

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЖИРОВОМ ГЕПАТОЗЕ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Сучкова Е. В.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Ижевской государственной медицинской академии

Сучкова Елена Владимировна
426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281
Тел.: 8 (3412) 4520 56

РЕЗЮМЕ

Проведено изучение функционального состояния гепатобилиарной системы у 200 больных жировым гепатозом и жировым гепатозом с сопутствующим сахарным диабетом. В верификации диагноза использованы результаты биохимического исследования крови, ультрасонографического исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Всем больным проводили дуоденальное зондирование с последующим биохимическим исследованием желчи. У большинства больных жировым гепатозом выявлено нарушение функционального состояния печени, причем степень нарушений становится выше при сопутствующем сахарном диабете. Отмечено однонаправленное изменение биохимических свойств желчи у пациентов жировым гепатозом и жировым гепатозом с сопутствующим сахарным диабетом, соответствующее I стадии желчнокаменной болезни.

Ключевые слова: жировой гепатоз; сахарный диабет; гепатобилиарная система; холелитиаз.

SUMMARY

It was made an organized study of the functional condition of hepato-biliary system beside 200 patients with fatty hepatosis and fatty hepatosis with concomitant sugar diabetes. In verification of the diagnosis were used results of the biochemical blood's study, ultrasonography study, computer and MR tomography. All patients were conducted with duodenal tubing with following biochemical bile study.

Breach of the functional condition liver was revealed beside majority sick fatty hepatosis, moreover degree of the breaches becomes above under accompanying sugar diabetes. Unidirectional change in biochemical bile characteristic wasn't noted beside patient fatty hepatosis and fatty hepatosis with accompanying sugar diabetes, corresponding to I stage cholelithiasis.

Keywords: fatty hepatosis; sugar diabetes; hepato-biliary system; cholelithiasis.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя стеатоз, жировую инфильтрацию с воспалением (стеатогепатит), неалкогольный стеатогепатит с фиброзом, прогрессирующим в цирроз. Длительное время считалось, что НАЖБП протекает доброкачественно, однако в последние годы доказано, что у четверти (27%) пациентов в течение 9 лет развивается фиброз, у каждого пятого (19%) — цирроз различной степени выраженности [1]. При более длительном наблюдении прогрессирование фиброза выявляется у 50% больных НАЖБП, причем этот процесс протекает без клинических манифестаций [2; 3].

В последнее время появилось предположение о непосредственной связи развития НАЖБП с метаболическим синдромом (МС) [4; 5; 6; 7; 8]. При жировом гепатозе изменение функции гепатоцитов, в свою очередь, приводит к формированию неполноценных желчных мицелл, в которых увеличен уровень холестерина (ХС) и уменьшено содержание фосфолипидов и желчных кислот (ЖК), что создает предпосылки для формирования литогенной желчи [9; 10; 11].

Целью работы являлось сравнительное изучение особенностей нарушения функционального

состояния печени и билиарного тракта при жировом гепатозе и жировом гепатозе с сопутствующим сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 200 больных жировым гепатозом. Мужчин было 84 (42%), женщин — 116 (58%) в возрасте от 26 до 65 лет. Продолжительность заболевания составила от 1 года до 30 лет. Группу сравнения составили 150 больных жировым гепатозом, в группу наблюдения вошли 50 больных жировым гепатозом с сопутствующим сахарным диабетом. У всех пациентов была увеличена масса тела (индекс массы тела по Кеттле составил $32,5 \pm 4,1$).

При обследовании больных наряду с общеклиническими данными использован ряд современных лабораторно-инструментальных и биохимических исследований. Для верификации диагноза «жировой гепатоз» больным проводилось ультразвунографическое исследование гепатобилиарной системы на ультразвуковом аппарате S-DH-500, компьютерная томография на аппарате *Universal MAX* (США) и магнитно-резонансная томография на магнитно-резонансном томографе СРТ-1010 (Киев). Белковообразовательная функция печени оценивалась по уровню общего количества белка сыворотки крови и альбуминов на анализаторе FP-901 (M) фирмы *Labsystems* (Финляндия). Белковые фракции сыворотки крови определялись на анализаторе *Cormay DS 2*. Уровень протромбинового индекса (ПТИ) определялся на анализаторе *Cormay KG 4*. Липидный обмен оценивался по содержанию в плазме холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности холестерина, а также индекс атерогенности, уровень которых определялся на анализаторе FP-901 (M) фирмы *Labsystems* (Финляндия). Определялась активность следующих ферментов: аланинаминотрансферазы — АЛТ, аспартатамино-трансферазы — АСТ, щелочной фосфатазы — ЩФ на анализаторе *Cormay Livia*. Пигментный обмен оценивался по содержанию в сыворотке крови общего билирубина, определяемого унифицированным методом Ендрассика—Грофа с помощью наборов «Витал» (Санкт-Петербург). Радиоиммунологическое определение инсулина производилось с помощью стандартного тест-набора Минского института биологической химии (Республика Беларусь).

