

© НИМАЕВА Д.Э

**ОСОБЕННОСТИ БИОТРАНСФОРМАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У
БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 И 1 ТИПА, ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ И ОЖИРЕНИЕМ**
Д.Э. Нимаева

Республиканский центр медицинской профилактики Минздрава Республики Бурятия,
гл.врач – Д.В. Нимаева

Резюме. Представлены результаты обследования 90 больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа, 15 – с СД 1 типа, 15 – с избыточным весом и ожирением, у которых изучалось состояние монооксигеназной (МОС) системы печени по данным антипиринового теста. Установлено, что у больных с нарушениями МОС чаще обнаруживались изменения клинико-функционального состояния печени и другие специфические осложнения СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, печень, антипириновый тест, монооксигеназы.

Одной из важнейших функций печени является поддержание гомеостаза, что осуществляется с помощью монооксигеназной ферментной системы (МОС) гепатоцитов. (1,2). Для оценки МОС (биотрансформационной функции) наиболее простым и информативным признан антипириновый (АП) тест. Снижение клиренса (Cl АП) и удлинение периода его полураспада ($T_{1/2}$ АП) свидетельствуют о подавлении активности МОС при паренхиматозных поражениях печени (1,2). Данные литературы об изменении МОС печени при сахарном диабете (СД) разноречивы (3,4). Одним из вероятных механизмов изменения метаболизма ксенобиотиков может быть наличие генетически детерминированного по аутосомно-доминантному типу гепатоза, при котором снижена активность МОС (2). Целью настоящей работы явилось изучение особенностей МОС и клинико-функционального состояния у больных с СД 2 и 1 типов, избыточным весом и ожирением.

Материалы и методы

Было обследовано 90 больных с СД 2 типа, 15 - с СД 1 типа, 15 - с избыточным весом и ожирением. Диагноз СД устанавливался в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ (1999). Степень избыточного веса и ожирения рассчитывалась по индексу массы тела (ИМТ) (ВОЗ, 1998).

Все больные были разделены на три группы в зависимости от результатов АП теста. В I группу вошли 65 (54,3%) больных, где $T_{1/2}$ АП был в пределах значений контрольной группы: 12,32(7,89;14,64) час ($p_{K-1}>0,05$), а Cl АП равнялся 36,54(29,01;44,57) мл/мин ($p_{K-1}>0,05$). В этой группе находилось 27,6% мужчин ($n=18$) и 72,4% ($n=47$) женщин, в возрасте 43(20;57) года, с ИМТ - 26,5(21;39) кг/м², показателем ОТ/ОБ у мужчин 0,90(0,85;1,20), у женщин - 0,80(0,70;1,01). Уровень гликемии натощак был 6,0(3,6;11,8) ммоль/л, а через 2 часа после приема пищи – 8,9(5,8;16,2) ммоль/л. В сравнении с контрольной в этой группе все клинические параметры были статистически значимы, кроме показателя ОТ/ОБ.

Группа II сформирована из 41 (34,1%) больного, у которых $T_{1/2}$ АП был удлинённым от 1,5 до 2 раз по сравнению с контрольной группой: 17,81(15,84;20,02) час ($p_{K-2}<0,01$), при Cl АП – 31,22(23,04;35,00) мл/мин ($p_{K-2}<0,01$). В этой группе было 43,9% ($n=18$) мужчин и 56,1% ($n=23$) женщин в возрасте 48(25;56) лет, с ИМТ - 27,5(22,0;40,6) кг/м² и показателем ОТ/ОБ у мужчин 0,90(0,80;1,04), у женщин – 0,88(0,70;1,03). Уровень гликемии натощак составил 6,8(3,9;12,3) ммоль/л, через 2 часа - 8,7(5,8;15,8) ммоль/л. При сравнении с контрольной группой значимые различия были по возрасту ($p_{K-2}<0,01$), ИМТ ($p_{K-2}<0,001$), показателю ОТ/ОБ у женщин ($p_{K-2}<0,05$) и уровню гликемии ($p_{K-2}<0,01$).

