

Г.И. Ахмадуллина*¹, И.А. Курникова²

¹ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения России, кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевск, Россия

²Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии медицинского факультета, Москва, Россия

ГЕПАТОБИЛИАРНАЯ СИСТЕМА И АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Резюме

В работе представлены результаты исследования функционального состояния гепатобилиарной системы и реабилитационных возможностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У большинства пациентов оказалась затянута поглотительная (9 больных (50%) — $T_{\max}=14,989\pm 1,477$ мин.), экскреторная (9 пациентов (50%) — $T_{1/2}=61,644\pm 10,761$ мин.) функции гепатоцитов, а также моторная функция желчного пузыря (8 больных (44,4%) — $T_{\max}=51,775\pm 11,294$ мин.). Нарушения поглотительной и экскреторной функций печени зависели от длительности сахарного диабета, уровня гликемии, состояния жирового обмена и массы тела. Реабилитационные возможности организма оказались высокими у 55,6% пациентов и находились в зависимости от состояния поглотительной функции печени, давности сахарного диабета и компенсации углеводного и жирового обменов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, функциональное состояние печени, реабилитационные возможности.

Abstract

The paper presents the results of a study of the functional state of the hepatobiliary system and rehabilitation capacities in patients with diabetes mellitus type 2. Most patients were laced absorption (9 patients (50%) — $T_{\max}=14,989\pm 1,477$ minutes), excretory (9 patients (50%) — $T_{1/2}=61,644\pm 10,761$ min.) the hepatocyte function and motor function of the gallbladder (8 patients (44,4%) — $T_{\max}=51,775\pm 11,294$ min.). Violations of the absorptive and excretory functions of the liver depended on the duration of diabetes, glycemic level, the status of fat metabolism and body weight. Rehabilitation capacity of the organism was high 55,6% of patients and was dependent on the state of absorption of liver function, age, diabetes mellitus, and compensation of carbohydrate and fat metabolism.

Key words: type 2 diabetes, liver function, the possibility of rehabilitation.

ИМТ — индекс массы тела, МФИ — морфо-функциональный индекс, РФП — радиофармпрепарат, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, УЗИ — ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Актуальность

Патология гепатобилиарной системы и сахарный диабет 2 типа неразрывно связаны между собой, в связи с развивающейся при диабете неалкогольной жировой болезнью печени, описанной еще 1980 г. Ludwig J. Ранее проведенные нами исследования показали, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в структуре коморбидной патологии заболевания органов пищеварения занимают 2-е место после сердечно-сосудистой патологии. Среди заболеваний органов пищеварения патология гепатобилиарной системы на первом месте [2]. До сих пор неалкогольная жировая болезнь печени остается сложно диагностируемым заболеванием, так как отсутствуют четкие диагностические кри-

терии, не разработаны алгоритмы лечения, в то время как прогностическая значимость жирового гепатоза, стеатогепатита высока. Комбинация сахарного диабета 2 типа и неалкогольного стеатогепатита в 2–2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1,4,5,6]. Наличие неалкогольного стеатогепатита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа связано с ранним прогрессированием атеросклероза и более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [1,4], что в совокупности может снижать реабилитационные возможности организма. Исследования сохранности адаптационных возможностей организма, его резервов, связи с функциональным состоянием печени на сегодняшний день отсутствуют. В обыденной клинической практике

*Контакты. E-mail: guzal-work@mail.ru. Телефон: (3412)46-55-83

врачи не оценивают реабилитационные возможности организма в связи с нехваткой времени, отсутствием простых и достоверных методов оценки. Эндокринологи и гастроэнтерологи, каждый по отдельности, занимаются диагностикой и лечением «своей» патологии, недооценивая практическую значимость сохранности адаптационных возможностей организма. В связи с этим необходимо проведение исследований в данной области, поиск взаимосвязей между сахарным диабетом, состоянием внутренних органов и реабилитационными возможностями организма, внедрение в практику методов оценки реабилитационного прогноза.

Цель исследования: изучить функциональное состояние печени, желчного пузыря и сохранность резервов адаптации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, оценить связь функционального состояния гепатоцитов с уровнем компенсации углеводного обмена, длительностью заболевания, состоянием жирового обмена и реабилитационными возможностями организма.

