



Л.В. Журавльова, Т.А. Моїсеєнко

Харківський національний медичний університет

## Дисхолія у хворих на цукровий діабет 2 типу з ожирінням та без нього

### Ключові слова

Цукровий діабет 2 типу, ожиріння, жовчні кислоти, дискінезія жовчного міхура.

У хворих на метаболічний синдром частота патології біліарного тракту становить 62,4 %. Найчастіше розвиваються жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) і холестероз жовчного міхура (ЖМ) [3, 5]. Визначення механізму цього феномену та засобів його профілактики і корекції є важливою медико-соціальною проблемою.

Дисхолія та дискінезія ЖМ у зазначеного контингенту хворих утворюють хибне коло. Численні дослідження підтвердили, що у хворих на ЖКХ значно знижена здатність ЖМ до скорочення та має місце гіпомоторна дискінезія [2, 6].

Посилення абсорбції холестерину в стінку ЖМ зі збільшенням вмісту в ній холестерину спричиняє зниження скоротливої функції ЖМ, таким чином сарколемна мембрана гладеньких м'язів ЖМ реагує на взаємодію з холестерином [4, 9]. Тривале перебування жовчі у ЖМ, особливо за наявності його гіпокінетичної дисфункції, супроводжується модифікацією фізико-хімічних властивостей жовчі та формуванням біліарного сладжа [7].

Гепатобілярні дисфункції можуть бути причиною дисліпідемії. В умовах інсулінорезистентності гепатоцити синтезують більшу кількість ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які модифікуються у ліпопротеїди низької щільності та, окиснюючись під впливом вільних радикалів, стають провідним чинником розвитку атеросклерозу [1].

Останнім часом активно досліджують роль жовчних кислот (ЖК) як важливих системних метаболічних інтеграторів, які беруть участь у

регуляції метаболізму жирів та вуглеводів [12]. ЖК відіграють важливу роль у підтримці нормального гомеостазу глюкози [14].

ЖК є сигнальними молекулами, які забезпечують активацію деяких представників суперсімейства ядерних рецепторів і запуск контрольованих цими ядерними рецепторами метаболічних шляхів [8].

Вважають, що активація ядерних рецепторів FXR запобігає накопиченню тригліцеридів і ЛПДНЩ у печінці, вісцеральній клітковині та плазмі. При цьому в печінці накопичується холестерин, який на даний момент «не потрібен» для синтезу ЖК. Однак одночасно стимуляція FXR активує екскрецію неестерифікованого холестерину в жовч за допомогою переносника ABCG5/8 [15]. ЖК здійснюють регулюючий вплив на метаболізм холестерину і тригліцеридів. Вони пригнічують у печінці продукцію тригліцеридів і ЛПДНЩ за допомогою активації сигнальних шляхів ядерних рецепторів, які контролюють синтез самих ЖК [10].

Доведено роль рецепторів ЖК FXR у формуванні атеросклерозу [11]. Прогресуючий атерогенез у літньому віці пов'язують зі збільшенням секреції холестерину гепатоцитами та одночасним зменшенням секреції первинних ЖК [13].

Таким чином, метаболізм вуглеводів, ліпідів та ЖК взаємопов'язаний, що робить перспективним напрямом лікування корекцію дисліпідемій шляхом впливу на баланс ЖК у хворих на метаболічний синдром, ожиріння та цукровий діабет.

Мета роботи — 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 включили хворих на ЦД-2 віком від 40 до 74 років, які перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Харкова. Обстежено 72 хворих на ЦД-2 (34 — із супутнім ожирінням, решта — з нормальною масою тіла) та 12 здорових осіб відповідного віку.

Антропометричним критерієм ожиріння був індекс Кетле (ІМТ). Фенотипічний варіант ожиріння визначали за співвідношенням обвід талії/обвід стегон (ОТ/ОС).

Пацієнти були розподілені на 4 групи:

- 1) хворі на ЦД-2 із неалкогольним стеатозом печінки (НАСП) і ожирінням (надмірна маса тіла (ІМТ — 25–30 кг/м<sup>2</sup>) та ожиріння I–II ступеня (ІМТ — 30–35 кг/м<sup>2</sup>));
- 2) хворі на ЦД-2 з ожирінням без НАСП;
- 3) хворі на ЦД-2 з нормальною масою тіла і НАСП;
- 4) хворі на ЦД-2 з нормальною масою тіла без НАСП.

Наявність НАСП визначали за сукупністю клінічних, ехоскопічних та біохімічних ознак.

Групи були порівнянні за віком та кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі.

Діагноз ЦД установлювали відповідно до класифікації порушень глікемії (ВООЗ, 1999). Верифікація діагнозу ЦД ґрунтувалась на визначенні показників вуглеводного балансу, за відсутності виражених клінічних ознак інсулінодефіцитності встановлювали особливості інсулінового балансу (рівень С-реактивного протеїну (С-РП) та імунореактивного інсуліну). Обстежені хворі не мали тяжких супутніх нефропатій, перенесених раніше вірусних гепатитів та алкоголізму.

