

ПАТОГЕНЕТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ СИНДРОМУ "МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ" У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ ТИПУ

Н.І. Бикова-Трудессон

Луганський державний медичний університет

Вступ

Відомо, що для України в цілому, та зокрема великого промислового регіону Донбасу характерно підвищений рівень захворюваності на хронічну патологію гепатобіліарної системи (ГБС), поперед усього серед людей молодого, найбільш працездатного віку, особливо тих, що працюють в шкідливих умовах виробництва або постійно мешкають поблизу індустріальних виробництв, які є джерелами екологічного забруднення довкілля [4, 5]. Слід зазначити при цьому, що на сьогодні зростання частоти хронічних уражень печінки та жовчовивідних шляхів притаманне не тільки для екологічно небезпечних регіонів з високим рівнем забруднення оточуючого середовища ксенобіотиками або радіонуклідами, але характерно в цілому у загальносвітовому масштабі, що є вельми актуальною медичною проблемою.

Поряд з підвищенням захворюваності на хронічну патологію ГБС у теперішній час спостерігається також збільшення частоти виникнення так званих "метаболічних" захворювань, пов'язаних з порушенням обміну речовин та метаболічного гомеостазу в цілому, зокрема цукрового діабету (ЦД). За даними медичної статистики, загальна кількість хворих з цією патологією у світі на сьогодні перебільшує 150 млн. осіб та продовжує невпинно підвищуватися. Велика соціальна значущість ЦД обумовлена не тільки його значною поширеністю, але й розвитком тяжких ускладнень, що приводять до ранньої інвалідизації та підвищеної летальності. Відомо, що біля 85-90% усіх клінічно маніфестних випадків порушення обміну

глюкози складає так званий інсуліннезалежний ЦД або ЦД ІІ типу. Клінічний досвід показує, що ЦД ІІ типу досить часто сполучається з хронічною патологією ГБС, зокрема хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ), причому наявність ЦД ІІ типу в клінічному плані несприятливо позначається на перебігу ХНХ і навпаки, при частих загостреннях ХНХ вище вірогідність подальшого прогресування та декомпенсації ЦД з розвитком ускладнень [8, 11]. Проте інтимні механізми взаємобтяжуючого впливу цих двох сполучених захворювань вивчені ще недостатньо і потребують подальшого аналізу.

У цьому плані нашу увагу привернула концепція професора Л.Л. Громашевської стосовно формування у хворих з різноманітною патологією клініко-лабораторного синдрому так званої "метаболічної" інтоксикації (СМІ) [6, 7]. Вона полягає в тому, що при більшості патологічних процесів, особливо при тих, що тривало перебігають, у біологічних рідинах організму накопичується значна кількість патологічних продуктів метаболізму, 75-80% з яких входить до пулу так званих "середніх молекул" (СМ), тобто речовин середньої молекулярної маси (від 300 - 500 до 5000 дальтон), які несприятливо впливають на метаболічні процеси в організмі [7]. Як підкреслює проф. Л.Л. Громашевська, досить точним критерієм наявності та вираженості СМІ в організмі є саме концентрація СМ у крові хворих [6].

Наявність підвищеного рівня СМ в організмі обумовлює підтримку неспецифічної "метаболічної" інтоксикації з типовою для подальшого патологічного стану клінічною симптоматикою - загальною слабкістю, нездужанням, підвищеною стомлюваністю, зниженням працездатності, порушеннями сну та апетиту, астенизацією, що тривало зберігається [7]. Тому представляється доцільним вивчити рівень СМ у крові хворих на ХНХ з наявністю ЦД ІІ типу, та виходячи з цього охарактеризувати наявність та вираженість СМІ у хворих з даною коморбідною патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: стаття виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Клініко-патогенетичні особливості хронічного некалькульозного холециститу

у хворих на цукровий діабет II типу, лікування та реабілітація" (№ держреєстрації 0108U005265).

Метою роботи був аналіз вмісту СМ у крові хворих на ХНХ з супутнім ЦД II типу при загальноприйнятому лікуванні, та виходячи з цих даних оцінка інтенсивності СМІ у пацієнтів з даною сполученою патологією.

