

DOI: 10.26693/jmbs06.01.138

УДК 616.366-002-078-085:616.379-008.64

Тимошенко Г. Ю.

## ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ СИМПТОМІВ Й ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БЕЗКАМ'ЯНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ

Харківський національний медичний університет, Україна

tymoshenko07@gmail.com

Актуальною проблемою сучасної медичної науки та практики є стрімке зростання поширеності коморбідної патології серед населення усього світу. Серед нозологічних форм, які доволі часто поєднуються між собою, виділяють хвороби серцево-судинної системи, травного тракту та ендокринні захворювання, а саме цукровий діабет 2 типу. Захворювання жовчовивідних шляхів, у вигляді хронічного безкам'яного холецистита, зустрічається у хворих на цукровий діабет 2 типу частіше, ніж при його відсутності. Не викликає сумнівів, що поєднання захворювань жовчного міхура та цукрового діабету 2 типу значно впливає на перебіг та прогноз обох захворювань, а розвиток ускладнень є однією з найголовніших причин інвалідизації та смертності хворих. У зв'язку з цим, пріоритетними напрямками охорони здоров'я є пошук профілактичних заходів щодо усунення розвитку захворювань, їх ускладнень та корекція терапевтичних схем.

Метою дослідження була оцінка ефективності комплексної терапії з залученням препаратів урсодезоксіхолової кислоти та альфа-ліпоевої кислоти у хворих з поєднаним перебігом хронічного безкам'яного холециститу та цукрового діабету 2 типу на основі вивчення динаміки клінічних симптомів й вмісту жовчних кислот сироватки крові, а також параметрів холецистосонаграфії (в оглядовому й динамічному варіантах).

В ході дослідження було обстежено 62 хворих з поєднаним перебігом хронічного безкам'яного холециститу та цукрового діабету 2 типу. Вік хворих коливався в межах 44 до 75 років. Тривалість цукрового діабету 2 типу була від 1 до 19 років. Група була репрезентативна за віком та кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі. Усім хворим при надходженні до стаціонару проведено ретельне обстеження з використанням загальноприйнятих клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

До складу комплексного лікування увійшли цукрознижуючі препарати, лікувальне харчування, призначення спазмолітичної та антибактеріальної терапії (за показаннями), препарат урсодезоксіхолової кислоти у дозі 15 мг/кг/добу 4 тижні, а також

препарат альфа-ліпоевої кислоти 600 од в/в крапельно 10 днів з наступним пероральним прийомом протягом 12 тижнів. З метою оцінки ефективності терапії оцінено клінічні симптоми, сироватковий рівень жовчних кислот, показники оглядової й динамічної холецистосонаграфії через 3 місяці в динаміці лікування.

Проведене дослідження показало, що залучення до складу комплексної терапії препаратів урсодезоксіхолової кислоти та альфа-ліпоевої кислоти супроводжувалось позитивними ефектами за рахунок покращення скорочувальної здатності жовчного міхура, зниженням вмісту жовчних кислот сироватки, що забезпечувало покращення моторно-евакуаторної й холесекреторної функцій жовчного міхура і клінічного стану хворих шляхом усунення абдомінально-больового та зменшення відсотку хворих на хронічного безкам'яного холециститу та цукрового діабету 2 типу з проявами диспептичного, нейро-вегетативного й астеничного синдромів.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, жовчні кислоти, хронічний безкам'яний холецистит, холецистосонаграфія, урсодезоксіхолова кислота, альфа-ліпоева кислота.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом теми НДР кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології «Особливості формування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології та шляхи їх корекції», № держ. реєстрації 0115U000993.

**Вступ.** Актуальною проблемою сучасної медичної науки та практики є стрімке зростання поширеності коморбідної патології серед населення усього світу. Патологія біліарного тракту займає одне з центральних місць в сучасній гастроентерології у зв'язку з широким розповсюдженням як функціональних, так і органічних захворювань жовчного міхура (ЖМ) та жовчних шляхів.