Стан гепатобіліарної системи оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження ЖМ, жовчовивідних шляхів (ЖВШ) і печінки методом суцільного динамічного сканування на сканері SL-450 Siemens у режимі реального часу. Ехосонографію проводили вранці натще, після нічного голодування при утриманні від їди протягом 10 год. Проводили поліпозиційне ультразвукове дослідження ЖМ пацієнта в положенні лежачи на спині, на лівому боці та стоячи. Використовували 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 розмір, стан його стінки, наявність деформації ЖМ, додаткових включень у порожнині ЖМ, ехоструктуру печінки. Вимірювали довжину ЖМ (L) як відстань від шийки до дна, ширину (D) і товщину його стінок. Об'єм ЖМ розраховували за формулою Weil:

$$V = \pi (D/2)^2 \cdot L.$$

Часткові жовчні протоки та холедох оглядали на всьому протязі. Вимірювали внутрішній діаметр проток без урахування товщини стінок. Холедох оцінювали в проксимальній, ретродуоденальній та інтрапанкреатичній частинах.

Для оцінки моторно-евакуаторної функції ЖМ використали метод динамічної ехохолестіографії, який дає змогу визначити моторні порушення ЖМ за допомогою динамічного спостереження за ритмом скорочення ЖМ у стандартні інтервали часу. Отримані дані дали змогу встановити варіант дискінезії ЖМ. Серію послідовних вимірювань параметрів ЖМ проводили з інтервалом 15 хв протягом 1 год після прийому жовчогінного сніданку (на 15, 30, 45 та 60-й хвилині дослідження), що дає змогу оцінити скоротливу здатність ЖМ, його розтяжність, темп евакуації жовчі. Функціональні ультразвукові холекінетичні проби проводили з використанням холекінетичного сніданку Бойдена (2 сирі яєчні жовтки). Після стимуляції вимірювали параметри ЖМ, необхідні для обчислення його об'єму.

Рухову функцію ЖМ оцінювали за коефіцієнтом випорожнення ( $K_{\text{вип}}$ ), який розраховували за формулою:

$$K_{\text{вип}} = V_C/V_0 \cdot 100 \%,$$

де  $V_0$  — об'єм ЖМ до прийому жовчогінного сніданку;  $V_C$  — об'єм ЖМ після стимуляції жовчогінним сніданком.

Об'єктивним критерієм, який характеризує скоротливу здатність ЖМ, є індекс скоротливості (ІС) — відношення максимального і мінімального об'ємів ЖМ, зареєстрованих при проведенні холекінетичної проби (ІС =  $V_{\text{max}}/V_{\text{min}}$ ).

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

Біохімічне дослідження крові полягало у визначенні рівня АсАТ, АлАТ, білірубіну та його фракцій, білкових фракцій сироватки крові, тимолової проби. Вивчення рівня загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності та ХС ліпопротеїдів низької щільності проводили ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора Stat fax 1904 plus і тест-наборів фірми Bio Merieux (Франція). Для визначення вмісту тригліцеридів використовували тест-систему Sentinel (Італія). Визначення вмісту

вільних і кон'югованих ЖК у сироватці крові проводили хроматографічним методом за Л.Л. Громашевською, В.С. Неборачно та В.Н. Щасливець. Глюкозу крові визначали глюкозооксидазним методом. Для моніторингу вуглеводного обміну застосовували показник ГКА (середня амплітуда коливань глікемії протягом доби). Визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) 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-Bumintest фірми Bayer (Німеччина).

Визначення рН жовчі проводили за допомогою індикаторного паперу і комплекту стандартів. Визначали біохімічні властивості жовчі (міхурова та печінкова фракції): вміст білірубину, ХС, сумарну концентрацію ЖК, холато-холестеринний коефіцієнт. Кількісне визначення білірубину в жовчі проводили за методом Єндрашика-Гроффа, ХС у жовчі — кількісним методом Лібермана — Бурхарда. Розраховували холато-холестеринний коефіцієнт. У жовчі визначали рівень індикаторів запалення: С-РП та сіалових кислот. Вивчення вмісту вільних і кон'югованих ЖК у жовчі проводили хроматографічним методом за Л.Л. Громашевською, В.С. Неборачно та В.Н. Щасливець.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою розробленої карти хворого, адаптованої для обробки результатів за допомогою програми Microsoft Excel. Результати наведено як середнє значення (М) і його похибка (m). Вірогідність різниці показників визначали за допомогою t-критерію Стьюдента.

### Результати та обговорення

Характеристику груп наведено в табл. 1.

Наявність НАСП асоціювалася з андройдним типом відкладення жирової клітковини, високою

величиною співвідношення 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 численні дрібні ехоцильні утворення). Контури печінки залишалися рівними, що свідчило про інтактність капсули печінки, відсутність у ній запальних явищ.

