

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ТАБЛЕТИРОВАННОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Д.Э. Нимаева, Т.П. Сизых, Т.Т. Коновалова.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - д.б.н., проф. А.А. Майборода, ГУЗ республиканский центр медицинской профилактики МЗ РБ, гл. врач - Д.В. Нимаева)

Резюме. В статье представлены особенности состояния функции печени у больных сахарным диабетом 2 типа, принимавших различные виды сахароснижающей таблетированной терапии. Выявлены клиничко-биохимические синдромы: холестатический, гепатодепрессивный, мезенхимально-воспалительный, а также нарушение функции монооксигеназ (биотрансформационной функции печени).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, функциональное состояние печени, сахароснижающая терапия.

У большинства больных сахарным диабетом 2 типа (СД) хроническая гипергликемия приводит к развитию множественных диабетических осложнений, являющихся основной причиной смертности и ранней инвалидизации. Отсрочить появление поздних осложнений СД возможно путем достижения компенсации углеводного обмена. К этому ведут обучение больных и самоконтроль гликемии, диетотерапия, физические нагрузки и сахароснижающие лекарственные препараты: инсулины и таблетированные средства. Среди современных сахароснижающих пероральных препаратов, на основных позициях стоят препараты сульфонилмочевины второй генерации, стимулирующие секрецию инсулина и бигуаниды группы метформина с многокомпонентным механизмом действия, являющимся по сути антигипергликемическим. Метформин снижает инсулинорезистентность тканей, угнетает в печени глюконеогенез и гликогенолиз, увеличивает синтез гликогена [1,4,6]. По мнению ряда авторов, этот эффект не является следствием взаимодействия и нарушения метформином функции митохондриальной мембраны и не сочетается с угнетением окислительной функции митохондрий.

Сведения о влиянии этих препаратов на функциональное состояние печени в литературе немногочисленны. Ш. Шерлок и Дж. Дули [7] считают, что лечение сахароснижающими препаратами сульфонилмочевины может осложняться холестатическим и гранулематозным поражением печени. Вероятно, такое мнение сложилось о применяемых ранее препаратах сульфонилмочевины первой генерации - группы толбутамида. Современные сульфонилмочевинные средства второй генерации эффективны в дозах, в 20-100 раз меньших по сравнению с группой толбутамида [15,8,9]. Если препараты толбутамида на 95% метаболизировались в печени [8,9], то группа глибенкламида на 30% секретируется почками, а 70% биотрансформируется в печени в системе монооксигеназ в неактивные метаболиты, которые выделяется с желчью без повторного всасывания

в кишечнике [5]. Ряд авторов не отмечает при применении таких препаратов сульфонилмочевины, как "Глюренорм" и микронизированный "Манинил 3,5мг", ухудшения некоторых лабораторных показателей, характеризующих функцию печени [3,5]. Тем не менее, состояние биотрансформационной функции печени, как несущей основную нагрузку в метаболизме ксенобиотиков, не изучалось, в том числе и этими исследователями.

Глибенкламид быстро и почти полностью (на 84%) всасывается из ЖКТ связывается с белками крови на 97%, период полу выведения его микронизированных форм из плазмы составляет 10 час [5,10]. Метформин же, в отличие от него, не связывается с белками плазмы, не метаболизируется в организме, а экскретируется с мочой в неизменном виде. Биодоступность при приеме через рот составляет 50-60 о. а период полувыведения из плазмы - 2 часа [1,4,6]. При использовании бигуанидов первой генерации - диботина, адебита - рекомендовалось проводить контроль функционального состояния печени. В дальнейшем было доказано, что при использовании метформина лактацидоз развивается крайне редко, но отмечается, что одним из относительных противопоказаний к использованию данного препарата является повышение в сыворотке крови уровня печёночных ферментов. При печёночной недостаточности увеличивается риск лактацидоза [1,4,6].