Захворювання жовчовивідних шляхів, а саме хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ), зустрічається у хворих на цукровому діабеті (ЦД) 2 типу частіше, ніж при його відсутності [1]. Говорячи про

ЦД 2 типу, треба пам'ятати про його підступність, яка обумовлена розвитком великої кількості гострих та хронічних ускладнень. На самому початку маніфестації захворювання, коли ЦД 2 типу діагностується вперше, біля 40% пацієнтів мають ті чи інші ускладнення [2]. Одними з частих хронічних ускладнень ЦД 2 типу є формування діабетичної полінейропатії та ураження судин різного калібру – мікро- та макроангіопатії.

Важливим фактором високого ризику розвитку хронічного холециститу при ЦД 2 типу є наявність автономної діабетичної нейропатії [1, 3]. В результаті порушень вегетативної регуляції знижується рухова активність жовчовивідних шляхів, що призводить до застою жовчі, холелітіазу, проникненню в ЖМ мікроорганізмів, які провокують розвиток холециститу, сприяє формуванню запального процесу і подальшому розвитку дистрофічних змін стінки міхура. Це призводить до більшого зниження його скоротливої здібності аж до атонії, на фоні якої ризик формування конкрементів суттєво зростає [4, 5]. Також у патогенезі ураження ЖМ у хворих на ЦД значна роль належить діабетичній ангіопатії дрібних судин зі зменшенням їх просвіту [6].

Не викликає сумнівів, що поєднання захворювань ЖМ та ЦД 2 типу значно впливає на перебіг та прогноз обох захворювань, а розвиток ускладнень є однією з найголовніших причин інвалідизації та смертності хворих [7].

У зв'язку з цим, пріоритетними напрямками охорони здоров'я є пошук профілактичних заходів щодо усунення розвитку захворювань та їх ускладнень. Важливе місце належить медикаментозній профілактиці.

Патогенетично обґрунтованим є призначення хворим препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) – третичної жовчної кислоти (ЖК), яка утворюється під дією бактеріальних ферментів з 7-кето-літохолевої кислоти, яка потрапляє в печінку з тонкої кишки [8]. Вона володіє найменшою ліпофільністю та найбільшою гідрофільністю. В загальному циркулюючому пулі ЖК на УДХК доводиться 1-3% [9].

Відомо, що тривалий пероральний прийом УДХК у дозі 10-15 мг/кг/добу призводить до зростання її вмісту в пулі ЖК до 40-90% та зниженню концентрації ендогенних ЖК [9, 10], зростає вміст УДХК в печінковій тканині (до 30%); при цьому знижується концентрація ендогенних ЖК в плазмі крові, переважно за рахунок холевої кислоти, та підвищується загальна концентрація ЖК за рахунок УДХК (до 60%) [11]. Таким чином, УДХК є конкурентним інгібітором основних ЖК на всіх рівнях їх фізіологічної дії: молекулярному, клітковому, тканинному та системному.

Механізми дії УДХК різноманітні та широко відомі. До найбільш вивчених відносяться: холеретичний, цитопротекторний, імуномодулюючий, антиапоптичний, гіпохолестеринемічний та літолітичний механізми [12, 13].

Знання ролі активації оксидативного стресу в патогенезі макро- та мікросудинної патології, нейропатії, яке доведено численними експериментальними та клінічними дослідженнями, визначає необхідність пошуку ефективних засобів, які володіють антиоксидантною активністю [14]. Альфа-ліпоева кислота (АЛК) — природний коензим мітохондріального мультиензимного комплексу, який каталізує окисне декарбоксілювання  $\alpha$ -кетокислот, таких як піруват і  $\alpha$ -кетоглюторат. Основний механізм дії АЛК полягає в антиоксидантному впливі, доведеному в численних дослідженнях. Антиоксидантний ефект АЛК включає пряму дію на вільні радикали, хелатоутворюючі іони металів (заліза і міді); підвищує вміст в цитоплазмі глутатіона і вітаміну С, що визначає можливість широкого і патогенетично обґрунтованого використання препаратів АЛК при лікуванні ЦД та його ускладнень [14, 15, 16].