III группу составили 14 (11,6%) больных с такими нарушениями АП теста, где $T_{1/2}$ АП был удлинён в два и более раза по сравнению с контрольной группой: 25,83(21,35;29,60) час ($p_{K-3}<0,001$) при Cl АП – 23,53(15,42;35,14) мл/мин ($p_{K-3}<0,001$). В этой группе мужчин

и женщин в возрасте 50(43;56) лет было поровну, по 50,0% (по $n=7$), с ИМТ 27,1(22,6;40,8) $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p_{K-3}<0,001$), показателем ОТ/ОБ у мужчин 0,91(0,90;1,10), у женщин – 0,90(0,70;1,01). Уровень гликемии натощак был 9,0(7,4;11,8) $\text{ммоль}/\text{л}$ ($p_3<0,001$), через 2 часа – 11,0(7,5;13,6) $\text{ммоль}/\text{л}$. Достоверные различия имелись с контрольной группой по возрасту ($p_{K-3}<0,05$), ИМТ ($p_{K-3}<0,001$) и гликемии ($p_{K-3}<0,001$).

Контрольную группу составили здоровые, у которых анамнестически, физикальными и лабораторными тестами не обнаружено гепатобилиарной патологии и СД. В этой группе находилось 46,6% ($n=7$) мужчин и 53,4% ($n=8$) – женщин в возрасте 36(24;46) лет, с ИМТ 24,8(20,0;26,7) $\text{кг}/\text{м}^2$, показателем ОТ/ОБ у мужчин – 0,9(0,8;1,0), у женщин – 0,79(0,73;0,82). Уровень гликемии натощак составил 4,7(3,6;5,4) $\text{ммоль}/\text{л}$, через 2 часа после нагрузки 75 грамм глюкозы – 6,0(3,9;7,6) $\text{ммоль}/\text{л}$.

Определялись ИМТ, обхват талии (ОТ) и бедра (ОБ), общие анализы крови и мочи, ЭКГ, гликемия глюкозооксидантным методом на аппарате «Eksan-G», гликированный гемоглобин HbA_1 – с помощью набора «Диабеттест» АО «Фосфосорб» на спектрофотометре «Genesis», микроальбуминурия с помощью тест-полосок «Micral-Test» Boehringer Mannheim, диабетическая нейропатия – градуированным камертоном, монофиламентом 10 грамм и ЭКГ-тестами, макроангиопатия – по ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей на «Алоке-5500» (Япония). Степень тяжести СД определялась в соответствии с Национальными стандартами по СД (2002г.). Маркеры ВГ: HbsAg , Hbsc , анти-HCV изучались иммуноферментным методом реактивами «Вектор Бест» (Новосибирск).

Вторая группа исследований оценивалась по печеночным синдромам в сыворотке крови: 1) Цитолитический: определение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) методом Райтмана-Френкеля на полуавтоматическом анализаторе FP-901 Labsystems (Финляндия); 2) Холестатический: билирубин по Ендрашику, щелочная фосфатаза (ЩФ), общий холестерин, бета-липопротеиды (β -ЛП) ферментативными реакциями на аппарате FP-901 Labsystems, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТ) на анализаторе Cobas M-Roche; 3) Мезенхимально-воспалительный: изучали общий белок турбодиметрическим методом, тимоловую пробу по Мак Лагану; 4) Гепатодепрессивный: протромбиновый индекс (ПТИ) по Туголукову, холинэстеразу (ХЭ) ферментативными реакциями на FP-901 Labsystems, фибриноген – гравиметрическим методом; 5) Биотрансформационная функция печени изучалась по данным АП теста в слюне в соответствии с рекомендациями А.С. Логинова на спектрофотометре СФ-26. Морфоструктура печени оценивалась с помощью статической гаммасцинтиграфии (ГСГ) с технецием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на гамма-камере MB-9100 (Венгрия). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости осуществлялось на «Алоке-630» (Япония) по общепринятой методике.

