

9. Rashid S., Singh N., Gupta S., Rashid S., Nalika N., Sachdev V. et al. Progression of chronic pancreatitis to pancreatic cancer: is there a role of gene mutations as a screening tool? *Pancreas*. 2018. Vol. 47. № 2. P. 227-232.

10. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. P. 1252-1261.

11. Калинин А.В. Хронический панкреатит: недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, нарушения полости пищеварения и заместительная терапия панкреатическими ферментами. Лечащий врач. 2012. № 4. <http://www.lvrach.ru/2012/04/15435401/>

*Kalinin A.V. Khronicheskiy pankreatit: nedostatochnost' vneshnesekretornoy funktsii podzheludochnoy zhelezy, narusheniya polostnogo pishchevareniya i zamestitel'naya terapiya pankreaticheskimi fermentami. Lechashchiy vrach. 2012. № 4. <http://www.lvrach.ru/2012/04/15435401/>*

12. Chebli J.M., Ferrari Junior A.P., Silva M.R. et al. Biliary microcrystals in idiopathic acute pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology. *Arg. Gastroenterol.* 2002. Vol. 37. № 2. P. 93-101.

13. Ильченко А.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы и ее коррекция. Русский медицинский журнал. 2013. № 13. С. 741. [http://rmj.ru/Ilchenko\\_A.A.\\_Vneshnesekretornaya\\_nedostatochnost'\\_podzheludochnoy\\_zhelezy\\_i\\_yeye\\_korreksiya.\\_Russkiy\\_meditsinskiy\\_zhurnal.\\_2013.\\_№\\_13.\\_S.\\_741.\\_http://rmj.ru/](http://rmj.ru/Ilchenko_A.A._Vneshnesekretornaya_nedostatochnost'_podzheludochnoy_zhelezy_i_yeye_korreksiya._Russkiy_meditsinskiy_zhurnal._2013._№_13._S._741._http://rmj.ru/)

14. Еремина Е.Ю., Строкова О.А. Состояние кишечного пищеварения у больных хроническим панкреатитом. Lambert Academic Publishing. 2012. 100 с. *Yeremina Ye.Yu., Strokova O.A. Sostoyaniye kishchnogo pishchevareniya u bol'nykh khronicheskim pankreatitom. Lambertskoye akademicheskoye izdatel'stvo. 2012. 100 s.*



УДК: 616.379-008.64:616.85+616.366-085.234

Код специальности ВАК: 14.01.04

## ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Е.В. Жукова, М.А. Куницына, Е.И. Кашкина, Т.М. Семикина,  
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

*Жукова Елена Викторовна – e-mail: zhukova1981@mail.ru*

Дата поступления  
26.01.2018

**Введение.** Исследование посвящено анализу клинко-диагностических параллелей в динамике формирования диабетической автономной нейропатии и заболеваний желчного пузыря у больных с сахарным диабетом второго типа. **Материал и методы.** Проведено обследование 256 больных с верифицированным диагнозом сахарного диабета второго типа в возрасте 42–67 лет. Дисфункция желчного пузыря была зарегистрирована у 26 пациентов с сахарным диабетом второго типа, бескаменный холецистит – в 82 случаях, у 96 больных обнаруживался калькулезный холецистит и у 52 заболеваний билиарного тракта не наблюдалось. В ходе исследования оценивались тонус вегетативной нервной системы, вегетативное обеспечение деятельности, вегетативная реактивность и лабильность вегетативной нервной системы. **Результаты.** Установлено, что в первые три года после манифестации сахарного диабета второго типа у больных наблюдается преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, повышение ее реактивности на фоне нормальных показателей вегетативного обеспечения деятельности. В период с 3 по 10 год болезни симпатикотония сменяется ваготонией на фоне снижения вегетативного обеспечения деятельности и существенного повышения лабильности вегетативной нервной системы. **Выводы.** В целом, повышение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, снижение вегетативного обеспечения в сочетании с повышением лабильности в значительной мере ассоциировано с уменьшением числа случаев дисфункции желчного пузыря и ростом частоты встречаемости хронических холециститов, как бескаменного, так и калькулезного, что указывает на влияние данных факторов на риск развития различных заболеваний желчного пузыря у больных сахарным диабетом второго типа

