

## ХАРАКТЕР ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

*Д.Э. Нимаева, Т.П. Сизых.*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ д.м.н., проф. А.А. Майборода, МУЗ городская поликлиника №1 г.Улан-Удэ, гл. врач - заслуж. врач РФ Т.Р. Трифонова)

**Резюме.** Представлен обзор литературы по состоянию печени при сахарном диабете 2 типа.

По мнению многих авторов выраженность метаболических расстройств у больных сахарным диабетом (СД) зависит от функционального состояния печени [5,6,7,12,19,33,47], этим подчёркивается роль печени в поддержании гликемии при СД, её участие в патогенезе заболевания [38, 39]. Печень - первый орган, в который инсулин приносится с кровью, здесь реализуется гормональный эффект инсулина и опосредуются нарушения углеводного, жирового и белкового обменов [14,18].

Как известно, сахароснижающее действие инсулина проявляется в том, что он активизирует процесс синтеза гликогена в печени и скелетных мышцах. Скорость образования глюкозы в печени является основным фактором, поддерживающим гомеостаз глюкозы в организме, и определяется содержанием инсулина в синусоидах печени. Помимо прямого влияния на продукцию глюкозы печенью, инсулин оказывает и опосредованное действие. На уровне альфа-клеток островка поджелудочной железы инсулин ингибирует секрецию глюкагона. Глюкагон повышает распад гликогена и стимулирует процессы глюконеогенеза. В жировой ткани инсулин угнетает липолиз и, соответственно, концентрацию глицерина и свободных жирных кислот в крови, поступающих в печень, что также приводит к снижению глюконеогенеза [3,4]. При развитии СД увеличение количества жирных кислот препятствует связыванию инсулина с гепатоцитами и подавляет ингибирующий эффект инсулина на печеночный глюконеогенез, что усугубляет инсулинорезистентность. Снижение активности инсулина в печени обуславливает постоянную повышенную продукцию глюкозы печенью [2].

Печени принадлежит ведущее значение в осуществление функционального синтеза пластических структур и обеспечении деятельности других тканей и органов энергетическими субстратами [16,20,26].

Заболевания печени, по мнению ряда авторов: I. Gibbons (1989), B. Kraus et al. (1995), A. Lonardo, A. Grisendi (1992), M.J. Tunon et al (1991), могут не только предшествовать латентному или клиническому течению СД 2 типа, но и способствовать переходу скрытого процесса в его клинически выраженный [15].

Факт поражения печени при СД не вызывает сомнений, однако в ряде руководств по диабетоло-

гии как отечественных, так и зарубежных авторов сам термин "диабетическая гепатопатия" даже не рассматривается.

Распространенность поражений печени при СД достаточно высока. В зависимости от методов диагностики диабетические гепатопатии (ДГ) выявляются в различном проценте случаев. Tiszai с соавт. (1961), Knick с соавт. (1965), А.И. Альперин (1965) наблюдал поражение печени более чем в 33% случаев среди больных СД [31]. Л.С. Пачулия (1988) с соавт. находили нарушения со стороны гепатобилиарной системы уже двух из пяти у 38,8% больных [21]. По данным же П.Н. Бондар с соавт. (1987) ДГ наблюдается от 28 до 66% случаев [12]. Е.Б. Кравец с соавт. (1995) отмечали, что при СД 1 типа частота клинико-функциональных изменений со стороны гепатобилиарной системы может достигать 88,5% [18].

С.А. Абусуев с соавт. (2001) указывает, что ДГ занимают по частоте третье место среди поздних осложнений СД, после диабетических нейро- и нефропатий, но частота встречаемости ее они обнаружили у меньшего числа больных, т.е. при СД 1 и 2 типа в 26,03% и в 20,33% случаев соответственно [1].

Bloodworth (1961) по материалам 5000 секционных исследований выявил цирроз печени у больных СД значительно чаще, чем среди общей массы умерших. На сочетании СД и цирроза печени по результатам аутопсии также указывает Mutting [15]. В.В. Серов (1989) считает, что при диабете цирроз печени встречается в 2-3 раза чаще, чем у лиц, не страдающих им [26]. Частота цирроза печени у мужчин старших возрастных групп при тяжелом течении диабета с гепатопатией составляет 17,4-21,6%, а среди всех больных - 2,7% [5,7]. Однако в этих работах нет указаний о типе СД. Т.Г. Пирихалова у детей с СД 1 типа цирроз печени встречался в 12,7% [25]. При проведении магнито-резонансной томографии печени у больных СД нарушения гепатобилиарной системы обнаруживались значимо в большем проценте случаев, нежели при традиционных клинико-лабораторных методах обследования. Так признаки жировой инфильтрации печени были зарегистрированы в 43,1-69,6% случаев среди детей, дискинезия желчевыводящих путей - в 85,0-100%, хронический холецистохолангит - в 20,0-34,8% обследованных [30]. В то же время Ш. Шерлок и Дж. Дули (1999) считают, что истинное увеличе-

ние частоты развития циррозов при диабете представляется маловероятным, хотя при аутопсии цирроз печени наблюдается в 2 раза чаще, чем в популяции. В большинстве случаев гипергликемия, зарегистрированная при жизни, может быть вторичной по отношению к нераспознанному циррозу [35].

В Республике Саха В.И. Гагарин и А.А. Машинский (1996) при обследовании 325 больных СД с симптомами поражения печени и желчевыводящих путей выявили у них: хронический холестит в 47,7% случаев; хронический гепатит (преимущественно вирусной этиологии) - в 33,6%; диабетическую гепатопатию - в 16,1%; паразитарные заболевания печени (альвеококкоз) и гепатому - в 2,6%. При этом были обнаружены поражения печени и желчевыводящих путей у 216 больных СД 2 типа в 66,5% случаев, а с СД 1 - в 33,5% (109) [8].

При инсулиннезависимом диабете часто образуются желчные камни. По мнению исследователей, вероятно, это связано с изменениями состава желчи при ожирении, а не с прямым влиянием диабета [33].

У больных СД существенно выше распространенность маркеров гемоконтактных гепатитов, чем среди здоровой популяции доноров и составила для гепатитов В и С соответственно 7,9% и 4,2 % на 100 обследованных (в здоровой популяции 0,37-0,72%) [19].

У детей СД серологические маркеры вируса гепатита В были обнаружены в 45% случаев, при хроническом гепатите - в 14,5% [25]. В.Н. Хворостинка (1982) при обследовании 271 больного СД выявила у значимо большего числа (59,7%) клинические признаки хронического гепатита [30]. Как установлено, сахарный диабет сочетается с аутоиммунным хроническим гепатитом и с наличием антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA-D8 и DR3, которые часто встречаются при обоих заболеваниях [35].

Клиническая картина по данным исследователей ДГ чаще скудная и характеризовалась в 4,1-75% случаев независимо от степени компенсации СД следующими симптомами: увеличением печени, болью или чувством тяжести в области правого подреберья, диспепсическими расстройствами, иногда субиктеричностью склер, кожным зудом [5]. Отдельные клинические симптомы, указывающие на патологию печени - гепатомегалия, боли в подреберье, субиктеричность склер, эритема ладоней, диспепсические явления или их комбинации выявляли в 76,9% среди детей уже при декомпенсации СД [25]. Ещё в 1953 г. Goodman связывал гепатомегалию с тяжестью течения диабета. В случаях компенсированного СД увеличение печени было отмечено только в 9% случаев, с тяжелым же течением - в 60% и при декомпенсированном с кетоацидозом - в 100% [32, 35]. Авторами подчеркивалась возможность восстановления нормальных размеров печени при компенсации СД.

С.В. Туркина только в 33,8% случаев больных СД не находила клинико-лабораторных признаков поражения печени. Скудная симптоматика определялась в 43,3% случаев, как то тяжесть в правом подреберье, нерезкий диспепсический синдром, умеренная гепатомегалия. Наличие клинически выраженных астено-вегетативного, диспепсического синдромов, иктеричности склер, сосудистых звездочек, печеночных ладоней, кожных кровоизлияний и точечных геморрагий, расширение вен на передней поверхности живота и значительное увеличение печени определялось в 22,5% случаев [30]. При скудной клинической симптоматике (тяжесть в правом подреберье, нерезко выраженный диспепсический синдром, умеренно выраженная гепатомегалия или отсутствие таковой) изменение активности аминотрансфераз было незначительным.

Л.А. Камердина подчеркивает, что диагностика патологии печени у больных СД сложна, т.к. клинические проявления этого осложнения нередко протекают стерто, бессимптомно. Несмотря на различную частоту и скудность клинических проявлений, морфологические изменения указывают на наличие поражения печени при СД [15]. В 60% случаев диагноз ДГ был установлен лишь с помощью биопсии и эндоскопии [5].

ГТатоморфологически чаще выявляется жировая инфильтрация, её частоту и выраженность исследователи напрямую связывают с продолжительностью и тяжестью течения СД [33]. В настоящее время нет одного, принятого всеми названия данного процесса. Считается наиболее правильным термин - жировая инфильтрация, т.к. избыток жира поступает в клетку извне, а не образуется в ней самой [31]. Однако наиболее распространен термин "жировая дистрофия", кроме того, в литературе существуют и другие названия: жировой гепатоз, стеатоз печени. Жировая инфильтрация может проявляться диффузным увеличением органа с закругленным краем и гладкой поверхностью [26,35]. У детей, больных СД, печень может быть также увеличена не только за счет жировой инфильтрации, но и в связи с избыточным отложением гликогена. Выраженность гепатомегалии не коррелирует с результатами исследования показателей функции печени [35].

Клиническая картина жировой инфильтрации при СД впервые была описана Rokitansky ещё в 1849 году. В литературе приводятся обширные данные о жировой печени при СД, но сведения о частоте встречаемости противоречивы. Kalk (1965) наблюдал этот процесс при СД в 12% случаев, Р.Б. Султаналиева, Е.Б. Галец (1990) - в 28,8%, то время как Becker (1969) - в 50% случаев. Thaler (1966), Nailer с соавт. (1969), Wildhirt (1971) выявили у больных СД жировую инфильтрацию печени более чем в 60% случаев. В итоге, частота жировой инфильтрации печени по данным различных авторов при СД колеблется от 4% до 66% [29,32,48]. Так, Т.Г. Пирихалава (1986) указывает, что жировой гепатоз ею обнаружен у де-

тей СД 1 типа в 49,1% случаев [25]. О.С. Шульга (1984) при проведении радиоизотопной скинтиграфии почти у всех (89,8%) отмечала неравномерное распределение в печени изотопа и увеличение ее, что объяснялось наличием жировой инфильтрации. При этом в 19,2% случаев регистрировалось увеличение преимущественно левой доли и в 26,4% - правой [36]. В.Г. Спесивцева с соавт. По данным изотопного сканирования обнаружили жировой гепатоз только в 19,3% случаев и очаги со снижением накопления. Данный процесс имел место как у худых, так и у тучных больных, но септальный цирроз был зарегистрирован лишь у тучных.

При пункционной биопсии печени жировая инфильтрация устанавливается уже на ранних этапах заболевания, однако данный метод является инвазивным и широко не может быть применим.

Жировой называют печень тогда, когда более 5% массы которой составляет жир, преимущественно в виде триглицеридов. Жир обычно содержится в гепатоцитах и в меньшей мере в перипортальных трактах. Для СД 2 типа более характерно крупнокапельное (макроскопическое) ожирение печени [35].

Многие авторы рассматривают данную патологию не только как наиболее типичное поражение печени при сахарном диабете [15,26], но и специфическое [5]. Существует и другое мнение, что в развитии жировой инфильтрации печени при диабете повинно развивающееся ожирение, а не сам диабет [26]. Следовательно, нет до настоящего времени единого понимания природы развития жировой инфильтрации.

Указываются следующие факторы патогенеза жирового гепатоза: повышенное поступление жира в печень вследствие перегрузки её пищевым жиром и углеводами; обеднение печени гликогеном при относительном или абсолютном дефиците инсулина, что ведет к мобилизации жира из депо и его повышенному отложению в печени в виде триглицеридов. Кроме того, в связи с недостатком инсулина происходит уменьшение окисления жира в органах в результате нарушения межлужечного обмена и затруднение удаления жира из печени из-за пониженного образования липопротеидов при нарушениях белкового обмена [15,31,35]. Существует мнение, что при длительной жировой инфильтрации в печени могут развиваться необратимые процессы цирроза [28].

Кроме того, жировая инфильтрация склонна к декомпенсации процесса под влиянием неспецифических вредных веществ. Нередко она проявляется впервые в виде недостаточности печени во время инфекций, интоксикаций, тяжелых травм и др. [31]. Жировая инфильтрация при СД оказывает влияние на клиническое течение заболевания, так как приводит к различным нарушениям функции печени, в том числе поглотительной и антитоксической [10].

Функциональное состояние печени при СД изменяется в зависимости от тяжести течения и

длительности заболевания, возраста, пола, массы тела больных [5,7,12,33], особенно при присоединении вирусных гепатитов и другого генеза хронических поражений печени [19]. Характерно для поражений печени при СД длительное латентное, малосимптомное клиническое течение при значительных морфофункциональных изменениях [13]. Не всегда удается посему обнаружить функциональные нарушения печени с помощью обычных клинико-лабораторных методов даже при декомпенсированном СД [15].

Ряд авторов считают, что показатели функции печени имеют прямую зависимость от уровней гликемии и инсулина в крови, однако в этих работах не определялся гликированный гемоглобин.

Нарушения ферментативной функции печени обнаружены у многих больных СД, однако всеми исследователями подчеркивается неоднозначность, трудность их лабораторной диагностики [5,7,15]. Они характеризуются повышением активности трансаминаз, альдозазы, фруктозо-2,6-дифосфатальдозазы [5]. Выявлены изменения уровня ферментов анаэробного гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, нарушение оксидоредуктазных реакций, что указывает на снижение ферментативных процессов катаболизма глюкозы в печени. Это обусловлено функциональными и структурными поражениями печени, развитием цитолиза и холестаза, раздражением ретикулоэндотелиальных клеток, нестабильностью гепатоцитов [30].

В.Н. Хворостинка при обследовании 271 человек с СД установила, что изменение показателей пигментного, белкового, межлужечного и ферментативного обменов находится в зависимости от клинической формы СД и возраста больных. У больных с тяжелой формой СД в возрасте 45-59 лет изменение указанных показателей было более выражено, чем у со среднетяжелой формой и молодого возраста. Не обнаружена зависимость изменения этих видов обмена от длительности заболевания и состояния углеводного обмена [33].

Л.И. Борисовская при наблюдении на протяжении 6-8 лет 200 больных СД в возрасте от 16 до 75 лет в начале исследования выявила функциональные нарушения печени в 78,5% случаев, а в конце - в 94,5% [14]. При этом они находились в прямой зависимости не только от тяжести течения, степени компенсации, а и от длительности течения СД. Однако в этой работе степень компенсации определялась только показателями гликемии, что в настоящее время считается недостаточным.

Ш. Шерлок и Дж. Дули высказывают мысль, что при компенсированном диабете изменения показателей функции печени, как правило, отсутствуют и в случае выявления таких отклонений причина их обычно не связана с диабетом. Но в то же время отмечают, что в 80% случаев диабета, сопровождающегося жировой печенью, выявляются изменения хотя бы одного из биохимических показателей сыворотки: активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, ГГТП. При кетоацидозе

возможны гиперглобулинемия и небольшое повышение уровня билирубина в сыворотке [35].

С.В. Туркина при обследовании 124 больных СД показала, что со стороны общепринятых лабораторных тестов, оценивающих функциональное состояние печени, изменения могут быть обнаружены лишь в 15-18,6% случаев [30]. Это, с одной стороны, подтверждает отсутствие грубых нарушений со стороны функционального состояния печени, с другой свидетельствует о низкой информативности указанных тестов в диагностике раннего поражения печени при СД. В клинике для оценки состояния органа имеет значение оценка функций по клинико-биохимическим синдромам.

В.А. Думбрава у больных СД зарегистрировал наличие синдромов цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, воспаления и патологической иммунности [12].

Маркерами синдрома цитолиза и печеночно-клеточных некрозов является активность аминотрансфераз, ЛДГ и её изоформ, альдолазы, глутамилдегидрогеназы, сорбитдегидрогеназы, орнитин-карбамаилтрансферазы в сыворотке крови [25]. Большинство авторов отметили повышение уровня трансаминаз, альдолазы, ЛДГ 4-5, по сравнению с контрольными группами, но при этом в работах не было указано при каком типе СД и степени его компенсации выявлены эти изменения [5,7,33].