**Мета дослідження** – оцінити ефективність комплексної терапії з залученням УДХК та АЛК у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу на основі вивчення динаміки клінічних симптомів й вмісту ЖК сироватки крові, а також параметрів холецистосонаграфії (в оглядовому й динамічному варіантах).

**Матеріал та методи дослідження.** У дослідження були включені 62 хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу, які знаходились на лікуванні в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», що є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології. Вік хворих коливався в межах 44 до 75 років. Тривалість ЦД 2 типу була від 1 до 19 років. Група була репрезентативна за віком та кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі. Усім хворим при надходженні до стаціонару проведено ретельне обстеження з використанням загальноприйнятих клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС №609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., №944 від 14.12.2009 р., №616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні; при підписанні були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз «Хронічний холецистит» підтверджували при оцінці клініко-анамнестичних та інструментальних даних з урахуванням критеріїв, представлених у клінічному «Протоколі надання медичної допомоги хворим на хронічний холецистит» (наказ МОЗ України №271 від 13.06.2005 р.). З урахуванням класифікації щодо порушень глікемії (ВООЗ, 1999 р.), а також згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р.) встановлювали діагноз ЦД 2 типу. Верифікація діагнозу ЦД 2 типу ґрунтувалась на визначенні показників вуглеводного обміну: визначення показників короткострокового та довгострокового вуглеводних балансів – глікемічний профіль та глікозильований гемоглобін.

З метою вивчення змін моторно-евакуаторної й холесекреторної функції біліарної системи проводили двоетапне ультразвукове дослідження – холецистосонографію. На першому етапі визначали візуальні особливості жовчного міхура та його вмісту, на другому - динамічні зміни з визначенням параметрів жовчного міхура через інтервали часу (15, 30, 45, 60 хвилин) після сніданку Бойдена (2 сирих жовтка). Для визначення вмісту ЖК у сироватці крові використовували набір реактивів фірми «Dialab» (Австрія).

Хворі отримували лікування згідно протоколу №271 від 13.06.2005 р. До складу комплексного лікування увійшли цукрознижуючі препарати, лікувальне харчування, призначення спазмолітичної та антибактеріальної терапії (за показаннями), препарат УДХК у дозі 15 мг/кг/добу 4 тижні, а також препарат АЛК 600 од в/в крапельно 10 днів з наступним пероральним прийомом протягом 12 тижнів. З метою оцінки ефективності терапії оцінено клінічні симптоми, сироватковий рівень ЖК, показники оглядової й динамічної холецистосонографії через 3 місяці в динаміці лікування.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу на 1-шу добу госпіталізації було виявлено абдомінально-больовий синдром (у 72,6%), диспептичний синдром (у 85,5%). Крім того, у 80,6% було діагностовано нейро-вегетативний синдром, а астенічний синдром мали 100% хворих (табл. 1).

Під впливом терапії відзначалась позитивна динаміка щодо зниження відсотку хворих з проявами диспептичного (до 8,06%), нейро-вегетативного (до 4,8%) й астенічного синдромів (до 30,6%), а також усунення проявів абдомінально-больового синдрому у 100% хворих.

Проведене дослідження показало, що застосування комплексного лікування супроводжува-

**Таблиця 1** – Розповсюдженість клінічних синдромів у хворих на ХБХ та ЦД 2 типу та їх динаміка на тлі лікування

| Клінічний синдром          | Хворі з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу<br>n=62/100% (абс. число/ %) |              |
|----------------------------|---|--------------|
|                            | Абдомінально-больовий синдром   | До лікування |
| Після лікування            |   | 0            |
| p                          |   | <0,05        |
| Диспептичний синдром       | До лікування  | 53/ 85,5%    |
|                            | Після лікування   | 5/ 8,06%     |
|                            | p   | <0,05        |
| Нейро-вегетативний синдром | До лікування  | 50/ 80,6%    |
|                            | Після лікування   | 3/ 4,8%      |
|                            | p   | <0,05        |
| Астенічний синдром         | До лікування  | 62/ 100%     |
|                            | Після лікування   | 19/ 30,6%    |
|                            | p   | <0,05        |

лось зникненням клінічної симптоматики у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу протягом 7-10 днів від початку лікування (табл. 2).