**Ключевые слова:** сахарный диабет второго типа, заболевания желчного пузыря, вегетативная нервная система.

**Introduction.** The research is devoted to analysis of clinical and diagnostic parallel trends in diabetic autonomic neuropathy and gallbladder diseases forming in patients suffering from the 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus. **Materials and methods.** 256 patients at the age of 42–67 suffering verified 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus have been examined. Gallbladder dysfunction have been registered in 26 patients suffering the 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus; acalculous cholecystitis – in 82 patients; calculous cholecystitis – in 96 patients; no biliary tract diseases have been observed in 52 patients. During the research, the vegetative tone, vegetative regulation, vegetative reactivity, and vegetative nervous system lability was estimated. **Results.** It has been found out that during the first three years since manifestation of the 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus, predominance of tone of sympathetic part of vegetative nervous system is observed, as well as increase of its reactivity against normal readings of vegetative regulation. From the 3<sup>rd</sup> to the 10<sup>th</sup> years of disease, sympathicotonia becomes replaced by vagotonia against decrease of vegetative regulation and significant increase in vegetative nervous system lability. **Conclusion.** In whole, increase of activity of parasympathetic part of vegetative nervous system, decrease of vegetative regulation combined with increased vegetative nervous system lability is considerably associated with decrease in number of cases of gallbladder dysfunction and increase of incidences of both acalculous and calculous chronic cholecystitis, which denotes influence of the factors above on the risk of developing various gallbladder diseases for patients suffering from 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus.

**Key words:** 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus, gallbladder diseases, vegetative nervous system.

### Введение

В настоящее время повышенный риск развития различных заболеваний билиарной системы у больных сахарным диабетом второго типа (СД2) доказан многочисленными исследованиями [1, 2]. Рассматривая механизм формирования билиарной патологии на фоне СД2, особо следует остановиться на автономной диабетической нейропатии, частота выявления которой в данной категории больных варьирует от 10% до 100%, с учетом используемых методов диагностики [3–7]. В то же время вегетативные нарушения имеют важное значение в генезе билиарной патологии. В частности, повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) приводит к застою желчи, способствует формированию воспалительного процесса и дальнейшему развитию дистрофических изменений стенки пузыря. Это приводит к еще большему понижению его сократительной способности вплоть до атонии, на фоне которой риск формирования конкрементов существенно возрастает. Имеются также данные, что при патологии билиарной системы наблюдается повышенная активность парасимпатического отдела на фоне относительной астенизации симпатического отдела ВНС [8]. Однако, клинико-диагностические параллели формирования различных заболеваний билиарного тракта у больных СД2 и развития автономной диабетической нейропатии в динамике изучены недостаточно и требуют дальнейшего анализа.

**Цель исследования:** изучить клинико-диагностические параллели в динамике формирования автономной диабетической нейропатии и заболеваний желчного пузыря (ЖП) у больных СД2.

### Материал и методы

Исследование выполнено на базе отделений эндокринологии и гастроэнтерологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов). Проведено обследование 256 пациентов с верифицированным диагнозом СД2 в возрасте 42–67 лет (средний возраст  $53,2 \pm 2,7$  лет), в том числе 111 мужчин и 145 женщин. Длительность заболевания СД2 составила в среднем  $8,4 \pm 3,4$  года. Для подтверждения заболеваний желчевыводящей системы использовались клинические и ультразвуковые методы исследования [9, 10]. Дисфункция ЖП была зарегистрирована у 26 больных СД2, что составило 10,2%, хронический бескаменный холецистит – у 32,0% больных (82 человека). В 96 случаях (37,5%) обнаруживалась желчнокаменная болезнь с развитием хронического калькулезного холецистита и у 52 больных СД2 заболеваний билиарного тракта не наблюдалось.