Всем больным проводилось фракционное дуоденальное зондирование по общепринятой методике с последующим макро- и микроскопическим, биохимическим исследованием желчи. В порциях В и С определялась суммарная концентрация желчных кислот и холестерина в желчи с последующим вычислением холато-холестеринового коэффициента (ХХК) по методу В. П. Мирошниченко и др. (1978)

[12]. Результаты исследования сравнивались с данными контрольной группы, которую составили 22 практически здоровых человека в возрасте от 22 до 50 лет.

Полученные результаты обрабатывали при помощи комплекса программ по расчету статистических показателей. При расчетах использовался критерий Стьюдента, определялись доверительные границы, оценивалась достоверность разности показателей и средних величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Судя по данным *табл. 1*, у больных группы сравнения и группы наблюдения установлено достоверное повышение уровня общего белка по сравнению с контролем. У больных группы наблюдения отмечено достоверное снижение уровня альбуминов, а в группе сравнения он имел лишь тенденцию к снижению. Содержание общего билирубина было увеличено в группе сравнения (на 17,5%) и группе наблюдения (на 27,9%) по отношению к контрольной группе. У больных отмечено достоверное повышение уровня сывороточных трансаминаз относительно контроля: в группе сравнения были увеличены показатели АЛТ на 73,14%, АСТ — на 21,9% и в группе наблюдения АЛТ — на 124,0%, АСТ — на 34,7%. В крови было повышено содержание холестерина на 19,4% в группе сравнения и на 26,1% — в группе наблюдения, β -ЛП на 15,0 и 30% соответственно, триглицеридов — на 36,2 и 100% соответственно. В сравнении с контролем уровень глюкозы натощак в крови был повышен в группе сравнения на 32,6% и группе наблюдения — на 104,7%.

При биохимическом исследовании желчи (*табл. 2*) в группе сравнения выявлено достоверное повышение уровня холестерина в желчи (в порции В на 398%, в порции С — на 332%) и в группе наблюдения (в порции В — на 316%, в порции С — на 369%); напротив, уровни желчных кислот были снижены в группе сравнения на 46,8 и на 30,6% соответственно и в группе наблюдения — на 54,8 и на 19,5% соответственно. Как следствие этого, у больных наблюдается достоверное снижение ХХК в обеих порциях желчи.

Важно при этом отметить, что достоверных различий биохимического состава желчи у пациентов группы наблюдения и группы сравнения не выявлено. Следовательно, у больных жировым гепатозом, в том числе при сопутствующем диабете, наблюдается изменение физико-химических свойств печеночной и пузырной желчи, соответствующее первой стадии желчно-каменной болезни [13], что согласуется с ранее опубликованными

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ БИОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ						
Показатели	Контрольная группа	Больные группы сравнения, n=150	p_1	Больные группы наблюдения, n=50	p_1	p_2
ХС (ммоль/л)	4,44±0,13	5,3±0,30	<0,05	5,6 ±0,10	<0,05	>0,05
ТГ (г/л)	1,05±0,11	1,43±0,08	<0,05	2,1±0,13	<0,05	<0,05
β-ЛП (г/л)	4,0±0,20	4,6±0,11	<0,05	5,2±0,40	<0,05	>0,05
Глюкоза (ммоль/л)	4,3±0,60	5,7±0,25	<0,05	8,8±0,30	<0,05	<0,05
ПТИ (%)	94,3±1,83	93,4±0,40	>0,05	92,2±0,60	>0,05	>0,05
Общий белок (г/л)	69,9±0,98	74,4±0,70	<0,05	73,5±0,60	<0,05	>0,05
Альбумины (%)	52,0±0,98	50,6±1,2	>0,05	46,1±0,80	<0,05	<0,05
АЛТ (ед/л)	17,5±0,99	30,3±0,81	<0,05	39,2±2,50	<0,05	>0,05
АСТ (ед/л)	21,08±0,99	25,7±0,50	<0,05	28,4±1,40	<0,05	>0,05
Билирубин (мкмоль/л)	10,4±0,42	12,3±0,30	<0,05	11,7±0,10	<0,05	>0,05

Примечание:

n — число наблюдений;

p_1 — достоверность по отношению к контрольной группе;

p_2 — достоверность по отношению к группе сравнения.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ БИОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛЧИ						
Показатели	Контрольная группа	Больные группы сравнения n=150	p_1	Больные группы наблюдения n=50	p_1	p_2
Билирубин (ммоль/л) порция В порция С	1003±36,4	658,59±58,07	<0,001	597,3±44,2	<0,001	>0,05
	189±64,5	282,33±36,14	>0,05	260,2±29,0	>0,05	>0,05
Холестерин (ммоль/л) порция В порция С	7,53±1,56	37,55±1,63	<0,001	31,4±0,9	<0,001	>0,05
	3,45±0,43	14,93±1,55	<0,001	16,2±1,32	<0,001	>0,05
Желчные кислоты (ммоль/л) порция В порция С	53,50±5,32	28,49±1,1	<0,001	24,2±1,92	<0,001	>0,05
	19,14±3,1	13,29±0,54	>0,05	15,4±1,7	>0,05	>0,05
ХХК (ед.) порция В порция С	9,53±1,3	0,9±0,07	<0,001	2,1±0,17	<0,001	>0,05
	6,37±1,8	0,89±0,13	<0,001	1,5±0,1	<0,001	>0,05

Примечание:

n — число наблюдений;

p_1 — достоверность по отношению к контрольной группе;

p_2 — достоверность по отношению к группе сравнения.