Результаты исследований обрабатывались с помощью программы «Biostat». Была использована медиана – Me (25-й;75-й перцентили), критерий Манна-Уитни, χ^2 , Фишера, коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Если среди больных СД обоих типов были лица со всеми тремя по степени тяжести состояниями функции МОС, то среди больных с избыточным весом и ожирением тяжелых ее нарушений не отмечалось. В I группе всего было 58 больных СД, во II – 33, а в III – 14. Установлено, что с нарастанием нарушений МОС наблюдалось клиническое ухудшение течения СД. Так, статистически значимо наибольшими в III группе были длительность СД ($p_{3-1}<0,05$), уровень HbA_1 , чем во II ($p_{2-3}<0,05$) и в I ($p_{3-1}<0,001$). В I группе достоверно меньше было и осложнений СД: нейропатии ($p_{1-2}<0,05$, $p_{3-1}<0,01$), ретинопатии ($p_{1-2,3-1}<0,001$), нефропатии ($p_{1-2}<0,01$, $p_{3-1}<0,001$), не было инфаркта или инсульта в анамнезе. При сравнении II и III групп по осложнениям достоверные различия были выявлены только по нефропатии ($p_{2-3}<0,05$).

При изучении сопутствующей патологии установлено, что в I группе достоверно реже, чем в остальных, встречались хронический гастрит ($p_{1-2}<0,05$), артериальная

гипертония ($p_{1-2,3-1}<0,01$), хронический пиелонефрит ($p_{1-2}<0,01$; $p_{3-1}<0,001$) и остеоартроз ($p_{1-2}<0,01$; $p_{3-1}<0,05$), не было случаев хронического панкреатита, бронхиальной астмы, крапивницы, риносинусопатии, экземы и псориаза. Во II и III группах практически одинаково (73,1% и 71,4% соответственно) зафиксирована гипертония, а достоверные различия были по крапивнице ($p_{2-3}<0,05$). По частоте встречаемости хронического холецистита, ВГ «В» или «С» достоверных различий не получено. В целом не было сопутствующей патологии в III группе в 14,2% случаев ($p_{3-1}<0,01$), во II – в 24,3% ($p_{2-3}>0,05$), то в I – в 67,6% ($p_{1-2}<0,01$).

Достоверно чаще все субъективные признаки гепатобилиарной патологии наблюдались во II и III группах. При этом значимые различия между ними отмечались по всем признакам, за исключением диспепсических ($p_{2-3}>0,05$). В I группе достоверно реже, чем в остальных зафиксированы признаки астеновегетативного синдрома – в 29,2% случаев ($p_{3-1}<0,05$), гепатобилиарного – в 18,4% ($p_{3-1}<0,05$), желудочной и кишечной диспепсии – в 15,3% ($p_{1-2,3-1}<0,05$). С нарастанием тяжести нарушений МОС увеличивалась частота встречаемости гепатобилиарной патологии. Во II группе достоверно реже наблюдались признаки астеновегетативного синдрома – в 48,7% случаев против 100,0% в III ($p_{2-3}<0,01$), суставного – в 51,2% против 92,8% ($p_{2-3}<0,05$), гепатобилиарного – 34,1% против 78,5% ($p_{2-3}<0,05$), геморрагического – 24,3% против 71,4% ($p_{2-3}<0,01$) и холестатического – 14,6% против 57,1% ($p_{2-3}<0,05$). Не предъявляли жалоб больные I группы в 69,2% случаев, II – в 41,4%, а в III – таких больных не оказалось ($p_{1-2}<0,01$).

Большинство клинических признаков гепатобилиарной патологии также достоверно чаще встречалось во II и III группах. Если в I группе зарегистрированы только три признака: пятна Воячека – в 29,2% случаев ($p_{1-2}<0,01$), болезненность в точке ЖП ($p_{1-2}<0,05$) и увеличение печени – одинаково часто в 1,5% ($p_{1-2}<0,05$), то в остальных достоверно наблюдались все симптомы. При этом статистически значимых различий между II и III группами не установлено. Не имелось клинических признаков в 70,7% случаев в I группе ($p_{1-2}<0,01$), в 36,5% – во II ($p_{2-3}>0,05$) и в 28,4% – в III ($p_{3-1}<0,01$).