На момент обследования у 72% больных с СД2 отсутствовали целевые показатели углеводного обмена (уровень  $\text{HbA1c}$   $8,4 \pm 0,2\%$ ), целевые показатели углеводного обмена имели 28% обследованных ( $\text{HbA1c}$   $7,1 \pm 0,1\%$ ). 117 (45,7%) пациентов с СД2 находились на комбинированной сахароснижающей терапии (различные комбинации таблетированных сахароснижающих средств с базальным инсулином); 82 (32,0%) пациента находились на терапии таблетированными сахароснижающими средствами, а у 57 (22,3%) пациентов была инсулинотерапия. Вегетативную реактивность оценивали в ходе давления на рефлексогенные зоны: глазосердечный, синокардиальный и со-

лярный рефлекс. Анализ ЧСС осуществляли с помощью комплекса «РЕАКОР» производства НПКФ «Медиком МТД» (г. Таганрог). Для оценки состояния вегетативного обеспечения деятельности применяли ортоклиностатическую пробу. Тонус вегетативной нервной системы оценивали с помощью таблицы А.М. Вейна (2003) [11]. Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета программ Statistica-6.0 (Stat Soft Inc. США). Оценивали среднюю величину (M), стандартную ошибку (m). Достоверность различий анализировали по Стьюденту и принимали значимой при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Анализируя представленные в таблице 1 данные, можно отметить, что в дебюте СД2 вегетативные показатели статистически значимо не отличались от значений в контрольной группе. Активность симпатического отдела ВНС составила  $18,0 \pm 1,0\%$ , парасимпатического –  $17,4 \pm 0,8\%$ , глазосердечный рефлекс –  $3,6 \pm 0,8$  ед, ортостатический индекс лабильности –  $3,2 \pm 0,5$  ед при значениях в группе контроля  $16,3 \pm 0,8\%$ ,  $20,4 \pm 0,9\%$ ,  $3,6 \pm 0,4$  ед и  $2,6 \pm 0,8$  ед соответственно ( $p < 0,05$ ). В ходе увеличения длительности СД2 отмечается четкая тенденция к снижению активности симпатического отдела ВНС и повышению парасимпатического. Однако в первые три года существования СД2 наблюдалась обратная реакция – симпатическая активность возрастала с  $18,6 \pm 1,0\%$  до  $26,1 \pm 1,0\%$ , а парасимпатическая снижалась с  $17,4 \pm 0,8\%$  до  $12,3 \pm 0,6\%$ . Со стороны реактивности ВНС обнаруживалась следующая динамика. В дебюте заболевания выраженность глазосердечного рефлекса составляла  $3,9 \pm 0,8$  ед, через 2–3 года возрастала до  $5,5 \pm 1,1$  ед и при длительности заболевания 10 лет снижалась до  $1,8 \pm 0,6$  ед. Аналогичные изменения регистрировались со стороны синокардиального рефлекса. Соляренный рефлекс практически не зависел от длительности СД2 и составил в среднем  $3,4 \pm 1,2$  ед. Показатели вегетативного обеспечения деятельности изменялись следующим образом. Величина ортостатического ускорения достоверно повышалась в первые 2–5 лет существования СД2 с  $11,6 \pm 0,8$  ед до  $22,4 \pm 0,6$  ед, а затем снижалась до  $10,4 \pm 0,4$  ед после 10 лет болезни. Ортоклиностатическая разница по мере увеличения длительности СД2 снижалась практически пропорционально длительности заболевания в среднем на 4,4% в год.

Наиболее значимые изменения наблюдались со стороны лабильности вегетативной нервной системы. В дебюте СД2 ортостатический индекс лабильности не превышал значения в контрольной группе и составил  $3,2 \pm 0,5$  ед, после четырех лет болезни был равен  $4,8 \pm 0,6$  ед и при стаже заболевания  $>10$  лет возрастал до  $5,1 \pm 0,9$  ед ( $p < 0,05$ ). Клиностатический индекс лабильности возрастал более существенно с  $4,8 \pm 0,6$  ед в дебюте до  $7,1 \pm 0,8$  ед после 10 лет болезни.

Суммируя полученные данные, можно констатировать, что в первые три года наличия СД2 у больных отмечается повышение активности симпатического отдела ВНС и снижение активности парасимпатического. Однако после трех лет болезни отмечается обратная тенденция: симпатическая активность ВНС снижается, а парасимпатическая – возрастает. Аналогичная динамика отмечается со стороны реактивности ВНС. В частности, глазосердечный реф-

лекс в первые три года болезни СД2 возрастает с  $3,6 \pm 0,8$  ед в дебюте до  $5,5 \pm 1,1$  ед через три года, а затем снижается до  $1,8 \pm 0,6$  ед к десятому году наблюдения. Как следует из таблицы 1, у больных СД2 на ранних стадиях болезни вегетативное обеспечение деятельности существенно возрастает, а затем снижается, в то время лабильность вегетативной нервной системы возрастает пропорционально длительности заболевания.