По данным ряда авторов, распространенность поражений гепатобилиарной системы у больных СД составляет 28-66% случаев [1,2,3]. Учитывая, что и метаболизм, и основное воздействие наиболее распространенных пероральных сахароснижающих препаратов приходится на печень, это побудило нас к изучению функционального состояния печени у больных СД 2 типа, включая биотрансформационную функцию.

Материалы и методы

Было обследовано 63 больных с СД 2 типа и 15 здоровых лиц. Диагноз СД 2 типа устанавливался в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ от 1999 года. Больные СД 2 типа бы-

ли разделены на три группы, в зависимости от применяемой таблетированной сахароснижающей терапии. Выбор сахароснижающих препаратов был обусловлен их постоянным наличием, как в аптечной сети, так и в бесплатном бюджетном фонде в кабинетах эндокринологов в городе Улан-Удэ.

В I группе находилось 24 (38,09%) больных, принимавших сульфонилмочевинный препарат "Манинил-3,5мг" (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ). Среди них было 9 мужчин и 15 женщин, со средним возрастом $48,5 \pm 0,9$ года и средней длительностью заболевания $2,8 \pm 0,3$ года. В этой подгруппе ИМТ был равен $26,2 \pm 0,56$ кг/м², показатель обхват талии/обхват бедра (ОТ/ОБ) у мужчин составил $0,93 \pm 0,01$, а у женщин $0,82 \pm 0,01$. Уровень гликемии натощак в этой подгруппе был $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л, через 2 часа после приема пищи $6,7 \pm 0,2$ ммоль/л, HbA1c составил $8,2 \pm 0,7\%$. Средняя суточная доза препарата была $9,31 \pm 0,49$ мг/сут. Из осложнений СД зарегистрирована в 95,8% (23) случаев диабетическая нейропатия, в 54,1% (13) - ретинопатия, в 66,6% (16) - нефропатия.

Во II группе 27 (42,8%) больных принимали "Сиофор 500/850 мг" (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ) или "Глюкофаж 500/1000мг" (Мерк-Никомед). Из них было 7 мужчин и 20 женщин со средним возрастом $46,4 \pm 0,9$ и средней длительностью СД - $1,8 \pm 0,2$. У больных этой группы средний ИМТ составил $31,5 \pm 0,9$, а показатель ОТ/ОБ у мужчин - $1,01 \pm 0,04$, а у женщин - $0,85 \pm 0,01$. Гликемия натощак была равна $5,6 \pm 0,1$ ммоль/л, а через 2 часа - $7,2 \pm 0,2$ ммоль/л, показатель HbA1c - $8,10 \pm 0,82\%$. Средняя доза бигуанидов составила $1426 \pm 78,7$ мг/сут. В этой группе диабетическая нейропатия была в 85,1% (23) случаев, ретинопатия - в 59,2% (16), нефропатия - в 55,5% (15).

В III группе 12 (19,04%) больных принимали комбинированный препарат "Глибомет" (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ), содержащий официальные формы малых доз глибенкламида (2,5 мг/таб) и метформина (400 мг/таб). В этой группе мужчин и женщин было равное количество - по 6 человек. Средний возраст больных составил $46,2 \pm 0,93$ лет, а длительность СД - $1,4 \pm 0,2$ года. Антропометрические данные показали, что средний ИМТ был $26,3 \pm 1,03$ а ОТ/ОБ у мужчин равнялся $1,0 \pm 0,05$, у женщин $0,85 \pm 0,02$. Уровень гликемии натощак был $6,0 \pm 0,1$, через 2 часа - $7,2 \pm 0,3$ ммоль/л, а HbA1c - $7,82 \pm 1,54\%$. Средняя суточная доза составила $2,6 \pm 0,22$ таб/сут. У больных зафиксированы следующие осложнения СД: нейропатия в 83,3% (10) случаев, нефропатия - в 66,6% (8), а ретинопатия - в 50% (6).

