонують на основі принципів зворотнього зв'язку [1, 2, 4]. ХХ супроводжується значними розладами моторно-евакуаторної функції жовчного міхура, порушенням моторики жовчовивідних шляхів, змінами трофіки слизових оболонок, деформацією жовчного міхура (ЖМ), погіршенням процесів жовчоутворення та жовчовиділення, розвитком і прогресуванням запального процесу в ЖМ [2-5, 7-10]. Ожиріння по вісцеральному типу викликає інсулінорезистентність: надлишкове надходження з кров'ю воротної вени печінки вільних жирних кислот (ВЖК) викликає активацію осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники та симпатичного відділку нервової системи. Інсулінорезистентність має важливе значення в етіопатогенезі атеросклеротичного ураження судин, одним з механізмів реалізації атерогенезу є ендотеліальна дисфункція - неспроможність ендотелію судин з допомогою численних механізмів забезпечити захист судин [6-10]. Поєднані патології ЦД та ХХ спільні фактори ризику та протікають з порушеннями метаболізму [1-4]. Тому, лікування та профілактика метаболічного синдрому у даної категорії хворих являються актуальними.

Мета дослідження

Визначити особливості кінетичних порушень при гіпотонічно-гіпокінетичному типі ДЖВШ у хворих на ЦД в поєднанні з ХХ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 95 хворих на ЦД та ЦД в поєднанні з ХХ і гіпотонічно-гіпокінетичним типом ДЖВШ. Середній вік хворих

становив $51,07 \pm 4,60$ років. Контрольна група ($n=20$) була максимально співставна за віком і статтю до обстежених хворих. В процесі дослідження всі пацієнти були розподілені на дві групи: I група ($n= 51$) – хворі на ЦД з ДЖВШ; II група ($n= 44$) – пацієнти з ЦД 2 типу та ХХ з ДЖВШ.

Діагноз ЦД та ХХ встановлено на підставі скарг, даних об'єктивного дослідження, анамнезу та загальноприйнятого обстеження (клініко-інструментальні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні, біохімічні та лабораторні методи досліджень) [3, 7, 11, 12].

Комплекс обстежень включав динамічну ехосонографію органів шлунково-кишкового тракту, біохімічні дослідження сироватки крові (АСТ, АЛТ, білірубін, ліпідний спектр сироватки крові). Для моніторингу вуглеводного обміну застосовували показник ГКА (середня амплітуда коливань глікемії на протязі доби) та рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Визначення рівня інсуліну в сироватці крові проводили радіоімунологічним методом. Для з'ясування чутливості тканин до інсуліну використовували показник НОМА-IR. Всі параметри досліджувалися в динаміці лікування на протязі 20 діб. Для оцінки типу дискінезій ЖМ та стану жовчовивідної функції гепатобіліарної системи застосовувалося багатомоментне дуоденальне зондування (БДЗ) за В.А. Максимумим з послідовним введенням двох стимуляторів холекінетичного рефлексу (30 мл 33%-ної сірчаноокислої магnezії, та 50 мл 40%-го ксиліту) і наступним мікроскопічним дослідженням жовчі та її біохімічних властивостей [6]. При аналізі БДЗ, згідно класифікації І.І.Дегтярьової, встановлені гіпертонічно-гіперкінетичний, гіпотонічно-гіпокінетичний та змішаний типи дискінезій жовчовивідних шляхів (ДЖВШ). У дослідженні розглянуто найбільш поширений тип ДЖВШ при поєдна-

ному перебігу ЦД та ХХ – гіпотонічно-гіпокінетичний. Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою програми Excel Microsoft.

Результати та їх обговорення

Симптоматологія обох груп характеризувалась нерізко вираженим больовим синдромом, а в 40 % випадків його повною відсутністю, що створює певні складнощі в діагностиці. Диспепсичний та астеничний синдроми мали неспецифічний характер в обох групах обстежених хворих. Хворі з поєднаним перебігом захворювання в 56% випадків мали надмірну масу тіла. Встановлена достовірна кореляційна залежність між показниками ІМТ у хворих на ЦД з надмірною масою тіла в порівнянні з хворими на ЦД з нормальною масою (середньогруповий коефіцієнт $r=+0,304$; $p<0,05$). При нормальних показниках ІМТ (20-24,9 кг/м; $n=21$) відмічено лише тенденцію ($p>0,05$), в той час, як показники кореляційної залежності ХКС і рівня ІМТ в двох інших категоріях ($n_2=20$; $n_3=16$) мали тісний позитивний зв'язок ($p<0,05$; $p<0,01$). Збільшення ІМТ відзначалося в поєднанні з порушенням холестеринового обміну, або наявністю гіперліпідемій ІІА, ІІБ, ІІІ, ІV типів в обох групах хворих ($p<0,05$).