Материал и методы

Было обследовано 18 человек с СД 2 типа (мужчин — 5, женщин — 13 человек). Всем пациентам были проведены кроме общеклинических методов исследования, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ), динамическая гепатобилисцинтиграфия. Исследования проводились на гамма-камере «МВ-9100» с использованием компьютерного обеспечения «Super-Segams» на базе ЭВМ «МВ-9101А». В качестве радиофармпрепарата (РФП) применяли — Бромезиду, меченую ^{99m}Tc . Свежеприготовленный раствор РФП вводили внутривенно из расчета 1,1 Мбк на 1 кг массы тела больного в 1,0 мл раствора. Больных обследовали натошак в положении лежа на спине, в передней проекции. Режим сбора информации — 1 кадр в минуту. Суммарное время динамической записи составляет 90 мин. На 45 мин. исследования, при условии визуализации желчного пузыря, больному под детектором гамма-камеры применялся желчегонный завтрак (2 сырых яичных желтка). В динамике оценивали функциональные показатели: время максимального накопления препарата в печени, в желчном пузыре (T_{\max}), время снижения активности РФП от максимальной (T) в печени, время поступления РФП в холедох и кишечник [3]. Для оценки реабилитационных возможностей и прогноза заболевания оценивался у всех пациентов морфо-функциональный индекс — МФИ (патент на изобретение № 2344751 от 27.01.2009 г.) с автоматизированной оценкой морфо-функционального индекса (Св. № 2007613898 от 12.09.07 г.). Формула расчета МФИ включала средние значения АД, ЧСС, рост, вес и возраст пациента. Компенси-

рованному течению сахарного диабета и высокому уровню адаптационных возможностей организма соответствовали значения $\text{МФИ} \leq 0$. Состояние субкомпенсации и средний уровень функциональных резервов организма отражало значение $0 \leq \text{МФИ} < 1$. При $\text{МФИ} > 1$ имела место декомпенсация диабета и низкий уровень функциональных возможностей организма. Обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 6,0 (Matemática®, Matlab®, Harvard Graphics®) американской фирмы StatSoft (1995 г.). Базовыми методами статистического исследования были: линейная описательная статистика (Discriptive Statistics) с исчислением корреляции средних, стандартных отклонений (corr/means/SD), критерия Стьюдента (t-test for independent samples) и кластерный анализ (Cluster Analysis). Анализ корреляции переменных производился по методу Пирсона при нормальных распределениях и по методу Спирмена (ранговая корреляция) при других типах распределения. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Так же использовалось математическое моделирование путем построения 3D-графиков для определения величины связи между явлениями.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных пациентов составил $50,2 \pm 7,25$ года, средняя длительность диабета $10 \pm 5,42$ года. Большинство пациентов (68,75%) к моменту исследования находились в условиях хронической гипергликемии ($\text{HbA1c} = 10,62 \pm 0,91\%$). Большая часть больных имела избыточный вес или ожирение различной степени: избыточный вес у 6 человек (33,3%) ($\text{ИМТ} = 26,78 \pm 1,33 \text{ кг/м}^2$), ожирение 1 степени — у 5 человек (27,8%) ($\text{ИМТ} = 31,74 \pm 1,78 \text{ кг/м}^2$), ожирение 2 степени — у 4 пациентов (22,2%) ($\text{ИМТ} = 37,0 \pm 1,15 \text{ кг/м}^2$), ожирение 3 степени — у одного больного ($\text{ИМТ} = 42 \text{ кг/м}^2$). У двоих обследованных пациентов ИМТ соответствовал норме ($\text{ИМТ} = 23,2 \pm 0,184 \text{ кг/м}^2$). Большинство больных (12 человек — 66,7%) получали комбинированную сахароснижающую терапию (инсулинотерапия+пероральные таблетированные препараты), двое пациентов (11,1%) — только таблетированные препараты, 4 больных (22,2%) были на инсулинотерапии.