При анализе соотношений между наличием различных заболеваний билиарного тракта у больных СД2 и состоянием ВНС были получены данные, представленные в таблице 2.

Анализ представленных в таблице данных показывает, что для больных СД2 с наличием дисфункции ЖП характерна симпатикотония с высокой реактивностью ВНС на фоне умеренных значений показателя лабильности. Хронический бескаменный холецистит в значительной мере

ассоциирован с симпатикотонией, повышенной реактивностью ВНС и умеренной ее лабильностью. При хроническом калькулезном холецистите наблюдается умеренная ваготония с выраженной лабильностью ВНС при нормальных значениях реактивности. Так, в указанной группе активность парасимпатического отдела ВНС составила  $26,6 \pm 1,3\%$ , глазосердечный рефлекс был равен  $4,4 \pm 0,6$  ед, ортостатический индекс лабильности составил  $9,3 \pm 0,3$  ед, а клиностатический  $7,7 \pm 0,6$  ед ( $p < 0,05$ ).

Суммируя полученные данные о соотношениях в динамике формирования диабетической автономной нейропатии и заболеваний билиарного тракта у больных СД2, их можно отобразить в виде таблицы 3.

Как следует из таблицы, для больных СД2 в первые три года болезни характерна симпатикотония, повышенная реактивность ВНС при значениях вегетативного обеспечения и вегетативной лабильности в пределах нормы. Ука-

**ТАБЛИЦА 1.**
*Динамика показателей автономной нервной системы при увеличении длительности СД2*

Анализируемые показатели	Контрольная группа	Длительность сахарного диабета 2 типа						
		дебют, n=38	1 год, n=29	2–3 года, n=42	4–5 лет, n=40	6–7 лет, n=26	8–9 лет, n=38	>10 лет, n=43
<b>Вегетативный тонус</b>								
- активность симпатического отдела	$16,3 \pm 0,8$	$18,0 \pm 1,0$	$26,3 \pm 0,9^*$	$26,1 \pm 1,0^*$	$20,3 \pm 1,1$	$19,7 \pm 1,6$	$16,4 \pm 0,8$	$16,3 \pm 0,8$
- активность парасимпатического отдела	$20,4 \pm 0,6$	$17,4 \pm 0,8$	$15,2 \pm 0,4$	$12,3 \pm 0,6^*$	$18,9 \pm 0,7$	$22,4 \pm 0,8^*$	$24,4 \pm 0,9^*$	$25,6 \pm 0,9^*$
<b>Вегетативная реактивность</b>								
- глазосердечный рефлекс, ед	$3,8 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,8^*$	$5,5 \pm 1,1^*$	$3,6 \pm 0,9$	$3,0 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,6^*$	$1,8 \pm 0,6^*$
- синокардиальный рефлекс, ед	$3,6 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,6^*$	$5,1 \pm 0,8^*$	$4,3 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,5$
- соляный рефлекс, ед	$3,0 \pm 1,0$	$3,0 \pm 1,0$	$2,2 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,6$	$3,1 \pm 0,4$
<b>Вегетативное обеспечение деятельности</b>								
- ортостатическое ускорение, ед	$12,3 \pm 0,6$	$11,6 \pm 0,8$	$20,6 \pm 0,5$	$22,4 \pm 0,6^*$	$18,9 \pm 0,6^*$	$15,3 \pm 0,8$	$14,3 \pm 1,2$	$10,4 \pm 0,4$
- ортостатический индекс лабильности, ед	$3,4 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,8^*$	$4,8 \pm 0,6^*$	$4,8 \pm 0,8^*$	$5,2 \pm 0,6^*$	$5,1 \pm 0,9^*$
- клиностатическое замедление, ед	$2,6 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,0$	$3,1 \pm 0,7$
- ортостатическая разница, ед	$5,8 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,8^*$	$6,4 \pm 0,4^*$	$5,3 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,4^*$
- клиностатический индекс лабильности, ед	$5,0 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,5^*$	$6,1 \pm 0,4^*$	$6,7 \pm 0,5^*$	$7,1 \pm 0,8^*$