В группе 15 здоровых лиц находилось 7 мужчин и 8 женщин, средний возраст их был $31,05 \pm 2,8$, средний ИМТ $24,8 \pm 2,8$ кг/м², гликемия натощак составила $4,6 \pm 0,2$ ммоль/л.

В сравнении по полу значимые различия наблюдались между группой больных, принимавших "Глибомет" и группами больных на "Манинле-3,5" и бигуанидах ($p < 0,01$). По возрасту зна-

чимые различия ($p < 0,01$) были между контрольной группой и группами больных на "Манинле-3,5" и "Глибомете". Учитывая, что в контрольную группу были набраны лица без гепатобилиарной патологии, их возраст был моложе, чем у больных с СД 2 типа. По ИМТ, а также показателю ОТ/ОБ значимые различия наблюдались при сравнении между здоровыми лицами и группами больных СД, принимавших "Глибомет" и бигуаниды ($p < 0,05$). Между группами больных СД значимых различий по гликемии, гликированному гемоглобину и осложнениям заболевания не выявлено, но в сравнении по продолжительности заболевания достоверные различия были между больными на "Манинле-3,5" и бигуанидах ($p < 0,05$).

При анкетировании обращалось внимание на возможность поражения печени (вирусный гепатит или контакт с ним, тяжелые инфекции и интоксикации, злоупотребление алкоголем).

Больным проводились антропометрия с определением ИМТ, ОТ, ОБ, общие анализы крови и мочи, флюорография грудной клетки, ЭКГ, консультации окулиста, невролога и кардиолога для уточнения степени тяжести СД.

Гликемия в капиллярной крови определялась глюкозооксидантным методом на аппарате "Eksan - G". Степень компенсации СД за последние три месяца оценивали по уровню гликированного гемоглобина Hb A1c с помощью набора микроколонок "Диабет-тест" производства АО "Фосфорб" на спектрофотометре "Genesis". Уровень менее 8% свидетельствовал об удовлетворительной компенсации, более 8% - о декомпенсации.

Определение начальной стадии диабетической нефропатии проводилось с помощью тест-полосок "Micral-Test" Boehringer Mannheim. Тест считался положительным, если концентрация альбумина в моче превышала 20 мг/мл. При наличии протеинурии для уточнения степени тяжести диабетической нефропатии проводилась проба Реберга на селективном полуавтоматическом биохимическом анализаторе FP-901 LabSystems, Финляндия.

Для диагностики диабетической нейропатии дополнительно к осмотру невролога проводилось определение чувствительности: вибрационной, тактильной, болевой и ЭКГ-тесты. Вибрационная чувствительность определялась с помощью градуированного камертона по шкале от 0 до 8 баллов, сниженными считались показатели ниже 6,0 условных единиц

У всех обследованных определяли АСТ, АЛТ методом Райтмана-Френкеля, билирубин по Ендрашику, щелочную фосфатазу (ЩФ), общий холестерин и бетта-липопротеиды, протромбиновый индекс (ПТИ), холинэстеразу - ферментативными реакциями, тимоловую пробу и общий белок - турбодиметрическим методом на селективном полуавтоматическом биохимическом анализаторе FP-901 LabSystems, Финляндия. Активность гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) изучали на биохимическом анализаторе Cobas M-Roche. Кроме того, проводились определение: маркеров вирус-

ного гепатита В и С, УЗИ органов брюшной полости на аппарате "Алока-1180" (Япония) по общепринятой методике, статическая гепатосцинтиграфия печени с техницием ^{99m}Tc на гаммакамере MB-9100. Состояние монооксигеназной системы (МОС) печени оценивали по антипириновой пробе в слюне соответствии с методическими рекомендациями А.С. Логинова (1990) на спектрофотометре СФ-26.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы "Биостат", используя для оценки достоверности различий критерии Стьюдента, Манна-Уитни, хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

При опросе выявлено, что во всех группах, кроме контрольной, имелись те или иные жалобы

со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (табл.1).

Ведущими жалобами у больных были жалобы со стороны астеновегетативного синдрома (гипотония и слабость по утрам, повышенная утомляемость): в I группе - они зарегистрированы в 79,1% случаев, во II - в 59,2%, а в III - в 58,3%. При этом значимыми были различия между I и II группами ($p < 0,05$), II и III группами ($p < 0,01$). Из диспепсических синдромов чаще встречали признаки кишечной диспепсии (запоры, неустойчивый стул, метеоризм), чем желудочной: в группе они зарегистрированы в 40,7% случаев. I - 37,5%, а в III - 33,3%. Значимые различия найдены также между I и III группами ($p < 0,05$), III и IV ($p < 0,01$). Симптомы желудочной диспепсии (тошнота, боли в животе, отрыжка, изжога) были

Таблица 1.
Частота встречаемости субъективных симптомов гепатобилиарной патологии в исследуемых группах

Жалобы	Частота встречаемости симптомов					
	I n=24		II n=27		III n=12	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
<i>Астеновегетативный синдром:</i>	19	79,1	16	59,2	7	58,3 $p < 0,05$; $p < 0,01$
гипотония	4	16,6	5	18,5	1	8,3
слабость по утрам	11	45,8	10	37,0	3	25,0
быстрая утомляемость	14	58,3	12	44,4	5	41,6
<i>Желудочная диспепсия:</i>	7	29,1	6	22,2	3	25,0 $p < 0,01$
боли в животе	1	4,1	1	3,7	-	-
тошнота	4	16,6	4	14,8	2	16,6
рвота	1	4,1	-	-	-	-
изжога	4	16,6	3	11,1	2	16,6
отрыжка	6	25,0	3	11,1	1	8,3
<i>Кишечная диспепсия:</i>	9	37,5	11	40,7	4	33,3 $p < 0,05$; $p < 0,01$
запоры	6	25,0	5	18,5	-	-
кашицеобразный неустойчивый стул	4	16,6	7	25,9	2	16,6
метеоризм	8	33,3	9	33,3	3	25,0
<i>Гепатобилиарный синдром:</i>	10	41,6	6	22,2	3	25,0 $p < 0,01$
горечь во рту	7	29,1	5	18,5	2	16,6
непереносимость жирного	8	33,3	5	18,5	2	16,6
тяжесть или боль в правом подреберье	5	20,8	2	7,4	1	8,3
<i>Холестатический синдром:</i>	6	25,0	1	3,7	-	-
темная моча	1	4Д	-	-	-	-
светлый стул	1	4,1	-	-	-	-
желтушность кожи	2	8,2	-	-	-	-
желтушность склер	1	4,1	-	-	-	-
кожный зуд	6	25,0	-	-	1	8,3
<i>Суставной синдром:</i> боли в суставах без их деформации и ограничения движений	10	41,0	11	40,7	4	33,3 $p < 0,01$
<i>Геморрагический синдром:</i> кровотечения из носа, десен, обильные менструации	6	25,0	5	18,5	2	16,6 $p < 0,01$
<i>Не предъявляли жалоб</i>	5	20,8	11	40,7	5	41,6

в I группе в 29,1%, в III - в 25%, а во II - в 22,2%, с достоверными различиями между II и III ($p3 < 0,01$). Значимые различия при сравнении I и III групп, а также II и III установлены при изучении и других синдромов: гепатобилиарного, суставного, геморрагического. Во всех группах достаточно часто регистрировались признаки гепатобилиарного синдрома. Так, более трети больных I группы (41,0%), четверть - в III (25,0%) и пятая часть - во II (22,2%) предъявляли жалобы на горечь во рту, непереносимость жирной пищи, тяжесть и боли в правом подреберье. Но при этом синдром холестаза (темная моча, светлый стул, желтушность кожи и слизистых, кожный зуд) отмечался значительно реже: в I группе у четверти больных (25,0%), во II - в 3,7%, а в III - не зарегистрирован. Суставной синдром отмечался одинаково часто в I и II группах (41,0 и 40,7%), реже - в последней группе (33,3%). Геморрагический синдром чаще наблюдался у больных I группы (I - 25,0%; II - 18,5%; III - 16,6%). Лихорадочный синдром (немотивированная температура) во всех трех группах не наблюдался.

При анализе профмаршрута установлено, что в анамнезе 49,8% больных, предъявлявших жалобы, имелся неблагоприятный длительный контакт с гепатотоксическими веществами. Во всех группах выявлены по одному больному-носителю вирусного гепатита и гепатит В или С - у троих в I группе (12,5%).

Клинический осмотр больных всех групп также обнаружил те или иные признаки поражения печени, в том числе и среди тех больных СД 2 типа, кто не предъявлял жалоб при опросе (табл. 2).

Значимые различия нашли при сравнении I и III, II и III групп ($p2, p3 < 0,01$) по всем клиническим симптомам. Значительное количество боль-

ных имели пятна Воячека. Так, в I группе они встречались более чем у половины больных (58,3%), во II - около половины (48,1%), а в III - у каждого четвертого (25,0%). Гепатомегалия - второй из симптомов, встречающийся достаточно часто во всех группах: в I - 12,5% случаев, во II - 11,1%, а в III - 8,3%. Увеличение печени было равномерным, плотноэластической консистенции, мало чувствительной при пальпации. Реже зафиксированы во всех группах такие симптомы, как субиктеричность кожи и склер (от 7,4% до 8,3%), печеночные ладони (от 7,4% до 12,5%), сосудистые звездочки (от 8,3% до 12,5%). Интенсивных болей в правом подреберье зарегистрировано не было, отмечалась не большая чувствительность в точке желчного пузыря, которая проявлялась от 7,4% до 8,3% случаев во всех группах. Положительный симптом Ортнера был найден только в 8,3% случаев у больных I группы.

Следовательно, чаще субъективные и объективные признаки гепатобилиарной патологии отмечались у больных, принимавших "Манинил-3,5". Однако с достаточно высокой частотой эти признаки встречались и в остальных группах больных. Инструментальное исследование больных с большей частотой обнаружило патологию печени, нежели опрос и объективное исследование (табл.3).

Как видно из таблицы 3, при ультразвуковом исследовании статистически значимо чаще регистрировались жировой гепатоз и конкременты в желчном пузыре в группе больных, принимавших бигуаниды: 37% и 18,5% соответственно. В остальных группах жировой гепатоз встречался в 41,5% случаев, а конкременты - в I группе в 16,6%, в III - у каждого четвертого. Аналогичные изменения были по такому признаку, как диффузные

Таблица 2.

Частота встречаемости клинических признаков гепатобилиарной патологии в исследуемых группах

Признаки	Частота встречаемости признаков в группах					
	II n=24		III n=27		IV n= 12	
	n	%	n	%	n	%
Субиктеричность кожи	2	8,3	2	7,4	1	8,3 p1, p2<0,01
Субиктеричность склер	2	8,3	2	7,4	1	8,3 p1, p2<0,01
Печеночные ладони	3	12,5	2	7,4	1	8,3 p1, p2<0,01
Сосудистые звездочки	3	12,5	3	11,1	1	8,3 p1, p2<0,01
Пятна Воячека	14	58,3	13	48,1	3	25,0 p1, p2<0,01
Увеличение печени	3	12,5	3	11,1	1	8,3 p1, p2<0,01
Болезненность в точке желчного пузыря	2	8,3	2	7,4	1	8,3 p1, p2<0,01
С-м Ортнера (+)	2	8,3	-	-	-	-

Примечание: p1 - достоверность различий между I и II группами, p2 - между I и III; p3 - между II и III.

Таблица 1.

Частота встречаемости сонографических признаков гепатобилиарной патологии в исследуемых группах

Признаки	Частота встречаемости признаков в группах					
	I n=24		II n=27		III n=12	
	п	%	п	%	п	%
Гепатомегалия	6	25,0	4	14,8	2	16,6 p2, p3<0,01
Диф. изменения в печени	10	41,6	9	33,3	3	25,0 p2, p3<0,01
Жировой гепатоз	10	41,6	10	37,0 p2<0,05	5	41,6 p2, p3<0,01
Холецистит	6	25,0	7	25,9	3	25,0 p2, p3<0,01
Перегиб желчного пузыря	3	12,5	2	7,4	1	8,3 p2, p3<0,01
Дискинезия ЖВП	3	12,5	3	11,1	2	16,6 p2, p3<0,01
Конкременты в желчном пузыре	4	16,6	5	18,5 p2<0,05	3	25,0 p2, p3<0,01
Диф. изменения в поджел. железе	13	54,1	16	59,2	6	50,0 p2, p3<0,01
Патологии нет	8	33,3	9	33,3	4	33,3

Примечание: p1 - достоверность различий между I и II группами, p2 - между I и III; p3 - между II и III

изменения в печени. При этом гепатомегалия встречалась чаще, чем при объективном обследовании: у каждого четвертого в I группе, у каждого седьмого и шестого во II и в III соответственно (p2, p3<0.01). Высокой была частота встречаемости диффузных изменений в поджелудочной железе, которые сонографически сопровождалось снижением эхогенности. Так, в I группе они имелись в 54,1% случаев, в II - в 59,2%, в III - ровно у половины обследованных (p2, p3<0,01). Эхографических изменений не было зафиксировано в 33,3% случаев во всех группах.

Частота регистрации признаков гепатобилиарной патологии возросла при проведении стационарной гепатографии (табл.4).

При гепатосцинтиграфии статистически значимые признаки были найдены при сравнении II и III групп. Гепатомегалия встречалась чаще, чем при сонографии и составила 27,9% - в I группе, 25,0% - в III и 22,2% - во II. Диффузные изменения в печени также чаще регистрировались в I группе, более чем у половины больных (54,1%), тогда как в остальных - менее половины (II - 40,7%, III - 41,6%). Жировой гепатоз встречался у половины больных в I и III группах, несколько реже - во II (48,1%). Между I и II группами найдены значимые различия по признакам хронического холецистита (p2<0,05). При этом чаще данный признак встречался у больных I группы - у каждого третьего, тогда как в других группах - у

Таблица 4.

Частота встречаемости признаков гепатобилиарной патологии по данным стационарной гепатосцинтиграфии в исследуемых группах

Признаки	Частота встречаемости признаков в группах					
	I n=24		II n=27		III n=12	
	п	%	п	%	п	%
Гепатомегалия	7	27,9	6	22,2	3	25,0 p2, p3<0,01
Диф. изменения в печени	13	54,1	11	40,7	5	41,6 p2, p3<0,01
Жировой гепатоз	12	50,0	13	48,1	6	50,0 p2, p3<0,01
Признаки хрон. холецистита	8	33,3	8	29,6 p2<0,05	3	25,0 p2, p3<0,01
Признаки гепатита	2	8,3	2	7,4	-	-
Нет патологии	7	29,1	7	25,9	3	25,0

Примечание: p1 - достоверность различий между I и II группами, p2 - между I и III; p3 - между II и III

каждого четвертого обследованного. Регистрировались признаки хронического гепатита в 8,3% случаев в I группе и 7,4% случаев - во II. Не было патологии по данным ГСГ только у четверти больных всех групп.

Общеклинический этап исследования не является строго специфическим и достаточно информативным для установления полной и точной характеристики функциональных нарушений. Изучение биохимических показателей проводилось в рамках четырех биохимических синдромов: цитолитического, холестатического, гепатодепрессивного и мезенхимально-воспалительного (табл.5).

Достоверно значимые результаты найдены при изучении холестатического, гепатодепрессивного, мезенхимально-воспалительного синдромов. При этом наиболее выраженные изменения были в группе больных, принимавших "Манинил-3,5". Здесь наибольшие изменения наблюдались со стороны уровня содержания в сыворотке крови ГГТ: у больных I группы ее средняя величина была выше в 1,6 раза, чем в контрольной группе ($p1<0,05$). Максимальное увеличение ЩФ наблюдалось в III группе ($p1<0,05$), а холестерина и бета-липопротеидов - во II. Из признаков мезенхи-

мально-воспалительного синдрома статистически значимое повышение тимоловой пробы в 1,4 раза наблюдалось у больных I группы. Не отмечалось существенных различий между группами по уровню общего белка. По показателям цитолитического синдрома значимых изменений не выявлено, хотя средние величины содержания ферментов во всех группах больных СД 2 типа были выше, чем в контрольной группе.

Между группами больных СД с различной сахароснижающей таблетированной терапией статистически значимые различия были по отдельным показателям холестатического синдрома (ГГТ, общий билирубин), гепатодепрессивному синдрому (ПТИ, фибриноген) и мезенхимально-воспалительному (тимоловая проба). Эти различия были зафиксированы между больными, получавшими "Манинил-3,5" и бигуаниды, а также между принимавшими "Манинил-3,5" и "Глибомет".

Изучение микросомального окисления (биотрансформационной функции печени) проводилось с использованием антипиринового теста. Оценивались два показателя: время полувыведения антипирина ($T_{1/2}$) из организма (в часах) и его клиренс (Cl).

Таблица 5.

Встречаемость печеночных биохимических синдромов в исследуемых группах

Биохимические показатели	Средние величины биохимических показателей в группах			
	Здоровые n=15	I n=24	II n=27	III n=12
	M±t	M±t	M+t	M+t
Цитолитический синдром				
АЛТ, ед/л	19,67±1,68	22,0811,24	20,7011,50	20,7511,89
АСТ, ед/л	27,4±2,67	27,50±1,51	26,4412,05	25,3312,16
Холестатический синдром				
ГГТ, ед/л	26,13±1,76	42,6012,93 $p1<0,05$	35,3712,58 $p1<0,05$	32,0913,50 $p2<0,05$
ЩФ, ед/л	123,812,89	139,213,95 $p1<0,01$	135,212,22 $p1<0,01$	141,214,08 $p1<0,01$
общий билирубин, ммоль/л	11,49±0,74	15,71±0,65 $p1<0,01$	14,19±0,61	12,11±0,75 $p2<0,05$
холестерин, ммоль/л	4,55±0,18	4,9810,17 $p1<0,05$	5,1510,17 $p1<0,05$	4,8210,18
Б-ЛП, ед	45,0±1,94	49,8±1,78 $p1<0,01$	52,48±1,76 $p1<0,05$	48,56±1,77
Гепатодепрессивный синдром				
ПТИ, %	89,2±1,32	82,510,84	85,311,10 $p1, p2<0,05$	86,0±1,59
фибриноген, г/л	3,04±0,12	3,4510,15 $p1<0,05$	3,0910,11 $p2<0,05$	3,0311,46 $p2<0,05$
холинэстераза, ед/л	7,61±0,28	6,9710,21	7,1510,14	7,1110,29
Мезенхимально-воспалительный синдром				
Тимоловая проба, ед	2,15±0,16	3,1710,26 $p1<0,01$	2,6110,14 $p1<0,01$ $p2<0,05$	2,28Ю,16 $p2<0,01$
общий белок, г/л	70,29±1,13	71,2411,15	68,6511,19	70,2311,77

Примечание: $p1$ - достоверность различий между контрольной и I, II, III группами; $p2$ - между I и II, III; $p3$ - между II и III

Таблица 6.
Результаты антипиринового теста
в исследуемых группах

группы	n	Т 'Л антипирина, часы	СІ антипирина, мл/мин
		M±m	M±m
Здоровые	15	10,56±0,49	38,84±2,22
I	24	15,17±0,62 p1<0,05	31,26±1,35 p1<0,05
II	27	14,20±0,66 p1<0,01	34,29±1,10 p1<0,01
III	12	14,97±0,93 p1<0,01	34,08±1,33

Примечание: p1 - достоверность различий между контрольной и I, II, III группами; p2 - между I и II, III; p3 - между II и III

Статистически значимые изменения отмечены между контрольной группой и группами больных СД. При этом наибольшие изменения коснулись I группы, где в 1,5 раза увеличен период полувыведения антипирина. Достоверных различий между вариантами лечения СД выявлено не было.