В ходе комплексного обследования пациентов с сахарным диабетом 2 типа изменения со стороны гепатобилиарной системы были обнаружены практически у каждого. В то же время жалобы на боли или дискомфорт в правом подреберье предъявляли только 5 человек (27,8%). У этих пациентов по данным анамнеза, объективного обследования и УЗИ органов брюшной полости у 3 (16,7%) человек были выявлены перегибы в области шейки желчного пузыря и гепатомегалия, у 4 (22,2%) человек — признаки хронического панкреатита, у 2 пациенток (11,1%) —

хронический бескаменный холецистит. Среди 13 (72,2%) пациентов без жалоб патологические изменения отсутствовали у 4 (22,2%) человек, перегиб желчного пузыря был выявлен у 3 (16,7%) пациентов, гепатомегалия — у 3 (16,7%), признаки хронического бескаменного холецистита — у 2 человек (11,1%), желчно-каменной болезни — у 4 обследованных пациентов (22,2%), хронического панкреатита — у 9 человек (50%). По данным УЗИ картину жирового гепатоза описывали у 15 человек (83,3%), у 3 человек были нормальные размеры, экзогенность и экоструктура печени (16,7%).

Анализ результатов динамической гепатобилисцинтиграфии показал, что более чем у половины обследованных пациентов была нарушена функция печени. Поглотительная функция была затянута у 9 человек (50%), $T_{\text{макс}}$ составила $14,989 \pm 1,477$ мин. ($p \leq 0,05$), у 9 — в пределах нормы ($T_{\text{макс}} = 10,0 \pm 1,677$ мин.) Экскреторная функция печени была ускорена у 2 человек (11,1%), $T_{1/2}$ составила $25,95 \pm 3,05$ мин ($p \leq 0,01$), затянута у 9 пациентов (50%) — $T_{1/2} = 61,644 \pm 10,761$ мин, ($p \leq 0,05$), в пределах нормы — у 7 человек (38,9%) — $T_{1/2} = 40,971 \pm 5,644$ мин. Поступление в холедох РФП наступило в $17,357 \pm 10,69$ мин., в кишечник — в $41,733 \pm 39,928$ мин. Время максимального накопления препарата в желчном пузыре соответствовало норме у 6 пациентов (33,3%) ($T_{\text{макс}} = 35,0 \pm 3,391$ мин.), у 8 человек (44,4%) — было замедленное ($T_{\text{макс}} = 51,775 \pm 11,294$ мин., $p \leq 0,01$), у 2 больных (11,1%) РФП не накапливался в желчном пузыре из-за спазма сфинктера Люткенса, 2 пациентам не было проведено исследование функции желчного пузыря по техническим причинам.

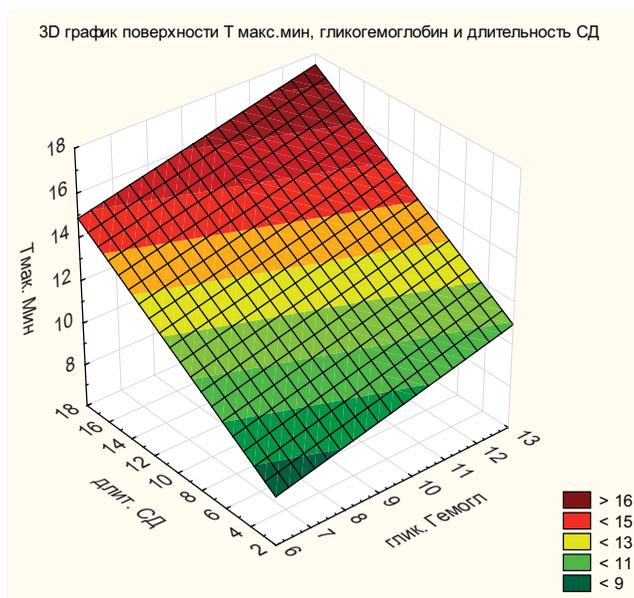


Рисунок 1. Корреляционные связи между $T_{\text{макс}}$, длительностью сахарного диабета и уровнем гликогемоглобина