**Примечание:** \* – достоверность различий с дебютом заболевания,  $p < 0,05$ .

**ТАБЛИЦА 2.**
*Показатели вегетативного статуса у больных СД2 при наличии различных заболеваний желчного пузыря*

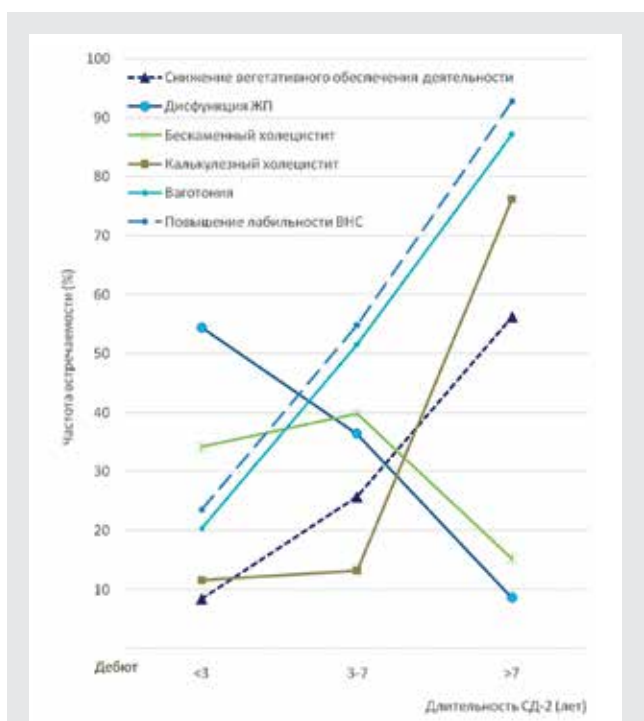
Анализируемые показатели вегетативной нервной системы	Заболевания желчного пузыря			
	Нет (n=52)	Дисфункция желчного пузыря (n=26)	Бескаменный холецистит (n=82)	Калькулезный холецистит (n=96)
<b>Вегетативный тонус</b>				
- активность симпатического отдела ВНС	$18,6 \pm 1,0$	$26,3 \pm 0,9^*$	$28,1 \pm 1,2^*$	$16,8 \pm 2,1$
- активность парасимпатического отдела ВНС (%)	$19,4 \pm 0,8$	$20,8 \pm 1,6$	$21,9 \pm 0,8$	$26,6 \pm 1,3^*$
<b>Вегетативная реактивность</b>				
- глазосердечный рефлекс, ед	$3,6 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,6^*$	$6,1 \pm 0,7^*$	$4,4 \pm 0,6$
- синокардиальный рефлекс, ед	$3,4 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,8^*$	$5,8 \pm 0,4^*$	$3,9 \pm 0,8$
- соляный рефлекс, ед	$3,1 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,6^*$	$4,9 \pm 1,3^*$	$3,4 \pm 0,6$
<b>Вегетативное обеспечение деятельности</b>				
- ортостатическое ускорение, ед	$13,6 \pm 1,4$	$28,9 \pm 0,6^*$	$24,2 \pm 0,8^*$	$16,3 \pm 0,7$
- ортостатический индекс лабильности, ед	$3,6 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,8$	$9,3 \pm 0,3^*$
- клиностатическое замедление, ед	$2,8 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,8$	$3,8 \pm 1,6^*$	$3,6 \pm 0,9$
- ортостатическая разница, ед	$5,4 \pm 0,6$	$4,1 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,6^*$
- клиностатический индекс лабильности, ед	$4,9 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,8^*$	$7,7 \pm 0,6^*$

**Примечание:** \* – достоверность различий с первой группой,  $p < 0,05$ .

**ТАБЛИЦА 3.**  
Соотношение вегетативного статуса больных СД2 с учетом длительности заболевания с наличием различной билиарной патологии

Анализируемые показатели вегетативной нервной системы	Заболевания желче-водящей системы			Длительность СД2 (лет)		
	Дисфункция желчевыводящих путей	Бескаменный холецистит	Калькулезный холецистит	< 3	от 3 до 7	> 7
Ваготония		+	+		+	+
Симпатикотония	+			+		
Эйтония						
<b>Вегетативная реактивность</b>						
- в пределах нормы		+			+	
- снижена			+			+
- повышена	+			+		
<b>Вегетативное обеспечение деятельности</b>						
- в пределах нормы	+			+	+	
- снижена			+			+
- повышена						
<b>Вегетативная лабильность</b>						
- в пределах нормы;	+			+	+	
- снижена						
- повышена			+			+

**Примечание:** \* – знак + указывает на наличие данного признака с достоверностью  $p < 0,05$ .



**РИС.**  
Соотношение частоты встречаемости заболеваний желчного пузыря и изменений вегетативного статуса у больных СД2 с учетом длительности заболевания.