**Таблиця 2** – Терміни зникнення клінічного синдрому у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу на тлі комплексної терапії (M±m).

| Показник                                   | Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу<br>n=62 |                      |                    |                            |
|--|-----------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------------|
|  | абдомінально-больовий синдром     | диспептичний синдром | астенічний синдром | нейро-вегетативний синдром |
| Термін зникнення клінічного синдрому, доба | 7,12±<br>±0,26                    | 10,14±<br>±0,25      | 8,57±<br>±0,29     | 8,29±<br>±0,18             |

Вивчення динаміки показників оглядової холецистосонографії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу на тлі лікування визначило достовірні зміни (табл. 3).

Знайдено двократне зниження відсотку хворих з циліндричною формою ЖМ, збільшення відсотку хворих з овальною формою ЖМ та появою когорти хворих з грушоподібною формою ЖМ (17,7%), що складає майже п'яту частину всіх хворих на ХБХ та ЦД 2 типу, залучених у дослідження. Крім того, з 85% до 9,7% знизилась кількість хворих з деформацією контуру ЖМ, а також з наявністю септальної перетинки (з 88,7% до 19,4%). Спостерігається значне зниження відсотку хворих з потовщенням стінок ЖМ до 22,6%, тоді як на початку лікування подібні зміни було знайдено у 100% хворих на ХБХ та ЦД 2 типу. Відбулась позитивна динаміка з

**Таблиця 3** – Динаміка показників оглядової холецистосонаграфії під впливом комплексної терапії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу.

| Показник                                | Хворі з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу<br>n=62/100% (абс. число/%) |                 |
|---|--|-----------------|
|   | До лікування   | Після лікування |
| Форма ЖМ                                |  |                 |
| грушоподібна                            | До лікування   | -               |
|   | Після лікування  | 11/ 17,7%       |
|   | p  | <0,05           |
| овальна                                 | До лікування   | 12/ 19,4%       |
|   | Після лікування  | 29/46,8%        |
|   | p  | <0,05           |
| циліндрична                             | До лікування   | 50/ 80,6%       |
|   | Після лікування  | 22/ 35,5%       |
|   | p  | <0,05           |
| Деформація контуру                      | До лікування   | 53/85%          |
|   | Після лікування  | 6/ 9,7%         |
|   | p  | <0,05           |
| Септальні перетинки                     | До лікування   | 55/ 88,7%       |
|   | Після лікування  | 12/ 19,4%       |
|   | p  | <0,05           |
| Потовщення стінок ЖМ >2 мм              | До лікування   | 62/ 100%        |
|   | Після лікування  | 14/ 22,6%       |
|   | p  | <0,05           |
| Вміст ЖМ                                |  |                 |
| гомогенний                              | До лікування   | 12/19,4%        |
|   | Після лікування  | 45/ 72,6%       |
|   | p  | <0,05           |
| негомогенний                            | До лікування   | 45/ 72,6%       |
|   | Після лікування  | 17/ 27,4%       |
|   | p  | <0,05           |
| сладж-феномен                           | До лікування   | 24/38,7%        |
|   | Після лікування  | -               |
|   | p  | <0,05           |
| Позитивний ультразвуковий симптом Мерфі | До лікування   | 48/ 77,4%       |
|   | Після лікування  | -               |
|   | p  | <0,05           |

боку змін вмісту ЖМ: достовірно знизився відсоток хворих, що мали негомогенний вміст ЖМ, зникли випадки наявного сладж-феномену разом зі збільшенням відсотку хворих з гомогенним вмістом ЖМ, який виявлено майже у  $\frac{3}{4}$  хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу на тлі комплексного лікування. Відмічено усунення позитивного ультразвукового симптому Мерфі у всіх хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу після лікування.