Показники вуглеводного обміну в ІІ групі хворих були гіршими ніж в І групі обстежених хворих: встановлено більш високий рівень глюкози плазми натщесерце, після їжі та найбільша амплітуда добових коливань глікемії (ГКА) та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) ($p<0,05$). Це засвідчує той факт, що наявність ураження гепатобіліарної системи, а саме ХХ, негативно впливає на досягнення стійкої компенсації ЦД.

У хворих на ЦД та ЦД в поєднанні з ХХ і ДЖВШ гіпотонічно-гіпокінетичного типу домінуючими були ознаки різкого зниження скорочувальної здатності ЖМ і недостатності його функції.

При аналізі показників І фази дуоденального зондування мала місце тенденція до зменшення обсягу дуоденального вмісту, швидкість надходження практично не відрізнялася від контролю ($0,95\pm 0,08$ мл/хв, $1,04\pm 0,09$ мл/хв; $p>0,05$). Типовим було подовження ІІ фази та синдром аре-

активності ЖМ (відсутність виділення міхурової жовчі у відповідь на введення стандартних холекінетиків). Частині хворих (52 %) для реалізації холекінетичного рефлексу вводили 3-й подразник – 30 мл оливкової олії. Основною причиною збільшення тривалості фази закритого сфінктера Одді можна вважати різке зниження скорочувальної здатності ЖМ. Тривалість ІІІ та ІV фази в обох групах збільшувалась, що обумовлено гіпертонусом сфінктера Люткенса. Збільшення кількості жовчі було пов'язане з дилатацією загального жовчного протоку. Швидкість надходження жовчі порції "А" не відрізнялася від контролю (І гр. – $1,30\pm 0,09$ мл/хв, ІІ гр. – $1,23\pm 0,07$ мл/хв; $p>0,05$). Швидкість виділення порції "В" після введення 1-го (І гр. – $0,86\pm 0,04$ мл/хв, ІІ гр. – $1,84\pm 0,03$ мл/хв відповідно; $p<0,05$) і 2-го подразника (І гр. – $0,95\pm 0,03$ мл/хв, ІІ гр. – $1,35\pm 0,03$ мл/хв; $p<0,05$) була меншою, ніж у контролі. Сумарна швидкість виділення жовчі під час ІV фази була вірогідно знижена і склала $0,90\pm 0,03$ мл/хв при контрольному показнику $1,73\pm 0,04$ мл/хв ($p<0,05$). Тривалість V фази подовжувалась, швидкість надходження печінкової жовчі була значно зниженою в обох групах в порівнянні з контролем: $0,91\pm 0,03$ мл/хв, $1,47\pm 0,03$ мл/хв відповідно; $p<0,05$. Обсяг жовчі порції "С" вірогідно перевищував контрольні показники, що обумовлено дилатацією внутрішньопечінкових жовчних протоків і залишкових скорочень ЖМ. У пацієнтів з ЦД та ХХ і ДЖВШ по гіпотонічно-гіпокінетичному типу спостерігалось різке зниження скорочувальної здатності ЖМ і дисфункції ЖМ у сполученні з його дилатацією.

У більшості пацієнтів з ЦД та ХХ виявлена недостатність функції ЖМ та ознаки зниження його скорочувальної функції. При дослідженні показників І фази встановлено тенденцію до зменшення обсягу дуоденального вмісту ($p>0,05$). Швидкість надходження дуоденального вмісту, яка склала $0,94\pm 0,05$ мл/хв не мала вірогідних відхилень у порівнянні з контролем $1,04\pm 0,02$ мл/хв; $p<0,05$. Характерним для даної категорії хворих було подовження ІІ фази (збільшення латентного періоду ЖМ).

При співставленні хворих ІІ та І групи з

гіпотонічно-гіпокінетичною ДЖВШ виявлено наявність синдрому ареактивності ЖМ в II групі – відсутність виділення міхурової жовчі у відповідь на введення стандартних холекінетиків. Частині хворих (54 %) даної групи для реалізації холекінетичного рефлексу треба було вводити 3-й подразник. Для хворих на ЦД в поєднанні з ХХ II стадії і гіпотонічно-гіпокінетичної ДЖВШ основною причиною збільшення тривалості фази закритого сфінктера Одді можна вважати різке зниження скорочувальної здатності ЖМ. Збільшення тривалості III фази було обумовлено гіпертонусом сфінктера Люткенса та дилатацією загального жовчного протоку. Встановлено збільшення тривалості IV фази і обсягу виділеної під час неї жовчі. Показники швидкості виділення порції "В" після введення 1-го та 2-го подразників були вірогідно меншими, ніж в контролі ($p < 0,05$). Сумарна швидкість виділення жовчі в IV фазу вірогідно знижувалась і склала $0,91 \pm 0,02$ мл/хв (контроль - $1,73 \pm 0,04$ мл/хв; $p < 0,05$). У пацієнтів даної категорії визначався монотонний характер виділення «міхурової» жовчі, зниження скорочувальної здатності ЖМ і дисфункції ЖМ у сполученні з його дилатацією. Тривалість V фази істотно збільшувалась, а швидкість надходження печінкової жовчі була значно знижена (I гр. – $0,90 \pm 0,03$ мл/хв; II гр. – $1,47 \pm 0,03$ мл/хв; $p < 0,05$). Обсяг жовчі порції "С" вірогідно перевищував контроль, що обумовлено дилатацією внутрішньопечінкових жовчних протоків і залишкових скорочень ЖМ.

Проведене ехосонографічне дослідження ЖМ дозволило виявити стигмати запального ураження гепатобіліарної системи. Стінки ЖМ являли собою однорідну лінію помірної ехогенності, товщиною в межах 2–4 мм, зовнішній і внутрішній контури ЖМ були чіткими і рівними. Потовщення стінки ЖМ у хворих на ХХ було пов'язане з запальною інфільтрацією слизової оболонки і перивезикулярних тканин. Дана патологія ЖМ найбільше часто зустрічалася у пацієнтів з ізольованим клінічним варіантом захворювання, хоча найбільшої товщини стінка ЖМ (до 5 мм) досягала у декількох пацієнтів з поєднаним клінічним варіантом ХХ та ГХ II стадії. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між показниками запальної інфільтрації слизової оболонки і

перивезикулярних тканин та потовщенням стінки ЖМ ($r = +0,423$; $p < 0,01$). Гіперехогенність стінки ЖМ відображала ступінь трансформації гладком'язових елементів у сполучнотканинні, що спостерігалось частіше у хворих на ХХ в поєднанні з ГХ.

При мікроскопічному дослідженні жовч у більшості хворих була мутною, зі значною кількістю слизу. Визначалися клітини епітелію ЖМ, лейкоцити, лейкоцитоїди. У пацієнтів I та II групи з ДЖВШ гіпотонічно-гіпокінетичного типу спостерігалось різке зниження прозорості жовчі, поява мутного вмісту і слизу. Показники хворих цієї категорії мали мікроскопічні ознаки вираженого запального процесу в ЖМ: визначалось 15–20 лейкоцитів у полі зору, велика кількість епітеліальних клітин і лейкоцитоїдів. Велика кількість клітин циліндричного епітелію (20–25 у полі зору) свідчило про залучення в запальний процес жовчовивідних шляхів. Про підвищення літогенності міхурової жовчі цих пацієнтів свідчила наявність у жовчі різних кристалічних структур: гранул білірубінату кальцію, кристалів ХС і карбонату кальцію (табл.1).

Гранули білірубінату кальцію або скупчення аморфних мас білірубінату кальцію визначалися у 64 % хворих на ЦД в поєднанні з ХХ; кристали ХС були виявлені у 57 % пацієнтів даної групи, кристали карбонату кальцію – у 55 %.

При вивченні фізико-колоїдних властивостей жовчі виявлене зниження показнику рН жовчі в міхурових порціях у більшості обстежених хворих. Достовірне зрушення рН міхурової жовчі в кислий бік було виявлено у пацієнтів з ЦД та ЦД в поєднанні з ХХ. Встановлено вірогідно ($p < 0,05$) більш низьке значення показнику рН у хворих II групи. У печінковій порції жовчі показники рН в усіх групах хворих вірогідно від контрольних значень не відрізнялися. Ацидіфікація жовчі, швидше за все, свідчила про наявність запального процесу в ЖМ. Закислення міхурової жовчі було одним з факторів підвищення літогенних властивостей жовчі - зрушення рН у кислий бік порушувало колоїдну стійкість жовчі і збільшувало ризик нуклеації ХС. У пацієнтів обох груп було виявлене зниження змісту білірубіну в міхуровій та печінковій порціях жовчі.

Показники біохімічних властивостей жовчі у хворих на цукровий діабет з ізольованими та поєднаними варіантами перебігу захворювання

Показник	Порція	Група контролю (n=20)	ДЖВШ гіпотонічно-гіпокінетичного типу		P
			ЦД (n=51)	ЦД+ХХ (n=44)	
pH, (Од)	В С	7,56±0,11 7,13±0,20	6,34±0,09 7,11±0,14	6,27±0,05 7,12±0,11	P _{К-1; К-2} <0,05 -
Білірубін, Мкмоль/л	В С	622,01±14,33 305,76±15,22	512,04±14,11 298,00±12,02	510,12±15,18 294,03±17,56	P _{К-1; К-2} <0,05 -
ХС, ммоль/л	В С	3,42±0,21 0,93±0,08	5,70±0,30 0,97±0,12	5,96±0,22 0,98±0,56	P _{К-1; К-2} <0,05 -
ЖК, ммоль/л	В С	41,04±1,90 8,81±0,40	30,56±1,32 8,50±0,61	30,44±2,88 8,63±0,96	P _{К-1; К-2} <0,05 -
ХХК	В С	9,05±0,34 8,94±0,47	6,52±0,19 9,12±0,35	6,01±0,12 9,11±0,34	P _{К-1; К-2} <0,01 P _{К-1; К-2} <0,05
Білок, г/л	В С	3,95±0,18 3,21±0,34	5,23±0,31 4,58±0,36	5,28±0,20 4,60±0,76	P _{К-1; К-2} <0,05 P _{К-1; К-2} <0,05
СРП, г/л	В С	0 0	1,02±0,09 0,24±0,03	1,00±0,07 0,24±0,02	P _{К-1; К-2} <0,05 P _{К-1; К-2} <0,05
Сіалові к-ти, мкмоль/л	В С	1,65±0,19 1,21±0,14	3,84±0,21 2,73±0,13	3,96±0,30 2,78±0,24	P _{К-1; К-2} <0,01 P _{К-1; К-2} <0,05

Примітки: 1. В – міхурова жовч, С - печінкова жовч;

2. P – статистично значимі відмінності показників з вказівкою груп порівняння.

Розходження відповідних показників з контрольною групою були достовірні в усіх групах. Найбільше нагромадження ХС у міхуровій порції жовчі мало місце у хворих на ХХ в поєднанні з ГХ. Вміст ХС у порції "С" жовчі мав тенденцію до підвищення в обох групах.

Вміст суми ЖК був вірогідно зниженим в обох групах хворих. У пацієнтів з поєднаним перебігом захворювання рівень даного показника був вірогідно більш низьким, ніж у хворих на ХХ. У порції "С" жовчі в хворих на ХХ відзначалася тенденція до зниження суми ЖК. Зниження вмісту суми ЖК у міхуровій порції жовчі було пов'язано зі зниженням концентраційної здатності ЖМ. Запальні зміни в слизовій оболонці ЖМ сприяють уповільненню процесу резорбції води, а також зміні швидкості всмоктування основних компонентів жовчі слизовою оболонкою ЖМ. Було встановлено, що швидкість всмоктування ЖК зростала, тоді як швидкість абсорбції ХС і білірубіна залишалася практично незмінною. Нагромадження в міхуровій жовчі ХС при одночасному зниженні вмісту в ній суми ЖК могло бути пов'язане з порушенням процесу синтезу ЖК із ХС, а також обумовлено порушенням ентерогепатичної циркуляції ЖК - зниженням всмоктування ЖК у тонкому кишечнику.

Варіаційність показників вмісту ХС і суми ЖК у міхуровій порції жовчі у хворих на ЦД в поєднанні з ХХ супроводжувалася зниженням ХХК, що свідчило про наявність синдрому колоїдної нестабільності міхурової жовчі. У всіх обстежених хворих у міхуровій жовчі визначався СРП, що підтверджувало наявність запального процесу в ній. Рівень СРП був вірогідно найбільш високим у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД та ХХ, як у міхуровій, так і в печінковій порціях жовчі, що може розцінюватися як прояв дифузного характеру запального процесу в ЖМ.

Висновки

Поєднаний перебіг ЦД з ХХ негативно впливає на досягнення стійкої компенсації ЦД, сприяє формуванню синдрому неспровокованих гіпоглікемій та збільшенні частоти епізодів кетоацидозу. Найбільш виражені зміни моторно-евакуаторної функції жовчного міхура з гіпотонічно-гіпокінетичною дискінезією встановлені у хворих на ЦД при поєднанні з ХХ, що обумовлено дискоординацією нервових і гормональних механізмів регуляції функцій біліарної системи, а саме, моторно-тонічними порушеннями, вегетативною дистонією і вісцеро-вісцеральними рефlekсами. У цієї категорії хворих

мало місце сполучення декількох факторів, що призводять до порушень фізико-хімічних властивостей жовчі та сприяють розвитку жовчнокам'яної хвороби, що потребує розробки диференційованих підходів в лікуванні.

Література

1. Косинська С.В. Дискінезії жовчовивідних шляхів та дванадцятипалої кишки: взаємозв'язки та нові підходи до діагностики //Гастроентерологія. Дніпропетровськ, 2000. Вип. 31. С.177-184
2. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. 365 с.
3. Минушкин О.Н. Билиарно-печеночная дисфункция. М., 2006. 28 с
4. Мирошниченко В.П., Гайдай В.Н. Определение суммарного содержания три- и диоксихолановых желчных кислот // Лаб. дело. 1980. №7. С. 44-48.
5. Плюто А.М., Дарцмелия В.А., Гершман Г.И. Сравнительная оценка результатов исследования многомоментного хроматографического дуоденаль-

ного зондирования и холецистографии //Лаб. дело. 1991. №9. С.48-51.

6. Подымова С.Д. Лабораторные методы исследования //Болезни печени. 2-е изд. М.: Медицина, 1993. С. 70-97.

7. Щербинина М.Б. Анализ нарушений моторики билиарного тракта в зависимости от функционального состояния вегетативной нервной системы / М.Б. Щербинина, С.В. Вагин, Э.И. Литвяк // Гепатология. 2005. № 2. С. 24-30.

8. Corazziari E., Shaffer E., Hogan W. Functional disorders of the biliary tract and pancreas // Gut. 1999. Vol.45. P.1148-1154.

9. Corazziari E. Sphincter of Oddi dysfunction // Digestive L. Dis. 2003. Vol.35, Suppl. 3. P.S26-S29.

10. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines Committee // 2007 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. // Journal of Hypertension. 2007. № 25. P. 1105-1187.

11. Rizk T.A. Familial acalculous gallbladder disease // South Med J. 2003. Vol. 86, № 2. P.183-186.

12. Прудус П.Г., Северин О.В., Письменна Н.В. Епідеміологія та економіка цукрового діабету // Ендокринологія. 2002. Т.5, №1. С.109-114.

Особенности кинетических нарушений желчного пузыря у больных сахарным диабетом

Александрова Н.К. // Медицина и... 2009. № 1(23). С. 45-49.

Обследовано 95 больных с СД в сочетании с ХХ и гипотонически-гипокинетической дискинезией желчного пузыря. Особенности течения этих заболеваний обусловлены дискоординацией нервных и гормональных механизмов регуляции функций билиарной системы, моторно-тоническими нарушениями, вегетативной дистонией и висцеро-висцеральными рефлексамии. Наиболее выраженные изменения выявлены у больных с СД в сочетании с ХХ.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящей системы, желчный пузырь.

Особливості кінетичних порушень жовчного міхура у хворих на цукровий діабет 2 типу

/ Летік І.В., Боброннікова Л.Р., Александрова Н.К.

// Медицина і... 2009. № 1(23). С. 45-49.

Досліджено 95 хворих на ЦД в поєднанні з ХХ та гіпотонічно-гіпокінетичним типом дискінезії. Найбільш виражені зміни моторно-евакуаторної функції жовчного міхура з гіпотонічно-гіпокінетичною дискінезією встановлені у хворих на ЦД при поєднанні з ХХ, що обумовлено дискоординацією нервових і гормональних механізмів регуляції функцій біліарної системи, а саме, моторно-тонічними порушеннями, вегетативною дистонією і вісцеро-вісцеральними рефлексамии.

Ключові слова: цукровий діабет, хронічний холецистит, дискінезія жовчо-вивідних шляхів, жовчний міхур.

The particularities of kinetic disturbances gall-bladder in patients with diabetes mellitus and chronic cholecystitis

/ Letik I., Bobronnikova L., Aleksandrova N.

// Medicine and... 2009. № 1(23). P. 45-49.

It was investigated 95 patients with diabetes and chronic cholecystitis (CC) and hypotonic – hypokinetic dyskinesia of gall-bladder. The speciality of progress these diseases was accorded of discoordination of nervous and hormonal regulation mechanism of biliary system function, motor-tonic disturbances and vegetative dystonia. The most alteration of motor-evacuation function were showed in patients with CC in connective with hypertension II stages. It was occurred a few factors, that resulted in violations of physical and chemical properties of bile.

Key words: diabetes mellitus, chronic cholecystitis, dyskinesia of biliary system, gall bladder.