занные особенности вегетативного статуса характерны и для больных с дисфункцией ЖП.

В период болезни от 3 до 7 лет к особенностям вегетативного статуса у больных СД2 следует отнести ваготонию, нормальные значения реактивности, обеспечения деятельности и лабильности ВНС, что характерно для наличия хронического бескаменного холецистита.

С учетом изложенного можно констатировать, что прогрессирование тяжести билиарной патологии у больных СД2 идет пропорционально нарастанию ваготонии, снижению вегетативного обеспечения деятельности и повышения лабильности ВНС. Наиболее наглядно данное положение иллюстрирует рисунок.

Как следует из представленного рисунка, дисфункция ЖП в первые три года существования СД2 типа регистрировалась в 54,4%, бескаменный холецистит у 34,2% больных и калькулезный – в 11,6% случаев. После семи лет существования СД2 ситуация резко меняется и частота встречаемости дисфункции ЖП снижается на 45,8%, в то время как калькулезного холецистита возрастает на 64,6%. Указанная динамика происходит параллельно увеличению частоты встречаемости ваготонии на 69,2%, повышенной лабильности ВНС на 73,1% и снижения обеспечения деятельности на 49,7%, что подтверждает участие прогрессирования диабетической автономной нейропатии в формировании билиарной патологии у больных СД2.

#### Выводы

**1.** В первые три года после манифестации СД2 на фоне развития автономной диабетической нейропатии наблюдается преимущественно поражение парасимпатической иннервации, что приводит к преобладанию симпатикотонии и повышению реактивности ВНС на фоне нормальных показателей вегетативного обеспечения деятельности.

**2.** В период с 3 по 10 год болезни на фоне снижения вегетативного обеспечения деятельности и существенного повышения лабильности ВНС отмечается незначительное преобладание ваготонии, что свидетельствует о дальнейшем прогрессировании нейропатии и распространения патологического процесса на все отделы ВНС.

**3.** Повышение активности парасимпатического отдела ВНС, снижение вегетативного обеспечения в сочетании с повышением лабильности в значительной мере ассоциировано с уменьшением числа случаев дисфункции желчного пузыря и ростом частоты встречаемости хронического холецистита, как бескаменного, так и калькулезного, что указывает на влияние данных факторов на риск развития различной билиарной патологии у больных СД2.

#### ЛИТЕРАТУРА

**1.** Данилова М. Л., Трусов В.В. Билиарная патология у больных сахарным диабетом 2-го типа и пути ее коррекции с применением курортных факторов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2011. № 3. С. 15-18.

Danilova M. L., Trusov V.V. Biliarnaya patologiya u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa i puti ee korrektsii s primeneniem kurortnykh faktorov. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2011. № 3. S. 15-18.

**2.** Liu C.M., Li C.Y., Chen C.C. et al. A population-based cohort study of symptomatic gallstone disease in diabetic patients. World J. Gastroenterol. 2012. № 18. P. 1652-1659.



3. Аметов А.С., Прудникова М.А. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 131-162.

*Ametov A.S., Prudnikova M.A. Sakharnyj diabet 2-go tipa. Problemy i resheniya. M.: GEHOTAR-Media, 2016. S. 131-162.*

4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. № 1. С. 3-24.

*Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyj diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniya. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011. № 1. S. 3-24.*

5. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 176 с.

*Tkacheva O.N., Vertkin A.L. Diabeticheskaya avtonomnaya nejropatiya. M.: GEHOTAR-Media, 2009. 176 s.*

6. Chhabra A., Grover S., Vij A. et al. Gallbladder disease in type-2 Diabetes mellitus patients. IJMDS. 2013. № 2 (1). P. 7-15. www.ijmids.org

7. Wen Wang M.M., Nianfeng Li M.D. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis. Saudi Med. J. 2014. № 35 (9). P. 1005-1012.

8. Gaur C., Mathur A., Agarwal A. et al. Diabetic autonomic neuropathy causing gallbladder dysfunction. J. Assoc. Physicians India. 2000. № 48 (6). P. 603-605.