Результати оглядової ехоскопії ЖМ: у пацієнтів 1–3-ї групи виявлено деформацію контуру і септальні перегородки (табл. 2), тоді як у хворих 4-ї групи такі ознаки спостерігали рідко. Оглядова ехосонаграфія ЖМ давала змогу виявити ознаки холестерозу ЖМ, а саме потовщення стінки ЖМ. Цей симптом найчастіше мав місце у пацієнтів 1-ї та 3-ї групи. Гіперехогенність стінки ЖМ відображувала ступінь трансформації м'язових елементів у сполучній тканині. Такий процес був типовим для хворих 1-ї та 3-ї групи. Найчастіше негомогенний вміст ЖМ визначали у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи. Виразений сладж-феномен спостерігали також у хворих 1-ї та 2-ї групи. Порушення дисперсності вмісту ЖМ свідчить про ризик трансформації захворювання у ЖКХ.

Результати динамічної холецистосонаграфії дали змогу оцінити стан моторно-евакуаторної функції ЖМ і ЖВШ (табл. 3).

Хворі 1–3-ї груп мали найбільші початкові величини об'єму ЖМ. Тривалість латентного періоду була збільшена. Типовим для цих груп був дуже низький темп випорожнення ЖМ: достовірно знижувалися абсолютні величини об'єму ЖМ і відносні показники коефіцієнта випорожнення ЖМ на 30, 45 і 60-й хвилині дослідження. Індекс скорочення був різко знижений порівняно з контролем.

Пацієнти 4-ї групи мали вірогідно збільшені початкові величини об'єму ЖМ. Вірогідне по-

Таблиця 1. Основні антропометричні та клінічні характеристики обстежених хворих

Показник	Контрольна група (n = 12)	1-ша група (n = 18)	2-га група (n = 16)	3-тя група (n = 20)	4-та група (n = 18)
Вік, роки	52,2 ± 2,4	56,5 ± 3,2	50,1 ± 1,9	51,2 ± 3,1	46,2 ± 1,7
Чоловіки	6	10	8	9	9
Жінки	6	8	8	11	9
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,1 ± 1,8	33,6 ± 2,2 <sup>к</sup>	31,0 ± 1,9 <sup>к</sup>	22,3 ± 1,0 <sup>к12</sup>	21,5 ± 0,8 <sup>к12</sup>
ОТ/ОС	0,81 ± 0,01	0,98 ± 0,02 <sup>к</sup>	0,78 ± 0,04 <sup>1</sup>	0,92 ± 0,03 <sup>к</sup>	0,71 ± 0,02 <sup>к13</sup>
Тривалість ЦД, роки		8,2 ± 1,4	2,2 ± 1,01	15,6 ± 1,4	3,6 ± 1,2 <sup>13</sup>

Примітка. Різниця статистично значуща (p < 0,05): <sup>к</sup> щодо показників контрольної групи; <sup>1</sup> щодо показників 1-ї групи; <sup>2</sup> щодо показників 2-ї групи; <sup>3</sup> щодо показників 3-ї групи.

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

Показник	Контрольна група (n = 12)	1-ша група (n = 18)	2-га група (n = 16)	3-тя група (n = 20)	4-та група (n = 18)
Деформація контуру	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 перивіскулярних тканин	0	6	2	2	0
Відсутність дихальних екскурсій	6	2	0	0	0