Оцінено зміни параметрів динамічної холецистосонаграфії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу під впливом терапії (табл. 4).

Під впливом комплексної терапії істотно скоротився час латентного періоду та зростали коефіцієнти випорожнення на 15, 30, 45 й 60 хвилинах

**Таблиця 4** - Динаміка показників динамічної холецистосонаграфії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу під впливом терапії

| Показник, одиниця вимірювання   | Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу<br>n = 62 |                                      |
|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
|                                 | До лікування                        | Після лікування                      |
| Час латентного періоду, хвилини | 29,7±0,4                            | 14,7±0,4<br>p <sub>1та2</sub> <0,05  |
| Об'єм ЖМ початковий (V0), см3   | 82,6±1,3                            | 51,7±1,03<br>p <sub>1та2</sub> <0,05 |
| Коефіцієнт випорожнення ЖМ      |                                     |                                      |
| на 15 хв (%)                    | 0                                   | 2,6±0,4<br>p <sub>1та2</sub> <0,05   |
| на 30 хв (%)                    | 2,4±0,8                             | 7,9±0,3<br>p <sub>1та2</sub> <0,05   |
| на 45 хв (%)                    | 8,5±0,3                             | 15,7±0,7<br>p <sub>1та2</sub> <0,05  |
| на 60 хв (%)                    | 18,1±0,2                            | 35,2±0,5<br>p <sub>1та2</sub> <0,05  |
| Об'єм ЖМ кінцевий, см3          | 67,1±0,7                            | 23,8±1,1<br>p <sub>1та2</sub> <0,05  |
| Індекс скорочення V max/ V min  | 1,22±0,2                            | 2,8±0,4<br>p <sub>1та2</sub> <0,05   |

(p<0,05). Крім того, знайдено зменшення початкового й кінцевого об'ємів ЖМ на тлі лікування у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу (p<0,05). Індекс скорочення ЖМ під впливом лікування у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу достовірно зростав (p<0,05).

У таблиці 5 представлено дані щодо динаміки ЖК сироватки крові під впливом терапії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу.

**Таблиця 5** - Вміст ЖК сироватки крові у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу під впливом терапії (M±m)

| Показник    | Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу<br>n=62 |                                      |
|-------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
|             | До лікування                      | Після лікування                      |
| ЖК, ммоль/л | 2,57±0,12                         | 0,68±0,09<br>p <sub>1та2</sub> <0,05 |

Знайдено достовірне зниження вмісту ЖК сироватки крові у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу на тлі лікування з використанням комбінації препаратів УДХК та АЛК.

Проведене дослідження показало, що комплексна схема лікування хворих на ХБХ та ЦД 2 типу з використанням препаратів УДХК та АЛК спричиняла позитивні зміни. Зниження відсотку

хворих з циліндричною формою ЖМ разом зі зростанням відсотку випадків овальної форми ЖМ, поява майже 1/5 частини всіх випадків з грушоподібною формою, а також зниження початкового й кінцевого об'ємів ЖМ свідчить про покращення пружності ЖМ. Зниження тривалості латентного періода і збільшення коефіцієнтів випорожнення ЖМ розглядається як зменшення проявів холецистопарезу та покращення кінезу ЖМ, а істотне зниження відсотку випадків деформації контуру ЖМ та наявності септальної перетинки є ознаками усунення запалення в ділянці ЖМ.

Отримані зміни під впливом лікування пов'язані з тим, що збагачення жовчі УДХК призводять до змін жовчі у бік зростання її гідрофільності, покращує секреторну функцію гепатобілярної системи, запобігає холестазу й володіє антизапальними ефектами [8, 12, 13, 17].