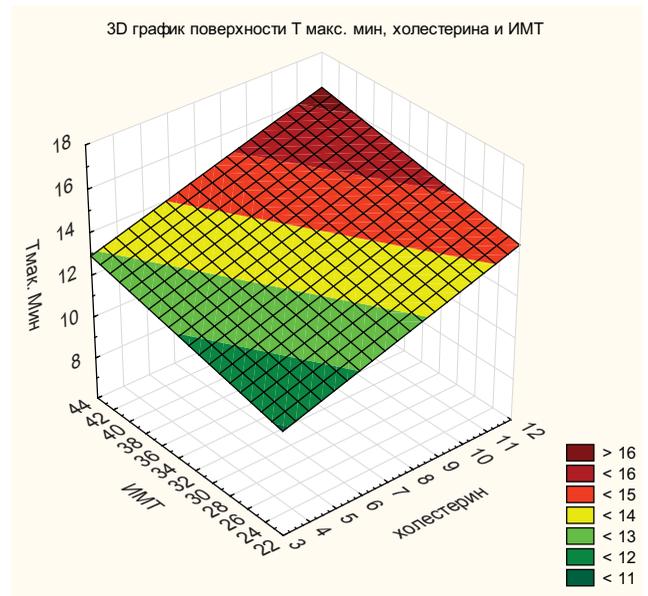


Рисунок 2. Корреляционные связи между $T_{\text{макс}}$, ИМТ, уровнем холестерина

По данным биохимического анализа крови синдром цитолиза был выявлен у 4 человек (22,2%): АЛТ $59,25 \pm 14,728$ ЕД/л, АСТ $48 \pm 3,464$ ЕД/л. Дислипидемия была выявлена у половины обследованных больных: у 10 пациентов (55,6%) — повышение уровня общего холестерина и у 9 (50%) — уровня триглицеридов ($6,094 \pm 1,824$ ммоль/л и $3,379 \pm 2,57$ ммоль/л, соответственно).

При оценке биологической составляющей реабилитационного потенциала — МФИ — среди больных с СД 2 типа 10 пациентов (55,6%) имели высокие реабилитационные возможности, 2 человека (11,1%) — средние, 6 пациентов (33,3%) — низкие.

Статистический анализ графика поверхностей с использованием расстояния взвешенных наименьших квадратов позволил выявить взаимосвязь функционального состояния печени с длительностью диабета и уровнем компенсации углеводного обмена (рис.1).

А именно, при повышении уровня гликогемоглобина и увеличении длительности диабета замедляется поглотительная функция гепатоцитов ($r=0,58$, $p < 0,05$). Такая же ситуация обстоит и с экскреторной функцией. Значительное ухудшение экскреторной функции начинается после 10 лет заболевания диабетом ($r=0,75$, $p < 0,05$).

Поглотительная функция гепатоцитов также зависела от массы тела и уровня холестерина. При увеличении ИМТ и нарастании гиперхолестеринемии замедляется поглотительная функция (рис. 2). Уже при нормальном значении холестерина (3 ммоль/л), но при наличии ожирения (ИМТ 34 кг/м² и выше) начинается повышение $T_{\text{макс}}$ выше 12 мин.

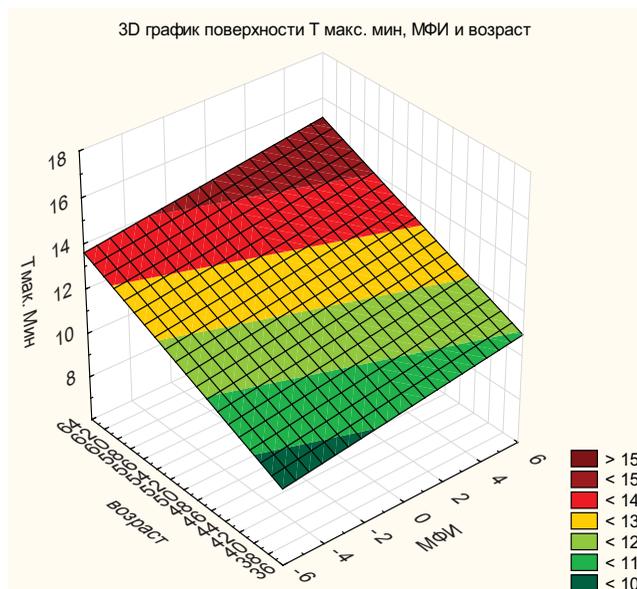


Рисунок 3. Корреляционные связи между $T_{\text{макс}}$, МФИ и возрастом пациента