Таблиця 3. Показники динамічної ехолокації жовчного міхура у хворих на ЦД-2

Показник	Контрольна група (n = 12)	1-ша група (n = 18)	2-га група (n = 16)	3-тя група (n = 20)	4-та група (n = 18)
Латентний період, хв	7,2 ± 0,8	24,1 ± 0,7 <sup>к</sup>	22,4 ± 0,8 <sup>к</sup>	23,5 ± 0,8 <sup>к</sup>	28,4 ± 1,1 <sup>к</sup>
V <sub>0</sub> , см <sup>3</sup>	52,4 ± 2,1	80,2 ± 1,3 <sup>к</sup>	81,5 ± 1,4 <sup>к</sup>	80,0 ± 1,5 <sup>к</sup>	62,2 ± 1,2 <sup>к13</sup>
Об'єм ЖМ на 30-й хвилині, см <sup>3</sup>	35,6 ± 1,9	80,3 ± 0,9 <sup>к</sup>	82,1 ± 0,7 <sup>к</sup>	81,0 ± 1,3 <sup>к</sup>	61,1 ± 0,8 <sup>к123</sup>
Коефіцієнт випорожнення ЖМ на 30-й хвилині, %	31,3 ± 1,4	1,2 ± 0,3 <sup>к</sup>	1,3 ± 0,2 <sup>к</sup>	1,4 ± 0,2 <sup>к</sup>	1,5 ± 0,2 <sup>к12</sup>
Об'єм ЖМ на 45-й хвилині, см <sup>3</sup>	26,5 ± 2,2	72,1 ± 1,4 <sup>к</sup>	71,8 ± 1,2 <sup>к</sup>	72,9 ± 1,5 <sup>к</sup>	52,1 ± 1,7 <sup>к123</sup>
Коефіцієнт випорожнення ЖМ на 45-й хвилині, %	51,8 ± 1,7	10,3 ± 0,4 <sup>к</sup>	10,0 ± 0,3 <sup>к</sup>	10,8 ± 0,5 <sup>к</sup>	15,9 ± 0,5 <sup>к123</sup>
Об'єм ЖМ на 60-й хвилині, см <sup>3</sup>	14,6 ± 0,9	76,2 ± 1,4 <sup>к</sup>	77,0 ± 1,2 <sup>к</sup>	76,6 ± 1,0 <sup>к</sup>	47,9 ± 1,1 <sup>к123</sup>
Коефіцієнт випорожнення ЖМ на 60-й хвилині, %	75,3 ± 1,1	15,1 ± 1,2 <sup>к</sup>	15,6 ± 1,0 <sup>к</sup>	16,2 ± 1,4 <sup>к</sup>	22,8 ± 0,5 <sup>к123</sup>
Об'єм ЖМ кінцевий, см <sup>3</sup>	15,1 ± 1,2	67,2 ± 1,4 <sup>к</sup>	65,9 ± 1,2 <sup>к</sup>	67,4 ± 1,7 <sup>к</sup>	47,2 ± 0,1 <sup>к123</sup>
Індекс скорочення	2,8 ± 0,03	0,92 ± 0,01 <sup>к</sup>	1,03 ± 0,01 <sup>к</sup>	0,77 ± 0,01 <sup>к</sup>	1,32 ± 0,02 <sup>к123</sup>

Примітка. Різниця статистично значуща (p < 0,05): <sup>к</sup> щодо показників контрольної групи; <sup>1</sup> щодо показників 1-ї групи; <sup>2</sup> щодо показників 2-ї групи; <sup>3</sup> щодо показників 3-ї групи.

довження латентного періоду узгоджувалося зі змінами тривалості II фази БДЗ. Характерним для цієї групи був низький темп випорожнення ЖМ: достовірно відрізнялися від норми абсолютні величини об'єму ЖМ і відносні показники коефіцієнта випорожнення ЖМ на 30, 45 і 60-й хвилині дослідження. Індекс скорочення був вірогідно знижений.

Для оцінки стану жовчовидільної функції гепатобілярної системи застосовували БДЗ з послідовним введенням двох стимуляторів холекінетичного рефлексу: 30 мл 33 % сірчанокислої магnezії та 50 мл 40 % ксиліту.

У хворих 1-ї групи виявлено ознаки порушення жовчовиділення, характерні для гіпотонічно-гіпокінетичної дискінезії ЖВШ з ознаками різкого зниження скоротливої здатності ЖМ і не-

достатності його функції. У хворих 2-ї та 3-ї груп також зафіксовано зміни характеру жовчовиділення, які відповідають ознакам гіпотонічно-гіпокінетичної дискінезії ЖВШ. Для хворих 4-ї групи характерною була наявність ознак зниження моторики ЖМ у поєднанні з вираженим гіпертонусом сфінктера Одді (табл. 4).

Результати вивчення фізико-хімічних та біохімічних властивостей жовчі наведено в табл. 5. У печінковій порції жовчі показники рН достовірно від контрольних значень не відрізнялися. Ацидифікацію жовчі виявлено в міхурових порціях жовчі, вираженішу — у пацієнтів 1-ї групи. Закиснення міхурової жовчі є одним з чинників підвищення літогенних властивостей жовчі — зміщення рН у кислий бік порушує колоїдну стійкість жовчі та збільшує ризик нуклеації ХС.