Матеріали і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилося 3 групи пацієнтів - основна (65 осіб) з поєднаною патологією (ХНХ+ЦД II типу) та дві групи зіставлення - перша та друга. До першої групи зіставлення входило 42 особи, що страждають на ХНХ але без супутнього ЦД, до другої було включено 36 пацієнтів з відсутністю ХНХ, але з наявністю ЦД II типу. Вік обстежених хворих складав від 25 до 55 років, з них було 50 (35,0%) пацієнтів чоловічої статі та 93 (65,0%) осіб жіночої статі. Діагноз ХНХ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини, багатofракційне дуоденальне зондування) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [15]. Усім хворим було проведено аналіз вмісту у сироватці крові маркерів ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою імуноферментного аналізу, при наявності позитивного результату на наявність маркерів вірусних гепатитів ці хворі були виключені з дослідження.

Обстежені хворі з діагнозом ХНХ отримували загальноприйняте лікування, яке включало дієту, спазмолітики, жовчогінні, засоби симптоматичної терапії (прокінетики, селективні антагоністи Са, міотропні спазмолітики), при необхідності антибактеріальні препарати [17]. Терапія ЦД II типу включала дієту, призначення цукрозовнижуючих препаратів (прандіальні регулятори глюкози (репаглінід), препарати сульфонілсечовини (толбутамід, гліпизид, глібенкламід, гліклазид), бігуаніди (метформін), інгібітори альфа-глюкозидази (акарбоза) та інш.), у більш тяжких випадках - інсулінотерапію [9].

Лабораторні методи дослідження в обстежених хворих вклю-

чали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові та сечі. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [16], які включали визначення у сироватці крові рівня загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз - АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину, ліпопротеїдів у крові, активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) і гамаглутамілтраспептидаза (ГГТП); тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що знаходилися під наглядом, для реалізації мети дослідження вивчали рівень СМ у сироватці крові [5]. Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica [10].

Отримані результати та їх обговорення

Обстеження хворих, які знаходилися під наглядом, проводилося переважно в періоді помірного загострення або нестійкої ремісії ХНХ. Тому в більшості обстежених відмічалися скарги на тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту у роті, зниження апетиту, а також загальну слабкість та нездужання. У хворих з наявністю ХНХ у фазі помірного загострення виявлені позитивні симптоми Ортнера та Кера, в деяких випадках - субіктеричність склер, чутливість печінкового краю при пальпації, який виступав на 2-3 см з-під реберного краю.

При біохімічному обстеженні встановлено, що в основній групі (при сполученні ХНХ та ЦД) у 15 хворих (23,1%) мала місце підвищення рівня загального білірубіну в сироватці крові в межах 21,5-26,8 мкмоль/л; фракція прямого білірубіна була підвищена у крові 43 обстежених (66,2%) в межах 5,4-8,9 мкмоль/л; активність АлАТ збільшена у 48 осіб (73,8%) в межах 0,9-1,8 ммоль/гл, АсАТ - підвищена у 43 хворих (66,2%) та складала в них від 0,6 до 1,45 ммоль/гл. Відмічено помірне збільшення активності ЛФ у 28 хворих (43,1%) та ГГТП - у 32 осіб (49,2%).

Показник тимолової проби був збільшений в межах 6,5-8,0 од. у 38 обстежених в основній групі (58,5%). Отже, у значної частини хворих з наявністю загострення ХНХ у сполученні з ЦД II типу (майже 67%) мало місце ознаки помірно виражених порушень функціонального стану печінки з активацією процесів цитолізу, а у 49,2% - також помірного внутрішньопечінкового холестазу. Це можна пов'язати з наявністю супутнього реактивного гепатиту або з формуванням на тлі ЦД стеатозу печінки.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що при загостренні патологічного процесу в жовчному міхурі (ЖМ) або прогресуванні ЦД рівень СМ в сироватці крові істотно підвищується. Максимальне підвищення даного показника відмічене при поєднанні загострення ХНХ та декомпенсації ЦД II типу - в середньому в 6,2 рази в порівнянні з нормою ($3,24 \pm 0,02$ г/л; $P < 0,001$) (табл.).