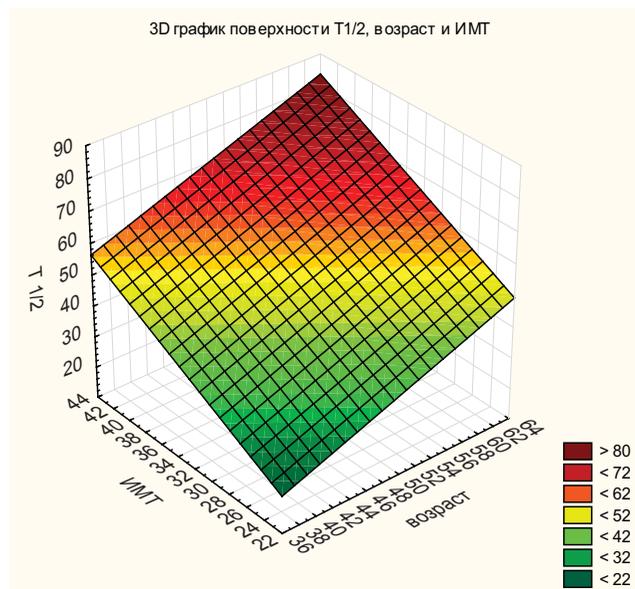


Рисунок 4. Корреляционные связи между $T_{1/2}$, ИМТ и возрастом пациента

Функциональное состояние печени зависело от возраста пациента и сохранности резервов адаптации (рис. 3). Чем старше человек и ниже реабилитационные возможности организма, тем хуже поглотительная функция печени. Печень является биохимической лабораторией в организме человека, и сохранность ее основных функций важна для всех видов обмена веществ, что, в конечном итоге, обеспечивает способность организма поддерживать постоянство внутренней среды в изменяющихся условиях внешней среды. Следовательно, важно при обследовании пациентов с сахарным диабетом обращать внимание не только на основные биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени, но и оценивать реабилитационные возможности организма, просчитывать реабилитационный прогноз для каждого пациента, так как эти две составляющие взаимосвязаны друг с другом.

Экскреторная функция печени у обследованных пациентов существенно зависела от массы тела и возраста (рис. 4). Увеличение массы тела сопровождается жировой инфильтрацией гепатоцитов и замедляет экскреторную функцию печени, а с возрастом физиологически увеличивается вес в связи с замедлением скорости основного обмена, уменьшением физической активности человека. Наличие этих двух состояний двойне ухудшает функцию печени.

Как показывает кластерный анализ (рис. 5) $T_{\text{макс}}$ сильно связан с длительностью сахарного диабета и уровнем гликогеоглобина. Сохранность реабилитационных возможностей зависит от состояния в большей степени поглотительной функции печени, уровня компенсации углеводного обмена, состояния жирового обмена и длительности сахарного диабета.

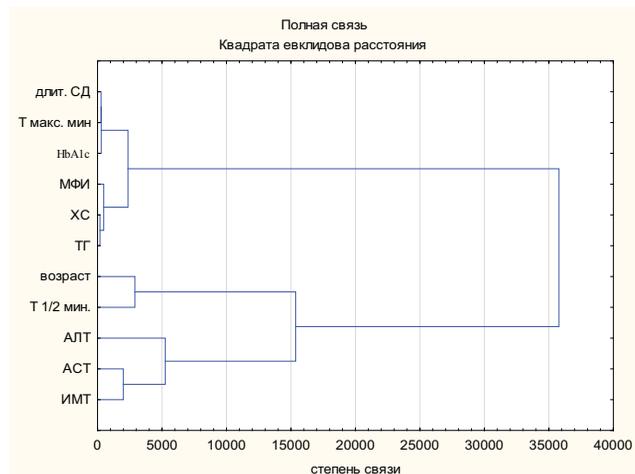


Рисунок 5. Иерархическая диаграмма распределения статистически значимой взаимосвязи между признаками (кластерный анализ)