Таблиця 4. Показники багатозафазового дуоденального зондування у хворих на ЦД-2

Фаза	Контрольна група (n = 12)		1-ша група (n = 18)		2-га група (n = 16)		3-тя група (n = 20)		4-та група (n = 18)	
	t, хв	V, мл	t, хв	V, мл	t, хв	V, мл	t, хв	V, мл	t, хв	V, мл
I (холедохова)	16,2 ± 0,4	17,0 ± 0,5	17,1 ± 0,5	15,6 ± 0,5	16,7 ± 0,3	12,8 ± 0,5 <sup>к</sup>	15,6 ± 0,7	15,9 ± 0,8	17,3 ± 0,5	13,1 ± 0,8 <sup>к</sup>
II (закритого сфинктера Одді)	5,3 ± 0,3	—	10,3 ± 0,5 <sup>к</sup>	—	21,2 ± 0,6 <sup>к</sup>	—	8,1 ± 0,5 <sup>к</sup>	—	24,0 ± 0,8 <sup>к</sup>	—
III (відкритого сфинктера Одді)	4,7 ± 0,2	5,8 ± 0,3	12,1 ± 0,8 <sup>к</sup>	17,6 ± 0,7 <sup>к</sup>	11,8 ± 1,2 <sup>к</sup>	12,6 ± 0,7 <sup>к</sup>	13,2 ± 1,2 <sup>к</sup>	15,9 ± 0,8 <sup>к</sup>	12,1 ± 1,4 <sup>к</sup>	14,3 ± 0,6 <sup>к</sup>
IV (після 1-го подразника)	20,8 ± 1,4	38,2 ± 2,1	34,2 ± 1,1 <sup>к</sup>	32,7 ± 1,1 <sup>к</sup>	34,2 ± 1,4 <sup>к</sup>	42,4 ± 1,3 <sup>к</sup>	34,8 ± 1,2 <sup>к</sup>	33,8 ± 1,1 <sup>к</sup>	33,8 ± 1,6 <sup>к</sup>	46,7 ± 1,6 <sup>к</sup>
IV (після 2-го подразника)	3,9 ± 0,7	5,1 ± 0,3	32,4 ± 1,2 <sup>к</sup>	34,8 ± 1,4 <sup>к</sup>	15,3 ± 1,0 <sup>к</sup>	17,9 ± 1,3 <sup>к</sup>	31,1 ± 1,2 <sup>к</sup>	27,1 ± 1,0 <sup>к</sup>	14,9 ± 1,2 <sup>к</sup>	16,3 ± 1,8 <sup>к</sup>
IV (міхурова сумарна)	25,0 ± 1,3	43,2 ± 2,0	63,9 ± 2,1 <sup>к</sup>	62,6 ± 1,1 <sup>к</sup>	51,0 ± 1,7 <sup>к</sup>	60,6 ± 1,4 <sup>к</sup>	68,1 ± 1,2 <sup>к</sup>	60,1 ± 1,3 <sup>к</sup>	48,8 ± 2,1 <sup>к</sup>	63,1 ± 1,8 <sup>к</sup>
V (печінкова)	13,1 ± 0,8	19,3 ± 1,2	38,3 ± 1,1 <sup>к</sup>	31,4 ± 1,1 <sup>к</sup>	23,1 ± 1,5 <sup>к</sup>	25,8 ± 1,4 <sup>к</sup>	40,4 ± 1,6 <sup>к</sup>	27,8 ± 1,5 <sup>к</sup>	25,3 ± 1,7 <sup>к</sup>	28,2 ± 1,5 <sup>к</sup>

Примітка. t — час; v — об'єм жовчі.

<sup>к</sup> Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща (p < 0,05).

У пацієнтів 1–3-ї груп виявлено зниження вмісту білірубину в міхуровій порції жовчі, тоді як у печінковій порції жовчі він мав тенденцію до зниження.

Вміст ХС у міхуровій порції жовчі був підвищеним у 1–3-й групах хворих порівняно з контрольною групою. Найбільше накопичення ХС у міхуровій порції жовчі мало місце у пацієнтів 1-ї групи. Вміст ХС у печінковій жовчі мав тенденцію до підвищення у хворих усіх груп.

Вміст суми ЖК був достовірно зниженим у 1–3-й групах хворих порівняно з групою контролю. У печінковій жовчі у хворих виявлено тенденцію до зниження суми ЖК. Це може бути пов'язане зі зниженням концентраційної здатності ЖМ. Морфологічні зміни в слизовій оболонці ЖМ спричиняють сповільнення процесу резорбції води, а також зміну швидкості всмоктування основних компонентів жовчі цієї оболонкою.

Накопичення в міхуровій жовчі ХС при одночасному зниженні вмісту в ній суми ЖК могло бути зумовлене порушенням процесу синтезу ЖК з ХС, а також ентерогепатичної циркуляції ЖК — зниженням їх усмоктування в кишечнику.

Різностямована динаміка вмісту ХС і суми ЖК у міхуровій порції жовчі супроводжувалася зниженням величини холато-холестеринового коефіцієнта. Відмінності з групою контролю були вірогідні. Мінімальні значення холато-холестеринового коефіцієнта мали місце у пацієнтів 1–3-ї груп. Зниження величини цього коефіцієнта свідчить про наявність синдрому колоїдної нестабільності міхурової жовчі.

Рівень загального білка у хворих на ЦД-2 достовірно підвищувався лише в міхуровій порції жовчі, тоді як у печінковій жовчі мав тенденцію до підвищення.

У всіх обстежених хворих у міхуровій жовчі визначався С-РП, що свідчить про наявність запального процесу в ЖМ. Рівень сіалових кислот був достовірно підвищеним. Найбільше накопичення глікопротеїдів у міхуровій жовчі мало місце у пацієнтів 1–3-ї груп. Накопичення в печінковій порції жовчі у хворих загального білка, С-РП і сіалових кислот можна розцінювати як вияв субклінічного запального процесу в ЖМ.