Таблиця

Рівень СМ у крові хворих (г/л)

Період обстеження	Основна група	Групи зіставлення	
		перша	друга
загострення	$3,24 \pm 0,02^{***}$	$2,56 \pm 0,02^{***}$	$2,83 \pm 0,01^{***}$
на момент виписки	$1,85 \pm 0,03^{***}$	$1,4 \pm 0,07^{**}$	$1,66 \pm 0,06^{***}$
через 1 місяць	$1,52 \pm 0,02^{***}$	$1,21 \pm 0,04^{**}$	$1,32 \pm 0,09^{**}$
через 3 місяці	$1,23 \pm 0,04^{***}$	$0,92 \pm 0,02^{**}$	$1,14 \pm 0,05^{**}$
через 6 місяців	$1,15 \pm 0,03^{***}$	$0,78 \pm 0,03^*$	$1,08 \pm 0,06^{**}$
Норма	$(0,52 \pm 0,02)$ г/л		

Примітка: в табл. вірогідність розбіжності з показником норми * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$.

В періоді ранньої реконвалесценції поряд з ліквідацією клінічної маніфестації симптомів загострення ХНХ та стабілізацією рівня глюкози у крові було відмічено зниження концентрації СМ в крові в 1,75 рази в порівнянні з вихідним рівнем, хоча даний показник залишався в 3,5 рази вище стосовно показника норми ($1,85 \pm 0,03$ г/л; $P < 0,001$). У пацієнтів основної групи підвищений рівень СМ зберігався і при диспансерному обстеженні в періоді ремісії захворювання - через 1 місяць після виписки із стаціонару в середньому в 2,9 рази по відношенню до норми, через 3 місяці - в 2,4 рази, через 6 місяців - в 2,2 рази ($P < 0,01$). Це свідчить про збереження патологічного процесу в організмі, незважаючи на видиме клінічне благополуччя. Вірог-

дно, показник СМ є досить тонким критерієм порушень обмінних процесів в організмі, що дозволяє встановити наявність субклінічно перебігаючих патологічних процесів [2].

У пацієнтів першої групи зіставлення (з ХНХ) при загостренні патологічного процесу в ЖМ рівень СМ також був істотно підвищений - в середньому в 4,9 рази в порівнянні з показником норми ($2,56 \pm 0,02$ г/л; $P < 0,001$). У періоді ранньої реконвалесценції рівень СМ в цій групі знизився до ($1,4 \pm 0,07$) г/л, тобто в 1,8 рази в порівнянні з початковим рівнем, хоча і залишався в 2,7 рази вище показника норми ($P < 0,01$). У періоді диспансерного нагляду у пацієнтів першої групи зіставлення відмічено подальше зниження рівня СМ, хоча даний показник був все-таки вище за норму: через 1 місяць - в 2,33 рази ($1,21 \pm 0,04$ г/л; $P < 0,01$), через 3 місяці - в 1,77 рази ($0,92 \pm 0,02$ г/л; $P < 0,01$), через 6 місяців - в 1,5 рази ($0,78 \pm 0,03$ г/л; $P < 0,05$).

У другій групі зіставлення - хворих з наявністю декомпенсації ЦД II типу за відсутності у них загострення холецистититу (до початку проведення лікування) рівень СМ був підвищений в середньому в 5,46 рази в порівнянні з нормою ($2,83 \pm 0,01$ г/л; $P < 0,001$). У періоді ранньої реконвалесценції рівень СМ знизився в цій групі до ($1,66 \pm 0,06$) г/л, тобто в 1,7 рази в порівнянні з початковим рівнем, проте залишався в 3,2 рази вище за норму ($P < 0,01$). У періоді диспансерного нагляду через 1 місяць після завершення лікування з приводу загострення ХНХ рівень СМ знизився до ($1,32 \pm 0,09$) г/л, залишаючись в 2,5 рази вище за норму ($P < 0,01$), через 3 місяці - ($1,14 \pm 0,05$) г/л, тобто в 2,2 рази вище за норму ($P < 0,05$), нарешті через 6 місяців після виписки - рівень СМ знизився до ($1,08 \pm 0,06$) г/л, тобто був в 2,6 рази нижче за початковий рівень ($P < 0,01$) і в 2,1 рази вище за норму ($P < 0,05$).