Выводы

У большинства обследованных пациентов с сахарным диабетом 2 типа были выявлены изменения как структуры печени по типу жировой инфильтрации по данным ультразвукового исследования, так и функциональные нарушения по данным динамической гепатобилисцинтиграфии. В большей степени страдала экскреторная функция гепатоцитов. У 4 (22,2%) пациентов по данным биохимического анализа крови был выявлен стеатогепатит. Была получена достоверная связь между состоянием поглотительной функции печени, давностью сахарного диабета и компенсаций углеводного обмена. Экскреторная функция печени в большей степени зависела от возраста пациентов, а также длительности

заболевания, массы тела и уровня гликогеоглобина. Реабилитационные возможности организма определялись сохранностью поглотительной функции печени, давностью сахарного диабета, компенсацией углеводного обмена и состоянием жирового обмена. Расчет МФИ, основанный на показателях состояния сердечно-сосудистой системы и связанный с функциональным состоянием печени, может быть использован на практике для оценки реабилитационных возможностей организма и разработке адекватной лечебной тактики исходя из полученных результатов.

А

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009; 20.
2. Климентьева Г.И., Курникова И.А., Маслова И.С., Мерзлякова О.Г. Проблема коморбидности у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Материалы III

научно-практической конференции эндокринологов УФО «Актуальные проблемы современной эндокринологии», 13 июня 2013: 47–49.

3. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Изд. STT, Томск, 2010; 686.
4. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания. Российские Медицинские Вести. 2010; XV(1): 41–6.
5. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2011; 808.
6. Трусов В.В., Данилова М.Л. Динамическая гепатобилисцинтиграфия в диагностике хронического бескаменного холецистита, ассоциированного с сахарным диабетом. Фундаментальные исследования. 2008; 1: 118–119.
7. Филиппов Ю. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии. Врач. 2011; 4: 96–101.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

РОЛЬ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГАПАТИТА В ФУНКЦИИ БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.

THE IMPACT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ON ISLET FUNCTION IN TYPE 2 DIABETES

Yan L., Wang S., Fu Y., Wang X., Zheng X., Zheng Y., Liu X.
Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2015 Mar; 54(3):197-200.

Цель исследования: оценка влияния стеатогепатита на функцию бета-клеток поджелудочной железы у пациентов страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Методы

В исследование было включено 213 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Диагноз неалкогольного стеатогепатита был подтвержден при УЗИ. Пациенты были разделены на 2 группы: пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом, и пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа без признаков неалкогольного стеатогепатита. Оценивались: АЛТ, АСТ, ГГТП, уровень липидов, гликозилированный гемоглобин, фруктозамин, уровень глюкозы натощак, уровень инсулина и глюкозы через 2 часа после еды, уровень инсулина после нагрузки 75 г глюкозы. Выраженность инсулинорезистентности оценивались с помощью индексов НОМА-IR и НОМА-β.

Результаты

У 51% пациентов из всех включенных в исследование был выявлен неалкогольный стеатогепатит. Индексы инсулинорезистентности были статистически значимо более высокие в группе пациентов с сахарным диабетом и несахарным стеатогепатитом (индекс НОМА-IR [4.76 (2.83, 7.21) и 2.79 (1.76, 4.37) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без признаков неалкогольного стеатогепатита, $p < 0,05$]; индекс НОМА-β [49.18 (37.78, 85.09) и 29.50 (18.09, 45.54) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без признаков неалкогольного стеатогепатита, $p < 0,05$]. Индексы инсулинорезистентности были значимо выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольным стеатогепатитом и нормальными показателями печеночных ферментов (индекс НОМА-IR [6.28 (2.87, 8.17) и 2.95 (2.07, 3.66) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, стеатогепатитом и измененными показателями печеночных ферментов, $p < 0,05$], индекс НОМА-β [59.18 (37.78, 85.09) и 30.59 (28.56, 34.49) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, стеатогепатитом и измененными показателями печеночных ферментов, $p < 0,05$]

Выводы

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольным стеатогепатитом имеют более выраженные проявления инсулинорезистентности, чем пациенты без признаков неалкогольного стеатогепатита. Функция бета-клеток у этой группы пациентов компенсаторно возрастала, тогда как у пациентов с нарушением функции печени активность бета-клеток снижается.