З іншого боку, позитивна динаміка з боку параметрів відповідальних за моторно-евакуаторну

функцію ЖМ обумовлена ефектами АЛК щодо усунення виразності діабетичної полінейропатії [15, 16, 18].

**Висновки.** Залучення до складу комплексної терапії препаратів УДХК та АЛК супроводжувалось позитивними ефектами за рахунок покращення скорочувальної здатності ЖМ, зниженням вмісту ЖК сироватки, що забезпечувало покращення моторно-евакуаторної й холесекреторної функцій ЖМ і клінічного стану хворих шляхом усунення абдомінально-больового та зменшення відсотку хворих на ХБХ та ЦД 2 типу з проявами диспептичного, нейро-вегетативного й астеничного синдромів.

**Перспективи подальшого дослідження.** Отримані дані визначили, що додавання до комплексної терапії препаратів УДХК та АЛК покращує клінічний стан хворих та впливає на функціональний стан білярної системи. В подальшому результати дослідження можуть бути використані лікарями в клінічній практиці.

### References

1. Chhabra A, Grover S, Vill A, Singh AP. Gallbladder disease in type-2 Diabetes mellitus patients. *IJMDS*. 2013; 2(1): 7-15.
2. Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, et al. Klinicheskie rekomendatsii «Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bolnym sakharnym diabetom» (6-y vypusk) [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6th edition)]. *Diabetes mellitus*. 2013; 16(1S): 1-120 [Russian]
3. Wang W, Li N. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis. *Saudi Med J*. 2014; 35(9): 1005-1012.
4. Loranskaya ID, Kukushkin ML, Panina NA. Biliarnye disfunktsii i ikh profilaktika [Biliary dysfunctions and their prevention]. *Ekspert i klin gastroenterol*. 2011; 5: 48-52. [Russian]
5. Radchenko VG, Shabrov AV, Zinoveva EN, Sitkin SI. *Zabolevaniya pecheni i zhelchevyvodyashchikh putei: rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of the liver and biliary tract: a guide for doctors]. SPb: Spetslit; 2011. 526 s. [Russian]
6. Bajwa N, Bajwa R, Ghumman A, Agrawal RM. The gallstone story: Pathogenesis and epidemiology. *Pract Gastroenterol*. 2010; 34(9): 11-23.
7. Timoshenko GYu. Vikovi osoblivosti dinamiki vmistu faktoru rostu fibroblastiv 19 v sirovatsi krovi u khvorikh na tsukroviiy diabet 2 tipu ta biliarnu patologiyu [Age-specific features of the dynamics of fibroblast growth factor 19 content in patients with type 2 diabetes and biliary pathology]. *Visnik problem biologiyi i meditsini*. 2020; 1(155): 204-207. [Ukrainian]
8. Troisi G, Crisciotti F, Gianturco V, D'Ottavio E, Lo Iacono C, Formosa V, et al. The treatment with urso- deoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. *Clin Ter*. 2013; 164(3): 203-207. doi: 10.7417/CT.2013.1550
9. Makhov VM, Ugryumova LN, Balakhonov AA, Mamiyeva ZA. Ursodezoksikholevaya kislota: vzglyad terapevta [Ursodeoxycholic acid: a therapist's view]. *Med sovet*. 2017; 5: 112-116. [Russian]
10. Banerjee B, Shaheen NJ, Martinez JA, Hsu CH, Trowers E, Gibson BA, et al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016; 9(7): 528–533. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0276
11. Fujita K, Iguchi Y, Une M, Watanabe S. Ursodeoxycholic Acid Suppresses Lipogenesis in Mouse Liver: Possible Role of the Decrease in  $\beta$ -Muricholic Acid, a Farnesoid X Receptor Antagonist. *Lipids*. 2017; 52(4): 335–344.
12. Zhuravlova LV, Krivonosova OM. Primenenie ursodezoksikholevoy kisloty v kompleksnoy terapii metabolicheskogo sindroma [The use of ursodeoxycholic acid in the complex therapy of metabolic syndrome]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014; 4(78): 90-96. [Russian]
13. Anokhina GA, Kharchenko VV, Opanasyuk ND, Lopukh IYa, Yakubovskaya IO. Nekotorye aspekty primeneniya preparatov ursodezoksikholevoy kisloty v sochetanii s ekstraktami rasteniy v lechenii zabolevaniy gepatobiliarnoy