9. Ивашкин В.Т. (ред.) Гастроэнтерология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 208 с.

*Ivashkin V.T. (red) Gastroehnterologiya. Klinicheskie rekomendatsii. M.: GEHOTAR-Media, 2008. 208 s.*

10. Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению жёлчнокаменной болезни. М. 2016. 17 с.

*Ivashkin V.T. Rekomendatsii Rossijskoj gastroehnterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu zhyolchnokamennoj bolezni. M. 2016. 17 s.*

11. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 749 с.

*Vejn A.M., Voznesenskaya T.G., Vorob'eva O.V. Vegetativnye rasstrojstva: Klinika, diagnostika, lechenie. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2003. 749 s.*



## ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**В.В. Стельмах<sup>1</sup>, В.К. Козлов<sup>1,2,3,4</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>ФГБН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург;

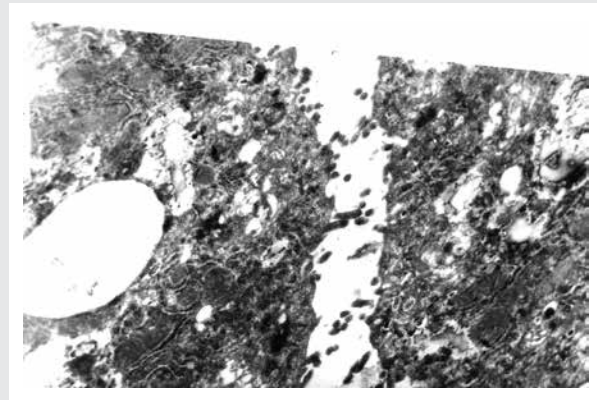
<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», г. В. Новгород;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Синдром внутрипеченочного холестаза (ВПХ), развивающийся при поражениях печени различной этиологии, привлекает внимание гепатологов вследствие неуклонного роста заболеваемости хроническими заболеваниями печени (ХЗП), индуцированными алкоголем, гепатотропными вирусами, лекарственными средствами, нарушениями обмена [1, 3, 13], риском более быстрой прогрессии и формирования продвинутых стадий фиброобразования, снижением эффективности препаратов этиотропной направленности [6, 9]. Под ВПХ понимают нарушение синтеза, секреции и оттока желчи, когда имеется повреждение на любом участке от базолатеральной мембраны гепатоцита до Фатерова соска различными факторами (токсическими, лекарственными, инфекционными, генетическими, аутоиммунными, метаболическими и др.), нарушающими работу мембранных транспортеров [2, 10, 11, 28–30]. ВПХ может быть обусловлен нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии или являться следствием повреждения внутрипеченочных протоков (интралобулярных каналикул или экстралобулярных желчных протоков) или же быть их сочетанием [6, 32].

Образование желчи включает в себя ряд энергозависимых транспортных процессов: захват компонентов желчи (желчных кислот, других органических и неорганических ионов), перенос их через синусоидальную мембрану, внутри клетки, далее через канальцевую мембрану в желчный капилляр (рис.). Транспорт компонентов желчи зависит от нормального функционирования белков-переносчиков, встроенных в синусоидальную и канальцевую мембраны (в том числе  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, переносчиков для желчных кислот, органических анионов и др.). Внутриклеточный транспорт желчных кислот от базолатеральной до каналикулярной мембраны гепатоцита осуществляется

цитозольными протеинами (3-а-гидроксистероиддегидрогеназа, глутатион-S-трансфераза и др.) [4]. При хронических диффузных заболеваниях печени в гепатоцеллюлярных мембранах снижается содержание фосфолипидов, падает активность  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы и других белков-переносчиков, что нарушает текучесть мембран, а также захват и выведение компонентов желчи; уменьшаются клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.) [26, 27, 34], которые являются главными детоксикационными субстанциями, а также обладают выраженным антиоксидантным эффектом. Их дефицит в конечном итоге способствует развитию цитолиза гепатоцитов при



**РИС.**

**Билиарный полюс гепатоцитов. Жировые включения в цитоплазме. ХГС (ИГА 8 F2).**

**Электронная микроскопия. Увеличение x 16000.**

**Электронная микроскопия гепатобиоптатов выполнялась в отделении электронной микроскопии СЗГМУ им. И.И. Мечникова при участии В.Ф. Ивановой.**