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что у больных СД 2 типа зарегистрированы изменения клинко-функционального состояния печени. При этом как субъективная симптоматика, так и общеклинический осмотр го-

ворят о скудности проявлений. Наиболее информативными являются инструментальные методы исследования, такие как ультразвуковое и стационарная гепатосцинтиграфия, а также лабораторные методы. Наиболее выражены во всех группах больных СД 2 типа такие клинко-биохимические синдромы, как холестатический, гепатодепрессивный, мезенхимально-воспалительный, а также снижение биотрансформационной функции печени. При этом достоверные изменения в зависимости от вида таблетированной терапии найдены только в ряде биохимических показателей и не выявлены при изучении микросомального окисления. Наибольшие изменения коснулись группы больных, принимавших "Манинил-3,5". Несмотря на тот факт, что значимых различий по гликемии, гликированному гемоглобину и осложнениям СД между группами больных не было выявлено, длительность хронической гликемии была достоверно выше у больных, принимавших "Манинил-3,5". Вероятно, на развитие диабетического поражения печени больше влияет длительность и выраженность гипергликемии, чем оптимальные дозировки современных сахароснижающих лекарственных средств, а состояние активности монооксигеназ является генетически обусловленным и не зависит от групп применяемых сахароснижающих таблетированных препаратов.

THE FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF THE II TYPE, DEPENDING ON THE TYPE OF TABLET SUGAR-DECREASING THERAPY

D.E. Nimaeva, T.P. Sizikh, T.T. Konvalova

(Irkutsk State Medical University)

In the article are presented the features of hepatic function state in patients with diabetes Mellitus of the II type, who received the different types of sugar-decreasing tablet therapy. The clinical and biochemical syndromes have been revealed: cholestatic, hepatodepressive, mesenchymal-inflammatory as well as disturbances of the function of monooxygenases (biotransformational function of liver).

Литература

1. Балаболкин М.И. Диabetология. - М.: Мед., 2000. - 672 с.
2. Балаболкин М.И., Кремская В.М. Эффективность и место сиофора (метформина) в терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. - 2001 - №1. - С.41-46.
3. Гагарин В.И., Машинский А.А. Поражения гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом // Актуальные проблемы эндокринологии. Тезисы докладов 3 Всероссийского съезда эндокринологов. - М., 1996. - С.42.
4. Дедов И.И., Демидова И.Ю., Пислаков С.В., Антохин Е.А. Применение глюренорма у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с заболеваниями печени // Проблемы эндокринологии. - 1993. - Т.39, №3. - С.6-8.
5. Демидова И.Ю. Сахарный диабет 2 типа: стратегия и тактика сахароснижающей терапии на современном этапе. Автореферат дисс. ... доктора мед. наук. - М., 2000. - 49 с.
6. Древал А.В., Мисникова И.В., Зайчикова О.С. Микронизированный манинил как препарат первого выбора при неэффективности диетотерапии ИНСД//Сахарный диабет. - 1999. - №2. - С.35-36.
7. Старостина Е.Г. Бигуаниды: второе рождение. // Новый медицинский журнал. - 1998. - №1. - С.2-1.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. - М.: Гэотар Мед., 1999. - 859 с.
9. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. // Biochem J. - 2000 Jun 15; 348. - Pt.3:607-14.
10. Selam J.L. Pharmacokinetics of hypoglycemic sulfonamides: Ozidia, a new concept. // Diabetes-Metab. - 1997 Nov. - 23 Suppl.4. - P.39-43.