работами [9, 10, 11]. Естественно, при этом важное значение имеет нарушение функции гепатоцитов, являющихся единственным местом образования желчных кислот, что неизменно сказывается на изменении биохимических свойств желчи [14].

При исследовании базального уровня инсулина в группе сравнения отмечается тенденция к повышению его уровня в сыворотке крови до $15,25 \pm 1,99$ мкед/мл в сравнении

с контролем — $11,85 \pm 1,25$ мкед/мл. В группе наблюдения содержание инсулина повышено достоверно до $29,15 \pm 1,34$ мкед/мл в сравнении с контролем. Действительно, как показали наши исследования, наблюдается определенная зависимость между уровнем инсулина и желчным камнеобразованием. Между содержанием холестерина желчи и уровнем инсулина выявлена отрицательная связь (в порции В $r = -0,37$, в порции С $r = -0,34$), между

желчными кислотами и уровнем инсулина — отрицательная связь (в порции В $r = -0,45$, в порции С $r = -0,36$), ХХК и уровнем инсулина — положительная связь (в порции В $r = 0,44$, в порции С $r = 0,34$).

В литературе встречаются данные о повышенном содержании инсулина в крови у больных с холелитазом [4]. На фоне инсулинорезистентности печень активно синтезирует триглицериды, что способствует развитию стеатоза и его дальнейшему прогрессированию. С другой стороны, печень является органом-мишенью при развитии метаболического синдрома и занимает важное место в развитии инсулинорезистентности. Это позволяет нам рассматривать НАЖБП как компонент МС, хотя среди официальных критериев МС нет прямых указаний на НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А. О., Богомолов П. О., Маевская М. В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. архив, 2007. — № 8. — С. 88–92.
2. Вахрушев Я. М. Желчнокаменная болезнь. — Ижевск: Экспертиза, 2004. — 76 с.
3. Иванченкова Р. А., Свиридов А. В. Современный взгляд на патогенез ЖКБ // Клин. мед., 1999. — № 5. — С. 8–11.
4. Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей // М.: Анахарсис, 2006. — 448 с.
5. Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В. Метаболический синдром: принципы лечения // РМЖ, 2005. — Т. 13. — № 7. — С. 451–458.
6. Корочина И. Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2008. — Т. 18. — № 1. — С. 26–37.
7. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Егорова Е. Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // РМЖ, 2005. — Т. 13. — № 26. — С. 1706–1712.
8. Мансуров Х. Х. Профилактика желчнокаменной болезни // Клин. мед., 1985. — № 1. — С. 10–16.

ВЫВОДЫ

1. При НАЖБП нарушается функциональное состояние печени, однако степень нарушений ее повышается у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

2. У больных НАЖБП и больных НАЖБП с сопутствующим сахарным диабетом наблюдается однонаправленное изменение физико-химических свойств печеночной и пузырной желчи, соответствующее 1-й стадии желчнокаменной болезни.

3. При жировом гепатозе наблюдается зависимость формирования литогенной желчи от гиперинсулинемии.

9. Мирошниченко В. П., Громашевская Л. Л., Касаткина М. Г., Козачек Г. А. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лаб. дело, 1978. — № 3. — С. 149–153.

10. Овсянникова О. Н., Звенигородская Л. А., Ильченко А. А., Самсонова Н. Г., Мельникова Н. В. Стеатогепатит и холестероз желчного пузыря у больных метаболическим синдромом // Терапевтическая гастроэнтерология, 2006. — № 5. — С. 35–39.

11. Сучкова Е. В., Хохлачева Н. А., Кудрина С. В., Федотова Е. Л., Вахрушев Я. М. Клинико-лабораторная оценка течения жирового гепатоза // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: приложение № 30. — Материалы Тринадцатой российской гастроэнтерологической недели 22–24 октября, 2007. — Т. 17, № 5. — С. 95.

12. Хазанов А. И. Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2005. — Т. 15, № 2. — С. 26–32.

13. Loria P. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed // Dig. Dis., 2005. — № 23 (1). — P. 72–82.

14. Reynaert H., Geerts A., Henrion J. The treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones // Aliment. pharmacol. ther., 2005. — Vol. 22. — N. 10. — P. 897–905.