- sistemy [Some aspects of the use of ursodeoxycholic acid preparations in combination with plant extracts in the treatment of diseases of the hepatobiliary system]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014; 1(75): 49-54. [Russian]
14. Mokhort TV. Alfa-lipoevaya kislota: polifaktornoe vliyanie i obosnovanie vozmozhnostei ispolzovaniya pri sakharnom diabete [Alpha lipoic acid: a polyfactorial effect and justification for its use in diabetes mellitus]. *Problemi endokrinnoi patologii*. 2017; 3: 55-63. [Russian]
  15. Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, Gallagher K, Feldman EL. Inflammation as a therapeutic target for diabetic neuropathies. *Curr Diab Rep*. 2016; 16(3): 29. doi: 10.1007/s11892-016-0727-5
  16. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic Acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud*. 2009 Winter; 6(4): 230-6. doi: 10.1900/RDS.2009.6.230
  17. Festi D, Montagnani M, Azzaroli F, Lodato F, Mazzella G, Roda A, et al. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases. *Curr Clin Pharmacol*. 2007; 2(2): 155-177. doi: 10.2174/157488407780598171
  18. Zhuravlova LV, Krivonosova OM. *Aktualni pidkhody do likuvannya khvorykh na tsukrovyyi diabet: navchalnyi posibnyk* [Relevant go to add ailments to diabetics: a newcomer]. K: Medkniga; 2019. 123 s. [Ukrainian]

УДК 616.366-002-078-085:616.379-008.64

### **ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**

**Тимошенко Г. Ю.**

**Резюме.** Актуальной проблемой современной медицинской науки и практики является стремительный рост распространенности коморбидной патологии среди населения всего мира. Среди нозологических форм, которые довольно часто сочетаются между собой, выделяют болезни сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта и эндокринные заболевания, а именно сахарный диабет 2 типа. Заболевания желчевыводящих путей, в виде хронического бескаменного холецистита, встречается у больных сахарным диабетом 2 типа чаще, чем при его отсутствии. Не вызывает сомнений, что сочетание заболеваний желчного пузыря и сахарного диабета 2 типа значительно влияет на течение и прогноз обоих заболеваний, а развитие осложнений является одной из главных причин инвалидизации и смертности больных. В связи с этим, приоритетными направлениями охраны здоровья является поиск профилактических мероприятий по устранению развития заболеваний, их осложнений и коррекция терапевтических схем.

Целью исследования была оценка эффективности комплексной терапии с добавлением препаратов урсодезоксихолевой кислоты и альфа-липоевой кислоты у больных с сочетанным течением хронического бескаменного холецистита и сахарного диабета 2 типа на основе изучения динамики клинических симптомов и содержания желчных кислот сыворотки крови, а также параметров холецистосонаграфии (в обзорном и динамическом вариантах).

В ходе исследования было обследовано 62 больных с сочетанным течением хронического бескаменного холецистита и сахарного диабета 2 типа. Возраст больных колебался в пределах 44 до 75 лет. Длительность сахарного диабета 2 типа была от 1 до 19 лет. Группа была репрезентативна по возрасту и количеству пробандов мужского и женского пола. Всем больным при поступлении в стационар проведено тщательное обследование с использованием общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

В состав комплексного лечения вошли сахароснижающие препараты, лечебное питание, назначение спазмолитической и антибактериальной терапии (по показаниям), препараты урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15 мг/кг/сут 4 недели, а также препараты альфа-липоевой кислоты 600 ед в/в капельно 10 дней с последующим пероральным приемом в течение 12 недель. С целью оценки эффективности терапии оценены клинические симптомы, сывороточный уровень желчных кислот, показатели обзорной и динамической холецистосонаграфии через 3 месяца в динамике лечения.