Отже, отримані результати дозволяють вважати, що рівень СМ досить об'єктивно характеризує стадію патологічного процесу у хворих ХНХ і ЦД II типу. Найбільш істотно виражений СМ спостерігався у хворих при поєднанні хронічної біліарної патології та ЦД II типу. Збереження підвищеного рівня СМ в періоді реконвалесценції свідчить про незавершеність патологічного процесу в організмі. У цей період за даними диспансер-

ного наглядно наявність незавершеності загострення ХНХ або навіть мінімальних ознак субкомпенсації ЦД II типу супроводжується збереженням підвищеного рівня СМ, що є надійним лабораторним критерієм недостатньої ефективності проведених лікувально-реабілітаційних заходів.

Таким чином, отримані дані свідчать про доцільність та перспективність застосування у комплексній терапії хворих на ХНХ з наявністю ЦД II типу метаболічно активних препаратів, які здатні знижувати рівень СМ у сироватці крові, що буде сприяти підвищенню ефективності лікування цих пацієнтів.

Висновки

1. У хворих з хронічною патологією ЖМ у вигляді ХНХ відмічається підвищення рівня СМ у сироватці крові, яке максимально виражене у періоді загострення хронічного запального процесу у ЖМ, що свідчить про наявність в таких хворих синдрому ендогенної "метаболічної" інтоксикації (СМІ).

2. У пацієнтів з ЦД II типу також виявлені клініко-лабораторні прояви СМІ, що документується підвищенням рівня СМ у сироватці крові. При цьому найбільш значуще збільшення концентрації СМ у сироватці спостерігається у період загострення хронічного процесу у ЖМ, при наявності фонового ЦД. Дійсно, кратність збільшення вмісту СМ у сироватці крові хворих на ЦД складає 5,4 рази стосовно норми, у хворих на ХНХ у фазі загострення при відсутності фонового ЦД - 4,9 рази, та при наявності коморбідної патології у вигляді ХНХ на тлі ЦД II типу - 6,2 рази відносно нормального значення даного показника. Отже, найбільша інтенсивність СМІ відмічається при сполученій патології ЖМ та ЦД.

3. При проведенні загальноприйнятого лікування та медичної реабілітації обстежених хворих відмічається поступове зменшення вмісту СМ у сироватці крові, причому протягом 6 місяців диспансерного обстеження кратність зниження концентрації СМ у хворих на ЦД II типу складала 2,6 рази, ХНХ при відсутності фонового ЦД - 3,3 рази; у пацієнтів, в яких загострення ХНХ відмічалось на тлі ЦД II типу кратність зниження концентрації СМ у крові за цей період складало 2,8 рази. При цьому на момент завершення диспансерного спосте-

реження у хворих з наявністю коморбідної патології у вигляді ХНХ на тлі ЦД рівень СМ у крові зберігався в середньому в 2,2 рази вище норми ($P < 0,001$), що свідчить про недостатню ефективність загальноприйнятих підходів до лікування хворих з такою сполученою патологією.

4. Виходячи з отриманих нами даних, перспективою подальших досліджень є вивчення ефективності метаболічно активних препаратів, спрямованих на зниження вмісту СМ у крові, та, таким чином, відновлення метаболічного гомеостазу в обстежених хворих зі сполученою патологією у вигляді ХНХ, поєднаного з ЦД II типу.

Література

1. Алексеенко С.А. Гастроэнтерологические аспекты в клинике сахарного диабета 2 типа / С.А. Алексеенко, С.А. Гордиенко, Е.Л. Никонов: сборник научных работ, посвященных памяти Л.И. Геллера "Геллеровские чтения - 2001". - Хабаровск, 2001. - С. 30-36.

2. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных сахарным диабетом / В.М. Фролов, Л.Л. Пинский, Н.А. Пересадин, Х.М. Векслер // Проблемы эндокринологии. - 1991. - Т. 37, №5. - С. 22-24.

3. Балаболкин М.И. Сахарный диабет: возможно ли обуздать его распространение и частоту поздних сосудистых осложнений / М.И. Балаболкин // Терапевтический архив. - 1993. - Т. 65, №10. - С. 4-9.

4. Бикова-Трудессон Н.И. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі цукрового діабету II типу / Н.И. Бикова-Трудессон // Проблемы экологич. та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків. - 2009. - Вип. 1-2 (88-89). - С. 307-312.

5. Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби органів травлення / М.В. Голубчіков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 1. - С. 17-21.

6. Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" / Л.Л. Гро-

- машевская // Лаб. диагностика. - 1997. - №1. - С.11-16.
7. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лаб. диагностика. - 2006. - №1 (35). - С. 3-13.
8. Касанчук А.В. Сахарный диабет / А.В. Касанчук. - М.: Медицина, 1998. - 194 с.
9. Звягинцева Т.Д. Билиарная дисфункция: диагностика и лечение / Т.Д. Звягинцева, С.В. Гриднева // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 5 (43). - С. 93 - 99.
10. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
11. Мурадова Л.Н. Сахарный диабет - проблемы и решения / Л.Н. Мурадова. - М.: Эксмо, 2008. - 264 с.
12. Николайчик В.В. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский // Лаб. диагностика. - 1991. - №10. - С. 13-18.
13. Полунина Т.Е. Хронический холецистит / Т.Е. Полунина, Е.В. Полунина // Лечащий врач. - 2004. - № 4. - С.40-44.
14. Скворцов В.В. Актуальные вопросы терапии хронического некалькулезного холецистита [Электронный ресурс] / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко // Лечащий врач. - 2009. - Режим доступа до журнала: Лечащий врач#2009.htm.
15. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: метод. рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та ін.]. - Київ, 1999. - 56 с.
16. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: методич. рекомендации / под. ред. Е.Ф. Чернушенко. - Киев: МЗ Украины, 1988. - 23 с.
17. Фирсов Л.Ф. Холецистит - симптомы и лечение [Электронный ресурс] / Коллектив авторов. - Режим доступа: www.MedicineLib.ru
18. Anastasios R. Helicobacter pylory infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings // Eur. J. Int. Med. - 2002. - V. 13 (6). - P. 376-379.
19. Effect of gallbladder mucin of the crystallization of

- cholesterol in bile / M. Wilhelmi, C. Jungst, M. Mock [e.a.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2004. - V. 16. - P. 1301 - 1307.
20. Johnston D.E. Pathogenesis and treatment of chronic diseases of gallbladder / D.E. Johnston, M.M. Kaplan // N. Engl. J. Med. - 1993. - V. 328, № 6. - P. 412 - 418.
21. King H. Global burden of diabetes, 200-2025. Prevalence, numerical estimates and projection / H. King, R.E. Aubert, W.H. Herman // Diabetes Care. 2000. - №24. - P. 1414-1431.

Резюме

Бикова-Трудссон Н.І. Патогенетична значущість синдрому "метаболической интоксикации" у хворих на хронічний некалькулезний холецистит, сполучений з цукровим діабетом II типу.

У хворих на хронічний некалькулезний холецистит на тлі цукрового діабету II типу має місце наявність синдрому "метаболической интоксикации", що лабораторно підтверджується збільшенням рівня "середніх молекул" (СМ) у крові. Найбільш значне підвищення рівня СМ спостерігається у період загострення хронічного процесу, а також при наявності коморбідної патології.

Ключові слова: хронічний некалькулезний холецистит, цукровий діабет, синдром "метаболической интоксикации".

Резюме

Быкова-Трудссон Н.И. Патогенетическая значимость синдрома "метаболической интоксикации" у больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с сахарным диабетом II типа.

У больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне сахарного диабета II типа наблюдается наличие синдрома "метаболической интоксикации", которое лабораторно подтверждается увеличением уровня "средних молекул" (СМ) в крови. Наиболее значительное повышение уровня СМ наблюдается в период обострения хронического процесса, а также при наличии коморбидной патологии.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, сахарный диабет, синдром "метаболической интоксикации".

Summary

Bykova-Troedsson N.I. Nosotropic importance of "metabolic intoxication" syndrome for patients with chronic uncalculous cholecystitis, combined with diabetes mellitus, Type II.

For patients with chronic uncalculous cholecystitis, combined with diabetes mellitus Type II there is a presence of syndrome of "metabolic" intoxication which is laboratory confirmed the increase of level of "average molecules" (AM) in blood. The most considerable increase of level of AM is observed in the period of intensifying of chronic process, and also at presence of comorbide pathology.

Key words: chronic uncalculous cholecystitis, diabetes mellitus, "metabolic" intoxication syndrome.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Бурмак