У тех больных, у которых регистрировались астено-вегетативный, диспептический синдромы, иктеричность склер, сосудистые звездочки, печеночные ладони, кожные кровоизлияния и точечные геморрагии, расширение вен на передней поверхности живота и значительное увеличение печени, регистрировалось повышение активности аминотрансфераз в 1,2-3,8 раза. В случае скудной клинической симптоматики изменение активности аминотрансфераз было незначительным [30].

Ш.Ш. Шамахмудова нашла повышенной активность сывороточной ЛДГ у больных с декомпенсированным СД, по сравнению с контролем, причем уровень активности зависел от степени тяжести заболевания. Наибольшее повышение наблюдалось при тяжелых формах диабета (416,8+11,5ед. вместо 284,8+10,6 в контроле) [34].

Печень играет ведущую роль в синтезе и обмене белка. В печени происходят синтез и распад белка, переаминирование и дезаминирование аминокислот, образование мочевины, глутатиона, креатинина, холинэстеразы специфический обмен некоторых аминокислот. В печени синтезируется 95-100% альбуминов, 85% глобулинов [25]. При СД выявлены изменения спектра сывороточных белков, характеризующееся развитием гипоальбуминемии и гиперглобулинемии. Увеличение количества глобулинов сопровождается диспротеинемией, которая усугубляется появлением атипичных белков в области бета-1- и альфа-2-глобулинов. Имеет место повышение содержания белков глобулярной и макромолекулярной фракций, возрастание уровня иммуноглобулинов и увеличение белков, имеющих свойства эуглобу-

линов [29]. Ряд исследователей также указывают на снижение уровня альбуминов, повышение глобулинов, снижение альбумино-глобулинового коэффициента [5,29]. Выраженное повышение глобулинов рассматривается как проявление реакции купферовских клеток и гистиоцитарной реакции в перипортальных мезенхимальных клетках, которые обуславливают повышенную выработку глобулинов, вследствие возможного влияния на них воспалительного процесса в мезенхиме печени, недоокисленных продуктов и желчных кислот, имеющихся в крови [33]. В.Н. Хворостинка находит у больных СД повышенными в 2 раза показатели тимоловой пробы, но при этом автор указывает, что больше половины из них имели клинические признаки хронического гепатита [33]. Аналогичные изменения но только в 8% случаев выявила Р.Б. Султаналиева с соавт. Повышение показателей тимоловой пробы объясняется нарушением функции печени, регулирующей постоянство коллоидного состава белков сыворотки крови [29].

Активность холинэстеразы снижалась в 2 раза при диабете по сравнению с параметрами здоровой контрольной группы [29].

При нарушении тока или образования желчи регистрируется синдром холестаза, клиническим признаком которого является кожный зуд, последний может присутствовать не всегда [35]. К маркерам холестаза относятся изменение активности щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы, лейцинаминопептидазы, ГГТП [25,35]. У больных СД была найдена достаточно высокая выявляемость положительных результатов при определении активности ГГТП [30]. Повышение активности ЩФ и ГГТП может быть связано у больных СД как с холестатической реакцией поврежденной печени, так и с нарушением способности печеночных клеток к катаболизму всех фракций ЩФ. I.J. Perry высказал мысль, что повышение сывороточной ГГТП является фактором риска инсулинонезависимого диабета и может быть маркером печеночной инсулинорезистентности [48].

По мнению С.В. Туркиной одним из факторов, определяющим развитие изменений функционального состояния печени является активация процессов перекисного окисления липидов, которые и стимулируют развитие синдромов цитолиза, холестаза, нарушения инактивации токсических соединений [30].

Регистрируемые нарушения поглотительной и экскреторной функций печени у больных СД при проведении радиогепатографии в 52% случаев сочетались с изменениями биохимических показателей: гипоальбуминемией, гиперглобулинемией, повышением содержания связанного билирубина, индикаторных, экскреторных ферментов, а также нарушениями внутрипеченочной гемодинамики. Снижение печеночного кровотока отягощает имеющиеся нарушения гепато-билиарной системы [33].

К показателям биотрансформации органических анионов относят билирубин, отражающий

пигментный обмен. Содержание билирубина у больных СД, по сведениям литературных источников, не выходило за пределы общепринятых колебаний, но средний показатель был статистически достоверно выше, по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об изменении пигментной функции печени [5,28]. В сыворотке крови отмечается увеличение содержания связанного билирубина при нормальном количестве общего билирубина, что может говорить о нарушении экскреторной функции печеночных клеток при сохранении соответствующей функции ретикуло-гистиоцитарных элементов печени [33].

При СД 2 типа нарушения углеводного обмена сочетаются с выраженными изменениями липидного обмена [37]. Роль печени в обмене липидов велика. Гепатоциты захватывают липиды из кровотока и подвергают их метаболизму. В ней образуются и окисляются триглицериды, синтезируются фосфолипиды, холестерин, эфиры ХС, жирные кислоты, липопротеиды, катаболизируются около 30-50% ЛПНП, и около 10% - ЛПВГ1 [5,26]. У больных с инсулинонезависимым диабетом установлено достоверно значимое повышение содержания холестерина [29,37], а также триглицеридов, ХС-ЛПОНП и жирных кислот [41]. Нарушения жиролипидного обмена наиболее выражены при тяжелом течении диабета, декомпенсации обмена, увеличении продолжительности заболевания, у больных старших возрастных групп, при сопутствующих заболеваниях печени и желчевыводящих путей, наличии атеросклероза, ишемической болезни сердца [15].

Имеется также прямая определенная связь между функцией печени и состоянием физико-химических свойств крови: вязкости, удельного веса, гематокрита, кислотно-щелочного равновесия, гиалуронидазной активности сыворотки. Под влиянием лечения больных сахарным диабетом с учетом нарушенного функционального состояния печени происходит одновременная нормализация физико-химических свойств крови и функций печени (белково- и билирубинообразовательной, ферментной), тогда как при лечении без учёта нарушенной функции печени наблюдается лишь тенденция к улучшению [20].

Обезвреживающую функцию печени характеризуют антипириновая и галактозные пробы, повышение аммиака и фенолов [25]. Именно в печени локализованы основные ферментные системы, осуществляющие биотрансформационные превращения и обезвреживание ксенобиотиков [16, 27]. В гепатоцитах наиболее полно представлен набор ферментных систем, осуществляющих окисление разнообразных ксенобиотиков, т.е. веществ, чужеродных для человека [16,25,27,30]. Скорость биотрансформации определяется концентрацией цитохрома Р-450 - суперсемейства гемсодержащих ферментов [17]. В настоящее время известно более 300 его изоформ, способных катализировать по крайней мере 60 типов ферментативных реакций с сотнями тысяч химических структур [17,43]. Наиболее известной функцией цито-

хромов Р-450 является превращение путём микросомального окисления жирорастворимых (липофильных) веществ в более полярные (водорастворимые) метаболиты, которые могут быстро выводиться из организма. Ферменты системы ЦХ Р-450, локализованные в митохондриях, играют важную роль в окислительном, пероксидативном и редуктивном метаболизме множества эндогенных химических веществ, в том числе таких, как стероиды, желчные кислоты, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, биогенные амины [17,27, 43]. Как правило, при микросомальном окислении субстраты ЦХ-Р450 превращаются в менее активные формы, а при митохондриальном - субстраты приобретают важную биологическую активность (более активные минералы - и глюкокортикоиды, прогестины и половые гормоны) [17].

Установлено, что при диабете и при хронических введениях этанола (предположительно, он является транспортной формой ацетальдегида) происходит увеличение уровня одной и той же особой формы ЦХ Р-450 СYP2E1 в печени и изолированных гепатоцитах. Эта изоформа названа «диабетической (алкогольной)». Выявлены экспериментальные субстраты, ингибиторы и индукторы ЦХ Р-450 СYP2E1. При диабете фактором индукции ЦХ Р-450 СYP2E1 в печени является не сам по себе повышенный уровень глюкозы в крови, а снижение уровня инсулина. Процесс индукции является адаптивной реакцией организма, направленной на уменьшение (путём окисления) содержания кетоновых тел. Выраженность индукции коррелирует с тяжестью заболевания и, в частности, с таким показателем, как интенсивность гликозилирования гемоглобина. Важно, что описанные изменения скорости метаболизма были по данным авторов обратимыми при терапии диабета инсулином. Показано, что система ЦХ Р-450 реагирует у самцов и самок крыс с диабетом неодинаково. Значительное увеличение содержания СYP2E1 и других изоформ наблюдалось в печени самцов и нормализовывалось при введении инсулина [17].

В последние годы разработаны методы, позволяющие судить о функциональном состоянии монооксигеназы в организме по фармакокинетике веществ-индикаторов, в частности по кинетике антипирина (АП) и его метаболитов в моче, слюне, крови. АП - соединение пиразолонового ряда (1-фенил-2,3-дпметилпиразолон-5). Основанием для использования АП в качестве индикатора активности ЦХ Р-450-зависимой монооксигеназной системы являются преимущественное метаболизирование его в этой ферментной системе [50], высокая биодоступность (97-100%), незначительное связывание с белками крови (до 10%), равномерное распределение этого соединения и его метаболитов в органах, тканях, жидких средах, а также малая токсичность. Изменение фармакокинетических параметров - снижение клиренса и удлинение периода полувыведения АП - свидетельствуют о подавлении активности биотрансформационной системы при паренхиматозных по-

ражениях печени [50]. АП проба признана оптимальным критерием оценки антитоксической функции печени в клинических условиях [10]. Многими исследователями отмечена высокая корреляция между показателями АП и структурной целостностью ткани печени, содержанием ЦХ Р-450 в печени и гистологическими признаками жирового гепатоза у больных ИЗСД [49]. Так, Е.В. Ханина с соавт., при обследовании 19 больных с ИЗСД выявила у 13 достоверное изменение биотрансформационной системы гепатоцитов. У 9 человек  $T_{1/2}$  АП был сниженным и составил в среднем  $27,4 \pm 5,1$  час. Изменение скорости выведения АП сочеталось с более выраженными нарушениями углеводного и липидного обменов. У 4 больных элиминация АП была ускоренной,  $T_{1/2}$  составил  $3,95 \pm 0,04$  часа. В этой группе в анамнезе отмечалось злоупотребление алкоголем [32].

Л.И. Геллер и М.В. Грязнова в 1982 г. при обследовании 77 больных выявили снижение клиренса АП: у больных с юношеским диабетом до  $26,1 \pm 1,5$  мл/мин, а в зрелом возрасте до  $24,1 \pm 1,0$  мл/мин (у здоровых  $36,8 \pm 1,4$ ). Установлено влияние ожирения и тяжести заболевания на метаболическую активность гепатоцитов [10]. Эти же исследователи в 1987 г. при обследовании 79 больных не выявили существенных различий показателя клиренса АП в сыворотке крови у больных с 1 и 2 типами СД:  $26,1 \pm 1,5$  ( $n=23$ ) и  $24,1 \pm 1,5$  ( $n=56$ ) мл/мин соответственно. Однако у больных ИЗСД в случаях тяжелой формы заболевания клиренс АП был достоверно ниже ( $21,9 \pm 2,3$  мл/мин при  $n=11$ ), нежели при средней степени тяжести диабета ( $29,2 \pm 1,8$  мл/мин при  $n=12$ ,  $p < 0,01$ ). У больных ИЗСД с ожирением отмечалось более значительное снижение клиренса АП ( $21,2 \pm 1,4$  при  $n=37$ ), чем с нормальной массой тела ( $29,8 \pm 2,3$  мл/мин при  $n=19$ ) [19].

Достоверное изменение периода полувыведения АП в слюне было выявлено Г.А. Соколовой с соавт. у больных с СД, осложненных микозом. Так повышение обнаружено при ИЗСД ( $9,8 \pm 0,51$  час) и снижение - при ИНСД ( $5,1 \pm 0,45$  час, у здоровых:  $8,63 \pm 0,4$  час) [28].

Также достоверным нашли снижение метаболизма АП и кофеина I. Klebovich et al. у больных СД 2 типа после 8 недель терапии глипизидом в дозе 2,5 мг [40]. Однако, в работе G.R. Matzke et al. (2000) при исследовании цитохрома Р-450 в образцах слюны и мочи с помощью АП, кофеина, дексаметазона было найдено достоверное повышение метаболизма АП в 72% случаев с СД 1 типа. в то время как при 2 типе - метаболизм любого из препаратов по их данным не изменялся при СД 2 типа. Всего было обследовано 15 больных с СД 1 типа и 16 - с СД 2 типа [42].

С.В. Туркина выявила изменение показателей антипиринового теста в 35,7-45,2% случаев, но в этой работе не указывались типы СД и какие методы лечения использовались [30].

Сведения о влиянии современной лекарственной сахароснижающей терапии на функциональное состояние печени немногочисленны. В опубли-

кованных работах биотрансформационная функция печени до начала лечения не исследовалась. С. Штрауценберг (1972) указывает на токсическое влияние на печень препаратов сульфонилмочевины первой генерации [6]. Следует отметить, что в последнее десятилетие в терапии больных СД применяются таблетированные сульфонилмочевинные средства только второй генерации, которые эффективны в дозах, в 20-100 раз меньших по сравнению с препаратами первой генерации (группы толбутамида). Препараты толбутамида больше чем на 95% метаболизируются в печени [48], а группы глибенкламида, второго поколения, секретируются почками на 30% и желчью - на 70%, при этом без повторного всасывания в кишечнике [11]. Сульфонилмочевинные препараты оказывают центральное и периферическое действие. Центральное действие проявляется стимуляцией секреции и высвобождением инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Периферический эффект сахаропонижающего действия препаратов сульфонилмочевины опосредуется через влияние на рецепторы к инсулину. Показано, что данные лекарственные средства приводят к увеличению количества рецепторов на клетках-мишенях (гепатоциты, мышечная и жировая ткань, лимфоциты и другие клетки) [4]. М.И. Балаболкин, Л.Б. Недосугова установили, что длительное применение глюренорма в течение 1 года не сопровождалось ухудшением лабораторных показателей, таких как: АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, билирубина, ПТИ, общего холестерина и триглицеридов. А.В. Древал, И.В. Мисникова. О.С. Зайчикова при применении микронизированного манинила 3,5 мг исследовали уровни печеночных трансаминаз, общего билирубина, креатинина, мочевины, которые не претерпели изменений за все время исследования [11]. В то же время, по данным исследователей Ш. Шерлок и Дж. Дули, лечение сахароснижающими препаратами сульфонилмочевины может осложняться холестатическим и гранулематозным поражением печени [35].

Современные бигуаниды были предложены в 1956-1957 гг., но из-за публикаций о развитии лактацидоза препараты широко не использовались. При применении бигуанидов первой генерации (диботина, адебита) рекомендовалось проводить контроль функционального состояния печени [7]. В дальнейшем тщательный анализ показал, что при применении метформина лактацидоз развивался крайне редко и данный препарат с 1990-х годов переживает "второе рождение". На сегодняшний день метформин рекомендован Европейской группой для лечения диабета как препарат (первого) выбора при лечении больных с ожирением. И.Ю. Демидова, М.И. Балаболкин, В.М. Кремская указывают об эффективности применения Сиофора в дозе 500 и 850 мг (Берлин-Хем/Менарини Фарма ГмбХ) у больных с СД 2 типа и избыточной массой тела. Применение его способствует значительному снижению гликемии натощак и улучшению гликемического профиля в целом. Данный эффект обусловлен повышением

чувствительности печеночных клеток к инсулину, угнетением в печени процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, увеличением синтеза гликогена. Хотя метформин уменьшает продукцию глюкозы печенью, но большинство исследователей считают, что этот эффект не является следствием взаимодействия и нарушения метформинной функции митохондриальной мембраны и не сочетается с угнетением окислительной функции митохондрий [44]. Основным механизмом является подавление печеночного глюконеогенеза, что обусловлено торможением поступления аланина, пирувата, лактата, глутамина и глицерола (основные субстраты глюконеогенеза) в гепатоциты и ингибированием пируваткарбоксилазы, фруктозо-1.6,-биосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы (И.И. Дедов, И.Ю. Дедова, 1993). Метформин улучшает метаболизм инсулина в печени без количественного его поглощения и не влияет на скорость печеночного кровотока. Сиофор оказывает нормализующее влияние на содержание липидов в сыворотке крови: холестерина, триглицеридов, холестерина-ЛНП и ЛОНП, а также, возможно, повышает уровень холестерина ЛВП [2], уменьшает инсулинорезистентность, что проявляется снижением уровня инсулина в крови. Метформин экскретируется почками в неизменном виде, не подвергается биотрансформации, не инактивируется в печеночной ткани [45]. Тем не менее, как указывают авторы, одним из относительных противопоказаний является повышение в сыворотке крови уровня печеночных ферментов. При печеночной недостаточности увеличивается риск лактацидоза (Е.Г. Старостина, 1998).

В России с 2000 года зарегистрирован комбинированный препарат Глибомет (Берлин-Хеми/Ме-нарини Фарма ГмбХ), содержащий официальные формы малых доз глибенкламида (2,5 мг/таб) и метформина (400 мг/таб).

Таким образом, при анализе литературы мы выявили ряд работ, посвященных изучению отдельных функций печени у больных СД при этом они противоречивы, в большинстве случаев без комплексного изучения функций печени, как правило без характеристики системы биотрансформации, без указания типа диабета, оценки состояния степени тяжести и компенсации [6,7,12,15,25,30]. Не были выделены основные клинико-

биохимические синдромы поражений печени при СД именно 2 типа, распространенность которого сравнивают в настоящее время с эпидемией.

Вместе с тем существует ряд различных факторов, создающих условия для весьма частых поражений одного из важнейших органов - печени при СД 2 типа: поражение её основным патологическим процессом; частое сочетание диабета с другой гепатобилиарной патологией; пожизненное применение пероральных сахароснижающих и других таблетированных средств, основной метаболизм которых происходит, как правило, в печени. Ограниченное количество работ было посвящено изучению функции печени на фоне лечения современными сахароснижающими препаратами, при этом следует отметить, что биотрансформационная и др. функции печени до начала лечения этими средствами не изучалась. Посему вытекает наиболее важный вопрос в этом аспекте - роль системы биотрансформации ксенобиотиков в печени при СД остается недостаточно изученной. В литературных источниках существуют совершенно противоречивые данные о метаболизме одних и тех же препаратов у больных СД. Остается открытым вопрос - какова роль нарушений монооксигеназной системы печени в развитии СД и его осложнений? Предшествуют ли СД эти изменения в ферментативной монооксигеназной системе печени или есть следствие хронической гипергликемии и компонентом развившегося метаболического синдрома?

Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения биотрансформационной функции и роли этих изменений в развитии диабетической гепатопатии. Необходима разработка новых методов ранней диагностики диабетической гепатопатии в клинических условиях.

Общепризнанно, что улучшение качества компенсации СД и использование современных лекарственных форм дают положительные результаты: сохранение жизни больных, снижение частоты и тяжести диабетических осложнений, снижение числа и сроков госпитализации, обеспечение по возможности нормального качества жизни больных в обществе. Все это делает необходимым комплексное изучение функций печени при СД 2 типа с учетом современных знаний о заболевании.

## THE CHARACTER OF LESION OF LIVER IN DIABETES MELLITUS OF THE 2<sup>nd</sup> TYPE

D.E. Nimaeva, T.P. Sizikh

(Irkutsk State Medical University)

The review of the literature on condition of liver in diabetes mellitus of the 2<sup>nd</sup> type is presented.

### Литература

1. Аметов А.С. Патогенез инсулинонезависимого диабета // Диабетология. - 1995. - Вып.1. Вып.2. - С.1-3.
2. Аметов А.С., Топчиашвили В., Виницкая Н. Влияние сахароснижающей терапии на атерогенность липидного спектра у больных ИНСД // Диабетология. - 1995. - Вып. 1. - С. 15-19.
3. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. - М., Мед., 1994.-381 с.
4. Балаболкин М.И. Диабетология. - М., Мед., 2000. - 672 с.
5. Бондар П.Н., Мусиенко Л.П. Диабетическая гепатопатия и холецистопатия // Проблемы эндокринологии. - 1987. - № 1, - С.78-84.
6. Борисенко Г.В. Функциональное состояние печени и миокарда у больных сахарным диабетом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Харьков. 1972. - 13 с.