Проведенное исследование показало, что добавление в состав комплексной терапии препаратов урсодезоксихолевой кислоты и альфа-липоевой кислоты сопровождалось положительными эффектами за счет улучшения сократительной способности желчного пузыря, снижением содержания желчных кислот сыворотки, обеспечивало улучшение моторной и холесекреторной функций желчного пузыря и клинического состояния больных путем устранения абдоминально- болевого и уменьшение процента больных хроническим бескаменным холециститом и сахарным диабетом 2 типа с проявлениями диспептического, нейро-вегетативного и астенического синдромов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, желчные кислоты, хронический бескаменный холецистит, холецистосонаграфия, урсодезоксихолева кислота, альфа-липоевая кислота.

UDC 616.366-002-078-085:616.379-008.64

**Dynamics of Clinical Symptoms and Functional State of the Biliary System in Patients with Chronic Acalculous Cholecystitis on the background of Type 2 Diabetes Mellitus under the Influence of Complex Therapy****Tymoshenko Galyna**

**Abstract.** The urgent problem of modern medical science and practice is the rapid increase of comorbid pathology spreading among the population of the whole world. Among the nosological forms, which are quite often combined with each other, there are cardiovascular system, digestive tract and endocrine diseases, namely type 2 diabetes mellitus. Diseases of the biliary tract, in the form of chronic acalculous cholecystitis, occur in patients with type 2 diabetes more often than in its absence. There is no doubt that the combination of diseases of the gallbladder and type 2 diabetes significantly affects the course and prognosis of both diseases, and the development of complications is one of the main causes of disability and mortality in patients. In this regard, the priority areas of health protection are the search for preventive measures to eliminate the development of diseases, their complications and the amendment of therapeutic patterns.

*The purpose of the study* was to evaluate the efficacy of complex therapy with the addition of ursodeoxycholic acid and alpha-lipoic acid in patients with concomitant chronic acalculous cholecystitis and type 2 diabetes on the basis of studying the dynamics of clinical symptoms and the content of bile acids in blood serum, as well as parameters of cholecystosonography (in overview and dynamic versions).

*Material and methods.* In the course of the study, 62 patients with the combined course of chronic hepatitis and diabetes mellitus were examined. The age of the patients ranged from 44 to 75 years old. The duration of type 2 diabetes was from 1 to 19 years. The group was representative in terms of age and number of male and female probands. Upon admission to the hospital, all patients underwent a thorough examination using generally accepted clinical, laboratory and instrumental studies.

*Results and discussion.* The complex treatment included hypoglycemic drugs, medical nutrition, prescription of antispasmodic and antibacterial therapy, ursodeoxycholic acid drugs at a dose of 15 mg / kg / day for 4 weeks, as well as preparations of alpha-lipoic acid 600 I / V drip for 10 days, followed by oral administration in within 12 weeks. In order to assess the effectiveness of therapy, clinical symptoms, serum levels of fatty acids, indicators of survey and dynamic cholecystosonography were evaluated after 3 months in the dynamics of treatment.

*Conclusion.* The study showed that the addition of ursodeoxycholic acid and alpha-lipoic acid to the complex therapy was accompanied by positive effects due to an improvement in the contractility of the gallbladder, a decrease in the serum fatty acid content, improved the motor and cholesecretory functions of the gallbladder and the clinical condition of patients by eliminating abdominal pain and reducing the percentage of patients with chronic acalculous cholecystitis and type 2 diabetes with manifestations of dyspeptic, neuro-vegetative and asthenic syndromes.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, bile acids, chronic acalculous cholecystitis, cholecystosonography, ursodeoxycholic acid, alpha-lipoic acid.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 10.12.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування