

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ МОНООКСИГЕНАЗ

Д.Э. Нимаева, Т.П. Сизых.

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

**Резюме.** Представлены результаты комплексного исследования клинико-функциональных особенностей течения сахарного диабета (СД) 2 типа в зависимости от состояния системы монооксигеназ (биотрансформационной функции) печени (по данным антипиринового теста). Обследовано 86 больных сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, 8 их близких родственников и 15 здоровых лиц. Установлено, что у больных СД 2 типа с значительно выраженными нарушениями биотрансформационной функции чаще выявляются не только изменения клинико-функционального состояния печени, но и специфические осложнения СД. Отмечено, что изменения антипиринового теста имеются и у близких родственников этих больных, что говорит о наследственном характере энзимопатии в системе монооксигеназ.

Сахарный диабет (СД) 2 типа является третьим по распространенности заболеванием на земном шаре [7]. Актуальность проблемы обусловлена тем, что помимо высокой распространенности СД является одной из частых причин инвалидизации и летальности. К таким исходам ведут сосудистые осложнения: ретинопатия, нефропатия, нейропатия, инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей.

Одним из наиболее важных механизмов развития СД 2 типа считается инсулинорезистентность и повышенная продукция глюкозы печенью [2]. В то же время печень не только участвует в патогенезе, но и сама страдает от хронической гипергликемии. Печень - первый орган, в который инсулин приносится с кровью, здесь реализуется его гормональный эффект и опосредуются нарушения углеводного, жирового и белкового обменов [2,3,6]. Многие исследователи выделяют патологическое поражение печени при СД - диабетическую гепатопатию - от 20,33 до 88,5% случаев [1,3].

Известно, что значительные метаболические нарушения в печени связаны, в первую очередь, с изменениями её биотрансформационной функции [3,4]. Все ксенобиотики - чужеродные вещества, поступающие в организм, подвергаются в печени биотрансформации (метаболизму). Ведущая роль при этом принадлежит монооксигеназной системе, основным компонентом которой является цитохром Р-450. Его связывание определяют по изменению спектра поглощения метаболических маркеров. В качестве такого маркера в настоящее время используют антипирин. Антипириновый тест чувствителен и безопасен для исследуемого. Увеличение периода полувыведения или снижение клиренса антипирина свидетельствуют об угнетении микросомальных окислительных ферментов, а изменения противоположного характера - об их активации [4,5].

Ряд авторов отмечает высокую корреляцию между показателями антипирина и структурной

целостностью ткани печени, содержанием цитохрома Р-450 в печени и гистологическими признаками жирового гепатоза у больных СД 1 типа [3,8,9,10]. В то же время, при анализе доступной нам литературы мы не выявили работ по изучению биотрансформационной функции печени в зависимости от тяжести и осложнений СД, в т.ч. и при СД 2 типа. Остается открытым вопрос - связана ли степень изменения биотрансформации со степенью тяжести СД 2 типа, в том числе и с наличием сосудистых осложнений? Предшествуют ли изменения биотрансформации развитию СД 2 типа или непосредственно реализуются уже при наличии хронической гипергликемии? Эти вопросы побудили нас к изучению данной проблемы. Целью настоящей работы явилось комплексное изучение клинико-функциональных особенностей течения СД 2 типа в зависимости от биотрансформационной функции печени.

### Материалы и методы

Было обследовано 86 больных с СД 2 типа, 8 близких родственников больных и 15 здоровых лиц, не имеющих близких родственников с СД 2 типа.

Диагноз СД 2 типа устанавливался в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ от 1999 года. Степень тяжести СД определяли в соответствии с критериями, предложенными М.И. Балаболкиным [2]. Больные СД 2 типа были разделены на две группы, в зависимости от степени изменений биотрансформационной функции печени по данным антипиринового теста. В I группу вошли 32 (37,2%) больных, у которых выявлено значимое нарушение биотрансформационной функции печени, во II - 54 (62,8%) имеющих значимо меньшие ее изменения.

В I группе было мужчин - 12 (37,5%), женщин - 20 (62,5%). Средний возраст их составил  $46,75 \pm 6,77$  лет, а средний индекс массы тела (ИМТ) -  $27,73 \pm 1,57$  кг/м<sup>2</sup>. Длительность заболевания равнялась в этой группе  $5,8 \pm 1,8$  года. Показа-

тели были гликемии натощак  $5,7 \pm 2,38$  ммоль/л, через 2 часа после приема пищи -  $9,31 \pm 4,67$  ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составил  $9,86 \pm 2,3\%$ . Среди больных распространенность осложнений СД зарегистрирована: нейропатия - в 90,6% случаев (29), ретинопатия - в 71,8% (23), нефропатия - в 68,7% (22). Диабетическая стопа найдена у 6 (18,7%) больных, перенесли инфаркт миокарда - 5 (15,6%), инсульт 3 (9,3%).

Во II группе было мужчин - 18 (33,3 %), женщин - 36 (66,7%), со средним возрастом  $42,3 \pm 4,22$ . Средний ИМТ составил  $26,44 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>, длительность СД -  $3,4 \pm 0,8$  года. Показатели гликемии равнялись натощак  $6,54 \pm 0,76$  ммоль/л, после приема пищи -  $8,2 \pm 2,1$  ммоль/л. Уровень HbA1c был  $9,44 \pm 2,0\%$ . У больных этой группы зафиксированы следующие осложнения СД: нейропатия - в 83,3% (45), ретинопатия - в 53,7% (29), нефропатия - в 42,5% (23). Инфаркт миокарда перенесли 2 (3,7%) больных.

Как видно, 2/3 исследуемых в обеих группах составили женщины. Значимых различий по полу, возрасту, ИМТ в группах больных СД нет ( $p > 0,05$ ).

В III группе находились близкие родственники больных СД 2 типа, но не имеющих этого заболевания - 8 человек. Были обследованы родственники тех больных, у которых имелись нарушения биотрансформационной функции печени. Среди них проводились анкетирование с антропометрией, клинический осмотр и антипириновый тест. Для исключения СД проводился в соответствии с рекомендациями ВОЗ стандартный глюкозотолерантный тест с 75 граммами глюкозы. Среди них было 3 мужчин и 5 - женщин со средним возрастом равным  $32,75 \pm 6,51$ , и средним ИМТ -  $25,3 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>. Гликемия натощак у них составила  $4,48 \pm 0,3$  ммоль/л. Достоверных различий по полу, возрасту, ИМТ между этой группой и группами больных СД не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В группе 15 здоровых лиц находилось 7 мужчин и 8 - женщин, средний возраст их был  $31,05 \pm 2,8$ , ИМТ -  $24,8 \pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup>, гликемия натощак составила  $4,64 \pm 0,22$  ммоль/л. В сравнении по полу, возрасту и ИМТ между группами больных СД и здоровыми лицами значимых различий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

При анкетировании исследуемых обращалось внимание на возможность поражения печени: перенесенный вирусный гепатит (ВГ) или контакт с ним, тяжелые инфекции и интоксикации, злоупотребление алкоголем, учитывался отягощенный профессиональный анамнез (работа с гепатотоксическими веществами, электромагнитными излучениями).

Больным проводились антропометрия с определением ИМТ, общие анализы крови и мочи, флюорография грудной клетки, ЭКГ.

Полное клиническое обследование включало также определение тощачовой и постпрандиальной гликемии в капиллярной крови глюкозооксидантным методом на аппарате "Eksan-G".

Для диагностики специфических осложнений СД проводились:

- определение диабетической нефропатии: при отсутствии протеинурии - с помощью определения микроальбуминурии тест-полосками "Micral-Test"-Boehringer Mannheim. Положительным считался результат, если концентрация альбумина в моче превышала 20 мг/л. При макропротеинурии для уточнения тяжести нефропатии 20 больным проводилась проба Реберга;
- определение диабетической нейропатии: измерение вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона по шкале от 0 до 8 баллов в стандартных точках, тактильной чувствительности с помощью монофиламента 10 грамм Semmes-Weinstein, болевой чувствительности с помощью тупой иглы. Кроме того, все больные были осмотрены неврологом. Для диагностики кардиальной нейропатии проводилась ЭКГ с пробами Вальсальвы и с глубоким дыханием;
- определение диабетической ретинопатии проводилось окулистом при исследовании глазного дна методом прямой офтальмоскопии.

Степень компенсации СД за последние три месяца оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) с помощью набора микроколонок "Диабет-тест" на спектрофотометре "Genesis". Уровень менее 8% свидетельствовал об удовлетворительной компенсации, более 8% - о декомпенсации. Для больных, принимающих инсулинотерапию, верификация диагноза СД 2 типа проводилась с помощью определения С-пептида радиоиммунным методом.

Функциональное состояние печени по данным биохимических методов оценивалось в рамках четырех биохимических синдромов: цитолитического (определение активности АСТ, АЛТ методом Райтмана-Френкеля на селективном полуавтоматическом биохимическом анализаторе FP-901 Labsystems, Финляндия), холестатического (билирубин по Ендрашику, щелочная фосфатаза (ЩФ), общий холестерин, (3-липопротеиды ((3-ЛП) ферментативными реакциями на аппарате FP-901 Labsystems, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТ) на биохимическом анализаторе Cobas M-Roche), гепатодепрессивного (протромбиновый индекс по Тугулкуву, холинэстераза на FP-901 Labsystems) и мезенхимально-воспалительного (тимоловая проба и общий белок турбодиметрическим методом)). Кроме того, проводились: определение маркеров вирусного гепатита В и С иммуноферментным методом, УЗИ органов брюшной полости на аппарате "Алока-1180" (Япония) по общепринятой методике, статическая гепатосцинтиграфия печени с технецием <sup>99m</sup>Tc на гаммакамере MB-9100. Биотрансформационную функцию печени оценивали по антипириновой пробе в соответствии с методическими рекомендациями А.С. Логинова на спектрофотометре СФ-26, определяли время полувыведения (T<sub>1/2</sub>)Н клиренс антипирина.

Таблица 1.

Частота встречаемости признаков гепатобилиарной патологии у больных СД 2 типа и близких родственников больных СД 2 типа в зависимости от биотрансформационной функции печени.

| Жалобы                                              | Частота встречаемости жалоб |      |          |      |          |      |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|------|----------|------|----------|------|
|                                                     | I, n=32                     |      | II, n=54 |      | III, n=8 |      |
|                                                     | п                           | %    | п        | %    | п        | %    |
| <i>Астеновегетативный синдром:</i>                  | 21                          | 65,6 | 20       | 37,0 | 3        | 37,5 |
| Гипотония                                           | 2                           | 6,2  | 6        | 11,1 | 1        | 12,5 |
| Слабость по утрам                                   | 5                           | 15,6 | 16       | 29,6 | 2        | 25,0 |
| Быстрая утомляемость                                | 20                          | 62,5 | 20       | 37,0 | 2        | 25,0 |
| <i>Желудочная диспепсия:</i>                        | 14                          | 43,7 | 16       | 29,6 | 4        | 50,0 |
| Боли в животе                                       | 7                           | 21,8 | 7        | 12,9 | -        | -    |
| Тошнота                                             | 5                           | 15,6 | 7        | 12,9 | 2        | 25,0 |
| Рвота                                               | -                           | -    | -        | -    | -        | -    |
| Изжога                                              | 5                           | 15,6 | 8        | 14,8 | 1        | 12,5 |
| Отрыжка                                             | 6                           | 18,7 | 9        | 16,6 | 1        | 12,5 |
| <i>Кишечная диспепсия:</i>                          | 15                          | 46,8 | 22       | 40,7 | 4        | 50,0 |
| запоры                                              | 7                           | 21,8 | 6        | 11,1 | 1        | 12,5 |
| кашицеобразный неустойчив стул                      | 13                          | 40,6 | 9        | 16,6 | 3        | 37,5 |
| метеоризм                                           | 14                          | 43,7 | 11       | 20,3 | 3        | 37,5 |
| <i>Гепатобилиарный синдром:</i>                     | 14                          | 43,7 | 16       | 29,6 | 3        | 37,5 |
| Горечь во рту                                       | 13                          | 40,6 | 9        | 16,6 | 2        | 25,0 |
| Непереносимость жирного                             | 14                          | 43,7 | 7        | 12,9 | 3        | 37,5 |
| Боль в правом подреберье                            | 10                          | 31,2 | 6        | 11,1 | 1        | 12,5 |
| <i>Холестатический синдром:</i>                     | 8                           | 25,0 | 6        | 11,1 | 1        | 12,5 |
| Темная моча                                         | 3                           | 9,3  | 1        | 1,8  | -        | -    |
| Светлый стул                                        | 3                           | 9,3  | 1        | 1,8  | -        | -    |
| Желтушность кожи                                    | 8                           | 25,0 | 3        | 5,5  | 1        | 12,5 |
| Желтушность склер                                   | 6                           | 18,7 | 3        | 5,5  | 1        | 12,5 |
| Кожный зуд                                          | 7                           | 21,8 | 3        | 5,5  | 1        | 12,5 |
| <i>Суставной синдром:</i>                           | 18                          | 56,2 | 16       | 29,6 | 1        | 12,5 |
| боли в суставах без их деформации и огран. движений |                             |      |          |      |          |      |
| <i>Геморрагический синдром:</i>                     | 11                          | 34,3 | 5        | 9,2  | 3        | 37,5 |
| кровотечения из носа, десен, обильн. менструации    |                             |      |          |      |          |      |
| <i>Не предъявляли жалоб</i>                         | -                           | -    | 20       | 37,0 | 2        | 25,0 |

Применялись стандартные методы статистического анализа: вычислялись средние арифметические значения показателей и ошибки средних ( $M \pm t$ ), стандартное отклонение (сигма). Для оценки достоверности различий между параметрическими показателями использовался критерий Стьюдента, непараметрических - хи-квадрат.

#### Результаты и обсуждение

При опросе больных выявлено, что 82,9% обследованных (78 чел.) имели жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (табл. 1). При этом наибольшее количество жалоб в процентном соотношении зарегистрировано в I и III группах. Ведущими жалобами в трех группах были: астеновегетативный (в I группе-65,6%, во II - 37,0%, в III - 37,5%), кишечной диспепсии (I группа - 46,8%, II - 40,7%, III - 50,0%), желудочной диспепсии (I группа - 43,7%, II - 29,6 %, III - 50%), клеточно-печеночной недостаточности (гепатобилиарный) (I - 43,7%, II - 29,6 % и III - 37,5% соответственно), суставной (I - 56,2%, II - 29,6%, III - 12,5%), геморрагический (I - 34,3%, II - 9,2%, III - 37,5%), холеста-

тический (I - 25,0 %, II - 11,1 % и III - 12,5%). Во всех трех группах лихорадочный синдром (немотивированная температура) не наблюдался.

Анализ профмаршрута у лиц, имеющих вышеуказанные жалобы, показал, что в более, чем в половине случаев (53,3%) в анамнезе имелись неблагоприятные длительные контакты с гепатотоксическими веществами. Кроме того, в обеих группах больных СД выявлены носители вирусного гепатита: в I группе - 2 (6,2%) человека, во II - 3 (5,5%). Хронический вирусный гепатит В или С зарегистрирован у 2 (6,2%) больных из I группы и у 3 (5,5%) из II. Туберкулез легких зафиксирован у одного (3,1%) больного из I группы. Обращает внимание, что сопутствующая патология чаще встречалась у больных СД, имеющих нарушения биотрансформационной функции печени и их близких родственников (табл.2).

Так, почти каждый четвертый в I и III группах страдает хроническим гастритом и холециститом (в I - 21,8% и 25,0%; в III - 37,5% и 25,0%), а каждый четвертый имеет признаки проявления псевдоаллергии (в I - 24,9%, в III - 25%). В то

время как во II группе, у которых не изменена биотрансформационная функция печени, эти патологии встречаются значительно реже, как и в целом, - сопутствующие заболевания (гастрит - 11,1%, холецистит - 12,9%, крапивница и риносинусопатия - 3,6%). Во всех группах встречались артериальная гипертензия и хронический пиелонефрит, но при этом чаще почти в 2 и более - в I группе. Большинство больных имели повышенное артериальное давление (62,5%), каждый третий - пиелонефрит (34,3%).

Таблица 2.

*Частота встречаемости сопутствующей патологии в исследуемых группах*

| Сопутствующая патология  | Количество человек в группах |      |          |      |          |      |
|--------------------------|------------------------------|------|----------|------|----------|------|
|                          | I, n=32                      |      | II, n=54 |      | III, n=8 |      |
|                          | п                            | %    | п        | %    | п        | %    |
| Язвенная болезнь         | 1                            | 3,1  | -        | -    | -        | -    |
| Гастрит                  | 7                            | 21,8 | 6        | 11,1 | 3        | 37,5 |
| Холецистит               | 8                            | 25,0 | 7        | 12,9 | 2        | 25,0 |
| Вирусный гепатит В или С | 2                            | 6,2  | 3        | 5,5  | -        | -    |
| Туберкулез легких        | 1                            | 3,1  | -        | -    | -        | -    |
| Гипотиреоз               | 2                            | 6,2  | 2        | 3,7  | -        | -    |
| Артериальная гипертензия | 20                           | 62,5 | 21       | 38,8 | 2        | 25,0 |
| Пиелонефрит              | 11                           | 34,3 | 16       | 29,6 | 1        | 12,5 |
| Крапивница               | 5                            | 15,6 | 1        | 1,8  | 1        | 12,5 |
| Риносинусопатия          | 3                            | 9,3  | 1        | 1,8  | 1        | 12,5 |
| Экзема                   | 2                            | 6,2  | -        | -    | -        | -    |
| Псориаз                  | 1                            | 3,1  | -        | -    | -        | -    |

Осмотр больных выявил во всех трех группах те или иные признаки поражения печени, в том числе и среди тех, кто не предъявлял жалоб при опросе (табл.3).

Таблица 3.

*Клинические признаки гепатобилиарной патологии, встречаемые в исследуемых группах при осмотре*

| Признаки                              | Частота встречаемости признаков в группах |      |          |      |          |      |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|------|----------|------|----------|------|
|                                       | I, n=32                                   |      | II, n=54 |      | III, n=8 |      |
|                                       | п                                         | %    | п        | %    | п        | %    |
| Желтушность кожи                      | 7                                         | 21,8 | 8        | 14,8 | 2        | 25,0 |
| Желтушность склер                     | 6                                         | 18,7 | 8        | 14,8 | 2        | 25,0 |
| Печеночные ладони                     | 7                                         | 21,8 | 7        | 12,9 | 2        | 25,0 |
| Сосудистые звездочки                  | 8                                         | 25,0 | 7        | 12,9 | 2        | 25,0 |
| Пятна Воячека                         | 22                                        | 68,7 | 31       | 57,4 | 3        | 37,5 |
| Увеличение печени                     | 9                                         | 28,1 | 8        | 14,8 | -        | -    |
| Болезненность в точке желчного пузыря | 6                                         | 18,7 | 7        | 12,9 | 1        | 12,5 |
| С-м Орнтера (+)                       | 7                                         | 21,8 | 3        | 5,5  | 1        | 12,5 |

Как видно из таблицы 3, наибольшее количество объективных признаков поражения печени наблюдалось в I и III группах. Характерными изменениями, встречавшимися во всех трех группах, были пятна Воячека, желтушность кожи и склер, печеночные ладони и сосудистые звездочки. Так, пятна Воячека в I группе были в 68,7% случаях, во II - в 57,4%, а в III - в 37,5% обследуемых. Желтушность кожных покровов и склер регистрировались в I и III группах - у четверти обследованных: 21,8% и 25,0% соответственно, а во II - в 14,8%. В I и III группах отмечалось наличие печеночных ладоней и сосудистых звездочек (21,8 и 25,0%), тогда как во II - в 12,8%. Синдром гепатомегалии регистрировался в I и II группах (28,1% и 14,8%). При этом печень была равномерно увеличенной, плотноэластической консистенции, малочувствительной при пальпации.

Болезненность в точке желчного пузыря и положительный симптом Орнтера определялись в I группе - в 18,7% и 21,8%; во II - 12,9% и 5,5%, в III - по 12,5%.

Таким образом, чаще субъективные и объективные признаки отмечались у больных с нарушением биотрансформационной функции печени, чем без таковой. Кроме того, у близких родственников больных из первой группы также были найдены признаки поражения гепатобилиарной системы, при этом в процентном соотношении они регистрировались больше, чем у больных СД из II группы.

Всем больным СД 2 типа проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости (табл.4).

Таблица 4.

*Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости у больных с СД 2 типа в зависимости от биотрансформационной функции печени*

| Признаки                             | Частота выявления в группах |      |          |      |
|--------------------------------------|-----------------------------|------|----------|------|
|                                      | I, n=32                     |      | II, n=54 |      |
|                                      | п                           | %    | п        | %    |
| Гепатомегалия                        | 10                          | 31,2 | 9        | 16,6 |
| Диффузные изменения в печени         | 19                          | 59,3 | 18       | 33,3 |
| Жировой гепатоз                      | 21                          | 65,6 | 19       | 35,1 |
| Холецистит                           | 9                           | 28,1 | 7        | 12,9 |
| Перегиб желчного пузыря              | 4                           | 12,5 | 8        | 14,8 |
| Дискинезия ЖВП                       | 8                           | 25,0 | 10       | 18,5 |
| Конкременты в желчном пузыре         | 11                          | 34,3 | 8        | 14,8 |
| Диффузные изменения в поджел. железе | 15                          | 46,8 | 8        | 14,8 |
| Патологии нет                        | -                           | -    | 12       | 22,2 |

Ультразвуковое исследование выявило изменения у всех исследуемых первой группы, и были они чаще, чем во второй. Так, гепатомегалия в I группе встречалась у каждого третьего больного, а во II - у каждого шестого (табл.4). Диффузные

изменения в печени и жировой гепатоз наблюдались больше, чем в половине случаев в I группе (59,3% и 65,6% соответственно), тогда как во II - у каждого третьего (33,3% и 35,1%). Почти в четыре раза чаще в первой группе встречались диффузные изменения в поджелудочной железе (в I группе - 46,8%, во II - 14,8%), в три раза - конкременты в желчных путях (в I - 34,3%, во II - 14,8%), в два раза - холецистит (в I - в 28,1% случаев, во II - 12,9%). Незначительная разница отмечалась только по такому эхографическому признаку, как перегиб желчного пузыря: в I группе - в 12,5%, во II - в 14,8% случаев. По данным УЗИ патологии не выявлено в 22,2% случаев у больных второй группы.

Более чувствительным методом, нежели УЗИ, оказалась гепатосцинтиграфия. при этом исследовании процент патологических изменений значительно вырос (табл.5).

Таблица 5.

*Данные стационарной гепатосцинтиграфии у больных СД 2 типа в зависимости от биотрансформационной функции печени*

| Признаки                     | I. n=32 |      | II, n=54 |      |
|------------------------------|---------|------|----------|------|
|                              | n       | %    | n        | %    |
| Гепатомегалия                | 12      | 37,5 | 10       | 18,5 |
| Диффузные изменения в печени | 22      | 68,7 | 20       | 37,0 |
| Жировой гепатоз              | 24      | 75,0 | 22       | 40,7 |
| Признаки хрон. холецистита   | 11      | 34,3 | 8        | 14,8 |
| Признаки гепатита            | 5       | 21,8 | 4        | 7,4  |
| Нет патологии                | -       | -    | 8        | 14,8 |

У всех больных СД II типа I группы были обнаружены те или иные поражения печени. Самой

частой патологией был жировой гепатоз: в I группе - в 75,0% случаев, во II - в 40,7%. Две трети больных I группы имели диффузные изменения в печени (68,7%), тогда как во II - несколько больше одной трети (37,0%). В I же группе почти в три раза чаще отмечались признаки гепатита, в два - гепатомегалия, нежели во II (в I - 21,8% и 37,5% соответственно, во II - 7,4% и 18,5%). У каждого третьего в I группе отмечались признаки холецистита, а во второй - у каждого седьмого больного (табл.5).

Следовательно, радиоизотопное исследование несколько чаще обнаруживал патологию гепатобилиарной системы, нежели сонографическое. Наши результаты не противоречат данным других исследований [3]. Не отмечалось во II группе патологических изменений только в 14,8% случаев.

Изучение биохимических показателей проводилось в рамках четырех биохимических синдромов: цитолитического, холестатического, гепатодепрессивного и мезенхимально-воспалительного (табл.6).

Биохимические исследования выявили в обеих группах больных СД 2 типа значимое повышение активности аминотрансфераз ( $p<0,01$ ), говорящем о цитолитическом синдроме. В обеих группах наблюдались признаки и холестатического синдрома, при этом ГГТ была увеличена в 1,5-2 раза. Её уровень достоверно значим во II группе. В I группе наблюдается наибольшее стандартное отклонение (сигма), которое связано с тем, что у двух больных уровень ГГТ был 134 и 154 ед/л. Остальные показатели холестатического синдрома были повышены в обеих группах, по сравнению со здоровыми, но достоверно - только уровень холестерина в I группе. Максимальное повышение ЩФ - в 1,5 раза отмечается в I группе. Достоверное увеличение выявлено при оценке гепатодепрессивно-

Таблица 6.

*Встречаемость печеночных биохимических синдромов у больных СД 2 типа в зависимости от состояния биотрансформационной функции печени*

| Показатели                                        | Здоровые. n=15 |       | I группа, n=32 |       | II группа, n=54 |       |
|---------------------------------------------------|----------------|-------|----------------|-------|-----------------|-------|
|                                                   | M+m            | сигма | M+m            | сигма | M±t             | сигма |
| Показатели цитолитического синдрома               |                |       |                |       |                 |       |
| АЛТ. ед/л                                         | 20,7±3,12      | 8,82  | 32,4±2,01*     | 6,8   | 28,4±2,1*       | 5,0   |
| АСТ. ед/л                                         | 21,0±1,59      | 4,50  | 32,1±2,08*     | 3,1   | 29,1±2,4*       | 4,2   |
| Показатели холестатического синдрома              |                |       |                |       |                 |       |
| ГГТ, ед/л                                         | 29,1±1,89      | 5,99  | 69,3±10,5      | 19,6  | 41,2±2,9**      | 4,3   |
| ЩФ. ед/л                                          | 123,6±10,3     | 28,6  | 163,9±11,4     | 36,9  | 136,6±10,3      | 29,6  |
| Общий билирубин, ммоль/л                          | 12,33±1,25     | 3,55  | 16,3±2,3       | 4,1   | 13,2±1,2        | 4,1   |
| Холестерин, ммоль/л                               | 5,02±0,37      | 1,0   | 6,4±1,2*       | 1,3   | 5,03±1,9        | 2,2   |
| (3-ЛП, ед.                                        | 51,03±1,08     | 1,69  | 60,2±9,1       | 7,6   | 53,3±10,2       | 14,8  |
| Показатели гепатодепрессивного синдрома           |                |       |                |       |                 |       |
| ПТИ. %                                            | 89,6±3,9       | 5,6   | 90,3±2,6       | 4,3   | 90,6±2,6        | 6,9   |
| Фибриноген, г/л                                   | 3,10±0,17      | 0,9   | 4,0±0,8**      | 0,8   | 3,5±0,5         | 0,7   |
| Холинэстераза ед/л                                | 7,35±0,40      | 1,06  | 6,3±0,9        | 1,3   | 7,6±0,9         | 1,3   |
| Показатели мезенхимально-воспалительного синдрома |                |       |                |       |                 |       |
| Тимоловая, ед.                                    | 2,65±0,36      | 0,97  | 2,9±0,8        | 1,2   | 2,8±0,5         | 1,8   |
| Общий белок, г/л                                  | 73,7±1,91      | 5,46  | 70,3±1,2       | 5,8   | 73,2±1,6        | 8,0   |

Примечание: \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ .

го синдрома по уровню фибриногена, который был выше I группы ( $p < 0,01$ ). Уровень ПТИ в обеих группах, активность холинэстеразы незначимо отличается от контроля (табл.6). При оценке мезенхимально-воспалительного синдрома достоверных различий также не было найдено, т.к. показатели тимоловой пробы значимо не изменялись. Не было существенных различий и по уровню общего белка.

Итак, анализ лабораторных данных показал, что при СД 2 типа биохимические данные характеризуются слабовыраженными изменениями функциональных печеночных проб. Тем не менее, регистрируются статически значимый, цитолитический, холестатический и гепатодепрессивный клинико-биохимические синдромы, наиболее выраженные у больных с нарушениями биотрансформационной функции печени, что согласуется с клинико-инструментальными данными.

Таблица 7.  
Результаты антипиринового теста  
в исследуемых группах

| Группы         | ТЛ антипирина, часы     |       | С1 антипирина, мл/мин |             |
|----------------|-------------------------|-------|-----------------------|-------------|
|                | М + т                   | сигма | М ± т                 | сигма       |
| Здоровые, n=15 | 11,31±0,36              | 1,03  | 39,67±2,89            | <b>8,18</b> |
| I, n=32        | 18,68±0,81 <sup>a</sup> | 2,1   | 29,17±1,1**           | 2,3         |
| II, n=54       | 12,9±0,52*              | 2,8   | 36,5±1,32*            | 2,1         |
| III, n=8       | 15,3±1,46*              | 4,9   | 32,4±2,4              | 5,9         |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ ; а - достоверность различий исследуемых групп со здоровыми лицами; б - достоверность различий среди исследуемых I и II групп.

Изучение микросомального окисления (биотрансформационной функции печени) проводилось с использованием антипиринового теста. Оценивалось два показателя: время полувыведения (Т/г ант.) антипирина из организма (в часах) и его клиренс (С1 ант.) (табл.7).

## CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF COURSE OF DIABETES MELLITUS OF THE II TYPE, DEPENDING ON THE STATE OF MONOOXYGENASE SYSTEM

D.E. Nimaeva.

(Irkutsk State Medical University, Municipal Polyclinic N 1, Ulan-Ude)

The complex research results of clinical and functional peculiarities of flow of the second type diabetes depending on biotransformative-liver function are presented in this work. The facts of antipyrine test are also analyzed. In all 86 second type diabetics their 8 close relatives and 15 healthy persons are examined. It is established the second type diabetic patients with the disturbances of biotransformative function have got both changes of clinical and functional state of liver and specific complications of diabetes. It is mentioned that these patients' close relatives have the changes of antipyrine test. This fact speaks about the hereditary nature of enzymopathies.

### Литература

1. Абусуев С.А., Кадиева Г.М., Джамалутдинова Н.А., Кантария Ф.О. Гепатопатии при сахарном диабете // Актуальные проблемы современной эндокринологии. - СПб., 2001. - С.2-5.

Достоверные изменения антипиринового теста найдены во всех группах. При этом в I группе изменения времени полувыведения и клиренса антипирина в 1,5 раза отличаются от контроля. Во II группе - были значимо, но незначимо выше (в 1,14 раза) контрольной группы сравнения. В III группе, включающей в себя близких родственников больных из первой группы, достоверно (в 1,35 раза) выше было время полувыведения, чем во II и в контроле.

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что у больных СД 2 типа с более выраженным нарушением биотрансформационной функции более часто (I группа) выявляются изменения клинико-функционального состояния печени. У этой же группы больных чаще регистрируются специфические осложнения СД. Тем не менее, характерно малосимптомное течение, а биохимические данные характеризуются слабовыраженными изменениями. Наиболее чувствительными тестами являются уровень ГГТ и проба с антипирином. В предыдущих работах мы высказывали предположение, что диабетический характер поражения печени зависит от длительности и выраженности гипергликемии. Однако, проводя обследование близких родственников больных СД, имеющих нарушения биотрансформационной функции печени, нельзя исключить и наследственный характер энзимопатий. При анализе результатов этой группы обследованных, у которых нет СД 2 типа, выявлены признаки гепатобилиарной патологии. Из данных литературы известно, что нарушения микросомального окисления системы цитохрома Р-450 генетически детерминированы по аутосомно-доминантному типу [4,5].

Следовательно, степень поражения печени при СД 2 типа зависит не только от гипергликемии, но и от наследственно обусловленных дефектов биотрансформации. Не исключается и влияние функциональных изменений печени на степень развития диабетических сосудистых осложнений. Вероятно, при изменении метаболизма сахароснижающих лекарственных средств не всегда достигается нормогликемия, что и влияет на развитие осложнений СД.

2. Балаболкин М.И. Диабетология. - М., Мед. 2000. - 672 с.

3. Борисовская Л.И. Клинико-морфологические изменения печени при сахарном диабете. Автореферат дисс. ... кандидата мед. наук.-М., 1981.-24 с.

4. Викторов А.П., Рыбак А.Т. Использование антипиринового теста при изучении микросомального окисления лекарственных средств. // Фармакология и токсикология. - 1990. - Т.31. - №1. - С.74-77.
5. Киселев И.В., Сизых Т.П. Активность монооксигеназной системы печени при различных патологических состояниях. // Сибирский медицинский журнал. - 1997. - №4. - С.5-11.
6. Кравец Е.Б., Бирюлина Е.А., Миронова З.Г. Функциональное состояние гепатобилиарной системы у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом. // Проблемы эндокринологии. - 1995. - №4. - С. 15-17.
7. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. // Diabetes Care. - 1997. - Vol.20. - P.1183-1197.
8. 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, 20(2). - P. 182-190.
9. Pelkonen O., Sotaniemi E. // Pharmacol. Ther. - 1982. - Vol.16-P.261-368.
10. Toda A., Shimeno H., Nagamatsu A., Shigematsu H. // Xenobiotica. - 1987. - Vol.17. - P.1975-1983.

О ШПРАХ В.В., ПРУШЕНОВА С.А., НЯМДОРЖ Г. -  
УДК 616.831.001.8(571.54-25)(517.3.25)

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УЛАН-УДЭ И УЛАН-БАТОРЕ ПО ДАННЫМ ОДНОМОМЕНТНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*В. В. Шпрах, С. А. Прушенина, Г. Нямдорж.*

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор - член-корр. РАМН, д.м.н. проф. А.А. Дзизинский, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. - д.м.н. проф. В.В. Шпрах, государственная центральная клиническая больница №1, г. Улан-Батор).

**Резюме.** Методом одномоментного скринирующего обследования неорганизованного населения проведено комплексное эпидемиологическое исследование основных форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в Улан-Удэ и Улан-Баторе. Для изучения распространенности и структуры ЦВЗ были обследованы случайные репрезентативные выборки мужского и женского населения в возрасте 20-59 лет Железнодорожного района г. Улан-Удэ и Сухабаторского района г. Улан-Батора. В Улан-Удэ распространенность и структура ЦВЗ анализировалась отдельно в русской и бурятской популяции. Стандартизированный по возрасту показатель распространенности определенных случаев ЦВЗ у мужчин и женщин бурят составил соответственно 12,87% и 19,14%, у мужчин и женщин монголов - соответственно 13,82% и 20,47%, у мужчин и женщин русских - соответственно 14,71% и 24,47%, т.е. распространенность ЦВЗ оказалась у лиц обоего пола наиболее высокой в русской популяции, при этом у русских женщин она была достоверно выше, чем у бурятских и монгольских ( $p < 0,05 < 0,01$ ). Структура ЦВЗ во всех этнических группах оказалась сходной.

Проблема сосудистых заболеваний головного мозга приобретает все большую актуальность в связи с ростом заболеваемости, летальности и инвалидизации при этой патологии, а также омоложением контингента больных.

В структуре смертности сосудистые заболевания головного мозга занимают второе место, уступая лишь смертности от заболеваний сердца и уже опережая смертность от онкологических заболеваний. У 20% лиц трудоспособного возраста в России имеются цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) [3].

По материалам ВОЗ частота инсульта составляет от 1,5 до 7,4 случаев на 1000 население в год. В восточных регионах России отмечается большая частота инсультов, чем в западных [2]. Однако ряд авторов указывают, что атеросклеротические поражения коронарных артерий и магистральных артерий головы у лиц коренной национальности стран восточного и юго-восточного региона встречаются реже, чем в Европе [4]. В Монголии частота и интенсивность атеросклеротических поражений в среднем в 2-3 раза ниже, чем в европейских странах, а сами эти поражения в

монгольской популяции развиваются примерно на 10-20 лет позже [1].

Факторами, способствующими развитию сосудистых заболеваний головного мозга, являются радикальные изменения условий жизни, лавинообразный рост психотравмирующих факторов, гиподинамия т.д. Проводимые эпидемиологические исследования выявили зависимость развития ЦВЗ не только от факторов риска, но и от этнической принадлежности больных [2,3,5].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение распространенности и структуры ЦВЗ в русской, бурятской и монгольских популяциях.

### Материалы и методы

Для комплексного эпидемиологического изучения основных форм ЦВЗ использовался метод одномоментного скринирующего обследования неорганизованного населения. Обследование выполняли стандартными эпидемиологическими методами, разработанными в НИИ неврологии РАМН. В ходе исследования определялась распространенность таких форм ЦВЗ, как начальные проявления недостаточности кровоснабжения моз-