У обстежених хворих мало місце порушення спектра ЖК у жовчі (табл. 6). Установлено вірогідне підвищення вмісту холевої кислоти в міхуровій жовчі у пацієнтів 1–3-ї груп порівняно з контрольною групою в 2,3 рази. Підвищення рівня холевої кислоти в печінковій жовчі було невірогідним.

Також виявлено підвищення вмісту дезоксихолевої кислоти у міхуровій жовчі.

Таблиця 5. Біохімічні властивості жовчі у хворих на ЦД-2

Показник	Порція	Контрольна група (n = 12)	1-ша група (n = 18)	2-га група (n = 16)	3-тя група (n = 20)	4-та група (n = 18)
рН	М	7,56 ± 0,11	6,39 ± 0,07 <sup>к</sup>	6,34 ± 0,09 <sup>к</sup>	6,34 ± 0,09 <sup>к</sup>	7,18 ± 0,09 <sup>к3</sup>
	П	7,13 ± 0,20	7,15 ± 0,12	7,11 ± 0,14	7,11 ± 0,14	7,25 ± 0,14
Білірубін, мкмоль/л	М	622 ± 14	516 ± 13 <sup>к</sup>	512 ± 14 <sup>к</sup>	512 ± 14 <sup>к</sup>	558 ± 14 <sup>к3</sup>
	П	305 ± 15	295 ± 13	298 ± 14	298 ± 14	304 ± 14
Холестерин, ммоль/л	М	3,42 ± 0,21	5,73 ± 0,33 <sup>к</sup>	5,70 ± 0,30 <sup>к</sup>	5,70 ± 0,30 <sup>к</sup>	4,48 ± 0,30 <sup>к3</sup>
	П	0,93 ± 0,08	0,94 ± 0,15	0,97 ± 0,12	0,97 ± 0,12	1,01 ± 0,12
Жовчні кислоти, ммоль/л	М	41,0 ± 1,9	30,7 ± 1,2 <sup>к</sup>	30,0 ± 1,3 <sup>к</sup>	30,7 ± 1,2 <sup>к</sup>	33,1 ± 1,3 <sup>к3</sup>
	П	8,9 ± 0,4	8,3 ± 0,7	8,5 ± 0,6	8,3 ± 0,7	8,6 ± 0,6
Холато-холестериновий коефіцієнт	М	9,05 ± 0,34	6,12 ± 0,14 <sup>к</sup>	6,01 ± 0,19 <sup>к</sup>	6,12 ± 0,14 <sup>к</sup>	8,09 ± 0,19 <sup>к3</sup>
	П	8,94 ± 0,47	9,18 ± 0,32	9,12 ± 0,35	9,18 ± 0,32	9,25 ± 0,35
Білок, г/л	М	3,95 ± 0,18	5,27 ± 0,35 <sup>к</sup>	5,23 ± 0,31 <sup>к</sup>	5,27 ± 0,35 <sup>к</sup>	4,48 ± 0,31 <sup>к3</sup>
	П	3,21 ± 0,34	4,50 ± 0,34 <sup>к</sup>	4,58 ± 0,36 <sup>к</sup>	4,50 ± 0,34 <sup>к</sup>	3,94 ± 0,36 <sup>к3</sup>
С-РП, г/л	М	0	1,06 ± 0,06 <sup>к</sup>	1,02 ± 0,09 <sup>к</sup>	1,06 ± 0,06 <sup>к</sup>	0,65 ± 0,09 <sup>к3</sup>
	П	0	0,26 ± 0,04 <sup>к</sup>	0,24 ± 0,03 <sup>к</sup>	0,26 ± 0,04 <sup>к</sup>	0,13 ± 0,03 <sup>к3</sup>
Сіалові кислоти, мкмоль/л	М	1,65 ± 0,19	3,96 ± 0,24 <sup>к</sup>	3,94 ± 0,21 <sup>к</sup>	3,96 ± 0,24 <sup>к</sup>	2,82 ± 0,21 <sup>к3</sup>
	П	1,21 ± 0,14	2,70 ± 0,14 <sup>к</sup>	2,73 ± 0,13 <sup>к</sup>	2,70 ± 0,14 <sup>к</sup>	1,64 ± 0,13 <sup>к3</sup>

Примітка. М — міхурова жовч; П — печінкова жовч.

Різниця статистично значуща (p < 0,05): <sup>к</sup> щодо показників контрольної групи; <sup>3</sup> щодо показників 3-ї групи.

Таблиця 6. Вміст жовчних кислот у жовчі у хворих на ЦД-2, ммоль/л

Кислота	Порція	Контрольна група (n = 12)	1-ша група (n = 18)	2-га група (n = 16)	3-тя група (n = 20)	4-та група (n = 18)
Холева	М	0,17 ± 0,01	0,48 ± 0,02 <sup>к</sup>	0,46 ± 0,03 <sup>к</sup>	0,46 ± 0,02 <sup>к</sup>	0,40 ± 0,03 <sup>к3</sup>
	П	0,08 ± 0,01	0,16 ± 0,01 <sup>к</sup>	0,14 ± 0,02 <sup>к</sup>	0,14 ± 0,01 <sup>к</sup>	0,11 ± 0,02 <sup>к</sup>
Дезоксихолева	М	0,24 ± 0,01	1,02 ± 0,02 <sup>к</sup>	1,04 ± 0,03 <sup>к</sup>	1,03 ± 0,02 <sup>к</sup>	0,59 ± 0,03 <sup>к3</sup>
	П	0,16 ± 0,01	0,43 ± 0,01 <sup>к</sup>	0,44 ± 0,02 <sup>к</sup>	0,45 ± 0,01 <sup>к</sup>	0,19 ± 0,02 <sup>к3</sup>
Таурохолева	М	1,19 ± 0,10	0,50 ± 0,07 <sup>к</sup>	0,53 ± 0,06 <sup>к</sup>	0,52 ± 0,07 <sup>к</sup>	0,66 ± 0,05 <sup>к</sup>
	П	0,92 ± 0,09	0,44 ± 0,04 <sup>к</sup>	0,42 ± 0,03 <sup>к</sup>	0,43 ± 0,04 <sup>к</sup>	0,51 ± 0,03 <sup>к</sup>
Глікохолева	М	1,76 ± 0,11	1,07 ± 0,04 <sup>к</sup>	1,05 ± 0,03 <sup>к</sup>	1,05 ± 0,04 <sup>к</sup>	1,10 ± 0,03 <sup>к</sup>
	П	1,20 ± 0,09	0,80 ± 0,05 <sup>к</sup>	0,82 ± 0,06 <sup>к</sup>	0,82 ± 0,05 <sup>к</sup>	0,69 ± 0,04 <sup>к</sup>
ГХДХ + ГДХ	М	1,91 ± 0,11	1,35 ± 0,10 <sup>к</sup>	1,32 ± 0,11 <sup>к</sup>	1,33 ± 0,10 <sup>к</sup>	1,80 ± 0,08 <sup>к3</sup>
	П	1,55 ± 0,10	1,03 ± 0,09 <sup>к</sup>	1,05 ± 0,08 <sup>к</sup>	1,05 ± 0,09 <sup>к</sup>	1,37 ± 0,07 <sup>к3</sup>
Глікохолева/таурохолева	М	1,45 ± 0,11	2,15 ± 0,08 <sup>к</sup>	2,12 ± 0,07 <sup>к</sup>	2,13 ± 0,08 <sup>к</sup>	1,67 ± 0,05 <sup>к3</sup>
	П	1,24 ± 0,13	1,82 ± 0,07 <sup>к</sup>	1,80 ± 0,06 <sup>к</sup>	1,86 ± 0,07 <sup>к</sup>	1,36 ± 0,06 <sup>к3</sup>
Дезоксихолева/холева	М	1,39 ± 0,02	2,13 ± 0,04 <sup>к</sup>	2,11 ± 0,03 <sup>к</sup>	2,10 ± 0,04 <sup>к</sup>	1,48 ± 0,05 <sup>к3</sup>
	П	2,15 ± 0,09	2,21 ± 0,08	2,24 ± 0,07	2,19 ± 0,08	2,20 ± 0,06

Примітка. М — міхурова жовч; П — печінкова жовч.

Різниця статистично значуща (p < 0,05): <sup>к</sup> щодо показників контрольної групи; <sup>3</sup> щодо показників 3-ї групи.

Зниження рівня таурохолевої кислоти в міхуровій жовчі в усіх групах було вірогідним, а таурохолевої кислоти в печінковій жовчі — у пацієнтів 1–3-ї груп. Виявлені зміни розцінювали як феномен пригнічення кон'югації первинних ЖК з таурином. Таурокон'юговані ЖК відіграють важливу роль у забезпеченні колоїдної стабільності жовчі, оскільки вони є найстійкішими до преципітації ЖК. Тауринові кон'югати первинних ЖК збільшують час нуклеації ХС, сприяють зниженню його концентрації у везикулах і є антилітогенними чинниками. Під впливом мікрофлори, яка персистує в біліарній системі, може відбуватися декон'югація зв'язаних ЖК унаслідок бактеріального гідролізу 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, зумовило збільшення величини гліко/таурохолатового коефіцієнта.

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

Найважливіші літогенні індекси відображують співвідношення тауринових кон'югатів ЖК з преципітуючими компонентами жовчі. Найвищий літогенний потенціал виявлено у пацієнтів 1-ї групи.

### Висновки

У частини хворих на ЦД-2 1–3-ї груп виявлено ехоскопічні ознаки холестерозу ЖМ, найчас-

тіше цей феномен виявляли у хворих 1-ї групи з ожирінням та НАСП.

У більшості хворих на ЦД-2 НАСП поєднувався з дискінезією ЖМ за гіпотонічно-гіпокінетичним та змішаним типом.

Холестероз ЖМ поєднується з дисхолією — накопиченням у міхуровій жовчі ХС при одночасному зниженні вмісту в ній суми ЖК та білірубину, а також величини холато-холестеринового коефіцієнта, що свідчить про наявність синдрому колоїдної нестабільності жовчі.

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

У хворих на ЦД-2, особливо за наявності ожиріння та НАСП, мало місце порушення спектра ЖК у жовчі. У них встановлено вірогідне підвищення вмісту вільних ЖК (холевої та дезоксихолевої) у міхуровій порції жовчі.

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

Збільшення індексу дезоксихолева/холева ЖК опосередковано свідчить про активацію процесу мікробного гідролізу первинних ЖК.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення печінкової ланки метаболічного синдрому є актуальним завданням клінічної медицини. У літературі бракує даних щодо жовчоутворення та жовчовиділення у хворих на ЦД-2 та ожиріння. Оскільки баланс ЖК визначається не лише їх печінковим синтезом, а й декон'югацією бактеріями кишечника та реабсорбцією ентероцитами, необхідне введення в дизайн дослідження зазначеного контингенту хворих визначення стану «кишкового чинника».

### Список літератури

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ.— 2010.— № 2.— С. 56—60.
2. Вахрушев Я.М., Пенкина И.А. Оценка функционального состояния гепатобилиарной системы у больных с дискинезиями желчевыводящих путей // Тер. архив.— 2007.— Т. 79, № 2.— С. 41—44.
3. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н., Самсонова Н.Г. Применение Гепабене в лечении холестероза желчного пузыря и стеатогепатита у больных с метаболическим синдромом // Трудный пациент.— 2007.— № 6.— С. 17—24.
4. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей.— М.: Атмосфера, 2006.— 416 с.
5. Корнесва О.Н., Драпкина О.М. Урсодезоксихолева кислота и статины при лечении метаболического синдрома // Рос. мед. вести.— 2007.— Вып. 3.— С. 26—31.
6. Куделькина Н.А., Елисеенко А.В. Желчнокаменная болезнь и дисфункциональные расстройства билиарного тракта среди железнодорожников Западной Сибири // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 5.— С. 96.
7. Тухтаева Н.С. Биохимия билиарного сладжа: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Душанбе, 2006.— 28 с.
8. Chiang J.Y.L. Bile acids: regulation of synthesis // J. Lipid Research.— 2009.— Vol. 50, N 10.— P. 1955—1966.
9. Corradini S.G., Elisei W., Giovannelli L. et al. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile // Gastroenterology.— 2010.— Vol. 118 (5).— P. 912—920.

10. Goldfine B. Modulating LDL cholesterol and glucose in patients with type 2 diabetes mellitus: targeting the bile acid pathway // *Curr. Opin. Cardiol.*— 2008.— Vol. 23, N 5.— P. 502–511.
11. Hageman J., Herrema H., Groen A.K. A role of the bile salt receptor FXR in atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2010.— Vol. 30, N 8.— P. 1519–1528.
12. Lefebvre P., Cariou B., Lien F. et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation // *Physiol. Rev.*— 2009.— Vol. 89, N 1.— P. 147–191.
13. Li T., Matozel M., Boehme S. Overexpression of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase promotes hepatic bile acid synthesis and secretion and maintains cholesterol homeostasis // *Hepatology.*— 2011.— Vol. 53, N 3.— P. 996–1006.
14. Nguyen A., Bouscarel B. Bile acids and signal transduction: role in glucose homeostasis // *Cell. Sign.*— 2008.— Vol. 20, N 12.— P. 2180–2197.
15. Trauner M., Claudel T., Fickert P. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism // *Dig. Dis.*— 2010.— Vol. 28, N 1.— P. 220–224.

Л.В. Журавлєва, Т.А. Моисеєнко

## Дисхолия у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением и без него

Исследовано состояние желчеобразования и желчевыделения у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с изолированным течением и в сочетании с ожирением. Обследовано 72 больных СД-2 в возрасте от 40 до 74 лет. У больных СД-2 с ожирением выявили неалкогольный стеатоз печени, 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, холато-холестеринового коэффициента, повышения в желчи уровня общего белка, С-реактивного протеина, сиаловых кислот и нарушения спектра желчных кислот в желчи.

L.V. Zhuravlyova, T.A. Moiseyenko

## Dyscholia in patients with 2 type diabetes mellitus comorbid with obesity and without it

The state of bile secretion and bile excretion have been studied in patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2), isolated and comorbid with obesity. Investigation involved 72 patients with DM-2 aged 40–74 years. 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).

---

### Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4, ХНМУ  
Тел. (57) 705-66-59

Стаття надійшла до редакції 20 грудня 2012 р.