По данным УЗИ и ГСГ достоверно реже все признаки гепатобилиарной патологии получены в I группе, за исключением хронического холецистита. Между II и III группами значимых различий не получено. Не выявлено признаков гепатобилиарной патологии в I группе по УЗИ – в 41,5% случаев ($p_{1-2}>0,05$), по ГСГ – в 40,0% случаев ($p_{1-2}>0,05$), во II – в 53,6% ($p_{2-3}>0,05$) и 41,4% ($p_{2-3}<0,05$) соответственно, а в III таких больных не оказалось ($p_{3-1}<0,001$).

Таблица 1

Встречаемость печеночных биохимических синдромов в сыворотке крови в группах с различным состоянием функции микросомальных оксигеназ (ед/л)

Показатели	Ме (25-й; 75-й перцентили) в группах				p
	Контр.(n=15)	A(n=65)	B(n=41)	C(n=14)	
АЛТ	20,0 (7,0;34,0)	17,5 (7,0;34,0)	26,0 (11,0;44,0) **	31,5 (18,0;46,0) ***	$p_{K-1}>0,05$ $p_{K-2}<0,01$ $p_{K-3}<0,001$
АСТ	23,0 (9,0;33,0)	21,0 (10,0;44,0)	30,0 (13,0;52,0) **	37,5 (25,0;55,0) ***	$p_{K-1}>0,05$ $p_{K-2}<0,01$ $p_{K-3}<0,001$
ГГТ (ед/л)	26,0 (11;38)	28,5 (12,74)	43,5 (18;66) ***	52,0 (22;154) ***	$p_{K-1}>0,05$ $p_{K-2}<0,001$ $p_{K-3}<0,001$
ЩФ (ед/л)	123,0 (100;150)	127,0 (110;158)	144,0 (120;184) ***	159,0 (117;189) ***	$p_{K-1}>0,05$ $p_{K-2}<0,001$ $p_{K-3}<0,001$

Билиру-бин (ммоль/л)	12,1 (7,3;16,1)	11,9 (6,8;16,9)	14,7 (10,3;21,4) *	18,5 (10,4;23,4) *	$p_{K-1}>0,05$ $p_{K-2}<0,05$ $p_{K-3}<0,05$
Холестерин (ммоль/л)	4,8 (3,2;5,8)	4,8 (3,1;7,8)	5,6 (3,8;7,0) ***	5,8 (4,1;8,9) **	$p_{K-1}>0,05$ $p_{K-2}<0,001$ $p_{K-3}<0,01$
β -ЛП (ед)	45,0 (36;58)	47,5 (32;85)	56,0 (38;70) ***	61,0 (46;89) ***	$p_{K-1}>0,05$ $p_{K-2}<0,001$ $p_{K-3}<0,001$
ПТИ (%)	89,0 (80;96)	85,0 (75;95)	84,0 (76;94) *	86,5 (79;96)	$p_{K-1}>0,05$ $p_{K-2}<0,05$ $p_{K-3}>0,05$
Фибри- ноген (г/л)	3,1 (2,3;3,8)	3,5 (2,4;4,1)	3,3 (2,1;4,0) *	3,4 (2,1;4,0)	$p_{K-1}>0,05$ $p_{K-2}<0,05$ $p_{K-3}>0,05$
ХЭ (ед/л)	7848 (5841;9425)	7569 (5620;9584)	6892 (5213;9044) *	5859 (4365;7584) ***	$p_{K-1}>0,05$ $p_{K-2}<0,05$ $p_{K-3}<0,001$
Общ. белок (г/л)	70,0 (64;78)	74,0 (62;88)	69,0 (61;79)	69,0 (62;78)	$p_{K-1}>0,05$ $p_{K-2}>0,05$ $p_{K-3}>0,05$
Тимоловая проба (ед)	2,2 (1,1;3,3)	2,5 (1,1;3,6)	3,0 (1,1;5,1) **	3,3 (1,3;6,4) **	$p_{K-1}>0,05$ $p_{K-2}<0,01$ $p_{K-3}<0,01$

Примечание. * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$; p - достоверность различий по отношению к контрольной группе: p_{K-1} - с I группой, p_{K-2} - со II, p_{K-3} - с III

Во II и III группах при сравнении с контрольной получены статистически значимые различия по АЛТ, АСТ, тимоловой пробы и всем маркерам холестаза, а также по уровню ПТИ, фибриногена во II группе ($p_{K-2}<0,05$), по активности ХЭ, общего белка – в III ($p_{K-3}<0,05$). В группе без нарушения функции МОС статистически значимых различий с контрольной не установлено. Не было отмечено зависимости от нарастания степени тяжести нарушений МОС, т.к. между II и III группами показатели не имели статистически значимых различий (табл. 1).

Таким образом, по состоянию МОС печени установлены три группы лиц среди больных СД 1 и 2 типов, избыточным весом и ожирением. Достоверно меньше в группе без нарушений МОС зарегистрировано хронических осложнений СД, менее была выражена здесь и степень декомпенсации и длительность СД. Тем не менее, достоверных корреляционных связей между $T_{1/2}$ АП и С1 АП с одной стороны и ИМТ, ОТ/ОБ с другой - не выявлено. Вероятно, степень выраженности эндогенной интоксикации глюкозой может влиять на состояние МОС печени, усугубляя уже существующие изменения. В свою очередь, чем более выражено угнетение МОС – тем, возможно, хуже условия для компенсации СД и более выражены микро- и макроангиопатии. В группе без угнетения МОС достоверно реже встречалась сопутствующая патология со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергические заболевания. В двух других группах значимо чаще регистрировались артериальная гипертония, хронический пиелонефрит и крапивница, которая была у половины обследованных последней группы (53,8%). В этом немаловажную роль может иметь предполагаемое нами снижение активности МОС других органов.

Субъективные и объективные признаки гепатобилиарной патологии достоверно больше были выражены в группе с максимальным угнетением МОС, затем – с умеренным и реже встречались в группе без нарушений АП теста. Клиническую симптоматику подтверждали данные инструментальных и биохимических методов исследования: в

группе с наибольшими изменениями $T_{1/2}$ АП и Cl АП чаще регистрировалась и патология гепатобилиарной системы. Как, при тяжелом, так и при умеренном ухудшении МОС достоверно больше выражены признаки цитолиза, холестаза и гепатодепрессии. В группе без изменений АП теста значения биохимических маркеров не имели значимых отличий от показателей контрольной группы. Учитывая наблюдаемую нами зависимость между тяжестью ангиопатий, изменениями активности ферментов в группах с различным состоянием МОС, можно сделать вывод о том, что эти нарушения, вероятно, не зависят от выраженности избыточного веса и ожирения, а являются наследственно обусловленными и во многом определяют функциональное состояние гепатоцита и развитие сосудистых осложнений у больных СД 2 типа. Это позволяет использовать показатели АП теста как критерий оценки патологического процесса в печени, степени его тяжести, а также для прогноза ангиопатий. Изучение биотрансформации АП может быть использовано в качестве дополнительного и более чувствительного теста в клинике для объективной оценки состояния больных.

PECULIARITIES OF BIOTRANSFORMED FUNCTION OF LIVER IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I AND TYPE II, EXCESS WEIGHT AND OBESITY

D.E. Nimaeva

Republic centre of medical prophylaxis (Republic of Buryatia), head physician – D.V. Nimaeva

The results of examination (90 patients with diabetes mellitus (DM) II type, 15 – DM I type, 15 – excess weight and obesity) were given in the article. We study the state of monooxygenase system of liver in accordance with date of antipyrine test. It was revealed, that patients with disturbances of monooxygenase system of liver more often had changes of clinical and functional state of liver and other specific complications of diabetes mellitus.

Литература

1. Логинов А.С., Бендиков П.А., Петраков А.В. Фармакокинетика антипирина в оценке функции печени // Вопросы иммунологии при заболеваниях органов пищеварения: сб. тр. / Под ред. А.С.Логинова. – М., 1983. – С. 72-80.
2. Сизых, Т.П. Патогенез аспириновой бронхиальной астмы // Сиб. мед. журн. – 2002. – № 2. – С. 18-23.
3. Туркина, С.В. Состояние антиоксидантной системы при диабетическом поражении печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 1999. – 32 с.
4. Shobha J.C., Raghuran T.C., Kumar A.D., K. et al. Antipyrine kinetics in diabetics // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1991. – Vol. 44, № 7. – P. 363-364.