7. Борисовская Л.И. Клинико-морфологические изменения печени при сахарном диабете. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1981. - 24 с.
8. Гагарин В.И., Машинский А.А. Поражения гепатобиллярной системы у больных сахарным диабетом // Актуальные проблемы эндокринологии. Тезисы докладов 3 Всероссийского съезда эндокринологов. - М., 1996. - С.42.
9. Геллер Л.И., Грязнова М.В. Антитоксическая функция печени и влияние на неё зиксорина у больных сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. - 1987. - №4. - С.9-10.
10. Геллер Л.И., Гладких Л.Н., Грязнова М.В. Лечение жирового гепатоза у больных сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. - 1993 - №5. - С.20-21.
11. Древалев 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.
12. Думбрава В.А. Динамика инсулиновой активности и функционального состояния печени при сахарном диабете. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Кишинёв, 1971. - 29 с.
13. Ефимов А.С., Ткач С.Н., Щербак А.В., Лапко Л.И. Поражение желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. - 1985. - №4. - С.80-84.
14. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. - М., Мед. 1989. - 288 с.
15. Камердина Л.А. Состояние печени при сахарном диабете и синдром сахарного диабета при некоторых поражениях печени. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Иваново. 1980. - 28 с.
16. Киселёв И.В. Функциональное состояние печени у больных острым лейкозом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Иркутск. 1998. - 30 с.
17. Ковалёв И.Е., Румянцев Е.И. Система цитохрома Р-450 и сахарный диабет // Проблемы эндокринологии. - 2000. - Т.46, №2. - С. 16-22.
18. Кравец Е.Б., Бирюлина Е.А., Миронова З.Г. Функциональное состояние гепатобиллярной системы у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. - 1995. - №4. - С. 15-17.
19. Нанле А.П. Клинико-эпидемиологические особенности вирусных гепатитов В и С у больных с сопутствующей эндокринной патологией (сахарный диабет). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - С-Пб. 1998. - 23 с.
20. Овчаренко Л.И. Физико-химические свойства крови и функциональное состояние печени при сахарном диабете. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Харьков. 1974. - 13 с.
21. Пачулия Л.С., Каладзе Л.В., Чиргадзе Л.П., Абашидзе Т.О. Некоторые вопросы изучения состояния гепатобиллярной системы у больных сахарным диабетом // Современные проблемы гастроэнтерологии и гепатологии. Материалы научной сессии 20-21.10.1988 МЗ ГССР НИИ экспериментальной и клинической терапии. - Тбилиси. 1988. - С.283.
22. Пирихалова Т.Г. Состояние печени у детей, больных сахарным диабетом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М. 1986. - 22 с.
23. Подымова С.Д. Болезни печени. - М., Мед. 1998. - 704 с.
24. Сизых Т.П. Патогенез аспириновой бронхиальной астмы // Сиб.мед. журнал. - 2002. - №2. - С.5-7.
25. Соколова Г.А., Бубнова Л.Н., Иванов Л.В., Береговский И.Б., Нерсисян С.А. Показатели иммунной и монооксигеназной системы у больных сахарным диабетом и микозами стоп и кистей // Вестник дерматологии и венерологии. - 1997. - №1. - С.38-40.
26. Султаналиева Р.Б., Галец Е.Б. Состояние печени при сахарном диабете // Вопросы гастроэнтерологии и гепатологии. - Фрунзе, 1990. - С.91-95.
27. Туркина С.В. Состояние антиоксидантной системы при диабетическом поражении печени. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Волгоград. 1999. - 32 с.
28. ЗГХазанов А.И. Функциональные пробы в диагностике заболеваний печени. - М.: Мед., 1968.
29. Ханина Е.В., Горштейн Э.С., Мичурина С.П. Использование антипиринового теста при оценке функционального состояния печени у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. - 1990. - Т.36, №3. - С. 14-15.
30. Хворостинка В.Н., Степанов Э.П., Волошина Р.И. Радиоизотопное исследование функционального состояния печени у больных сахарным диабетом // Врачебное дело. - 1982. - №11, - С.83-86.
31. Шамахмудова Ш.И. Сывороточная ЛДГ и её изоферменты при сахарном диабете // Медицинский журнал Узбекистана. - 1980. - №5. - С.54-57.
32. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. - М.: Гэстар Мед., 1999. - 859 с.
33. Шульга О.С. Состояние гепатобиллярной системы у больных сахарным диабетом // Вопросы теоретической и клинической медицины. - Томск. 1984. - Вып. 10. - С. 161-162.
34. Bell G.L. Lilly Lecture. Molecular defect in diabetes mellitus // Diabetes. - 1990. - N.40. - P.413-422.
35. Consoli F. Role of liver in pathophysiology of NIDDM // Diabetes Care. - 1992 Mar. - Vol.5, N.3. - P.430-41.
36. Cotrozzi G., Castini-Ragg V., Relli P., Buzzelli G. // Role of the liver in the regulation of glucose metabolism in diabetes and chronic liver disease. - Ann-Ital-Med Int. - 1997 Apr-Jun. - Vol.12, N.2. - P.84-91.
37. Klebovich L, Rautio A., Salonpaa P., Arvela P. et al. Antipyrine, coumarin and glipizide affection acetylation measured by caffeine test // Biomed-Pharmacother. - 1995. - Vol.49, N.5. - P.225-227.
38. Malstrum R., Packard C.J., Caslake M., Bedford D. et al. // Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM // Diabetologia. - 1997 Apr. - Vol.40, N.4. - P.454-462.
39. Matzke G.R., Frye R.F., Early J.J., Straka R.J. Evaluation of the influence of diabetes mellitus on antipyrine metabolism and CYP1A2 and CYP2D6 activity // Pharmacotherapy. - 2000 Feb. Vol.20, N.2. - P. 82-190.
40. Nelson D R., Kamataki T., Waxman D.J. et al. // DNA and Cell. Biol. - 1993. - Vol. 12, N.1. - P. 1-51.
41. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. // Biochem J. - 2000 Jun 15. - Vol.348. - Pt3. - P.607-614.
42. Pentikainen P.J., Neuvonen P.J., Penttila A. // Eur. J. Clin. Pharmacol. - 1979. - N16. - P. 195-202.
43. Perry I.J., Wannamethee S.G., Shaper A.G. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM // Diabetes Care. - 1998 May. - Vol.21, N.5. - P.732-737.
44. Ruggere M.D., Patel J.C. // Diabetes. - 1983. - Vol.32. -Suppl. I. - P.25a.
45. Selam J.L. Pharmacokinetics of hypoglycemic sulfonamides: Ozidia, a new concept // Diabetes-Metab. - 1997 Nov. -N.23, Suppl.4. - P.39-43.
46. Toda A., Shimeno H., Nagamatsu A., Shigematsu H. // Xenobiotica. - 1987. - Vol.17. - P. 1975-1983.
47. Vuitton D., Miguett J.P., Camelot G. // Gastroenterology. - 1981. - Vol.80, N.1. - P. 112-118.