

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи
УДК: 616.379-008.64.36

РАХМАТОВА САРВИНОЗ УЛУГБЕКОВНА

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У
БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра

Специальность: **5A510102**-Эндокринология

Научный руководитель зав.

Кафедрой эндокринологии: PhD Негматова Г.Ш.

САМАРКАНД -2023г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
2.1. Методы исследования функционального состояния печени.....	
.....	34
2.1.1. Лабораторная диагностика.....	35
2.2. Общая клиническая характеристика обследованных	
больных.....	36
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ	
ПЕЧЕНИ.	
3.1. Клинические симптомы поражения печени.....	39
3.2. Изучение биохимических синдромов у больных СД 2 типа с	
учетом ИМТ больного.....	40
ВЫВОДЫ	47
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	48
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	49

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ - аспартатаминотрансфераза
ГБС - гепатобилиарная система
ГТП - гамма-глутамилтранспептидаза
ЖГ - жировой гепатоз
ИЗСД - инсулинзависимый сахарный диабет
ИНСД - инсулиннезависимый сахарный диабет
ИР - инсулинорезистентность
ЛДГ - лактатдегидрогеназа
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
НАСГ - неалкогольный стеатогепатит
ОНМК - острая недостаточность мозгового кровообращения
ПОЛ - перекисное окисление липидов
РФК - реактивные формы кислорода
РЭС - ретикулоэндотелиальная система
СД - сахарный диабет
СРБ - С-реактивный белок
СЖК - свободные жирные кислоты
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФНО (TNF) - фактор некроза опухоли
ХЭ - холинэстераза
ЩФ - щелочная фосфатаза
bFGF - базовый фибробластовый фактор роста
Hb A_{1c} — гликозилированный гемоглобин
PGGF — тромбоцитарный фактор роста
TGF - трансформирующий фактор роста
TIMP1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Многие годы сахарный диабет (СД) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и исследователи всего мира, с неослабевающим вниманием, занимаются его изучением. Столь широкий интерес к проблеме СД объясняется его значительной распространенностью во всех странах. В последние годы по данным атласа международной федерации диабета IDF, в мире зарегистрировано 424,9 млн больных СД, и ожидается, что в мире 4045 г. 628,6 млн человек будут болеть СД. Высокая медико- социальная значимость СД обусловлена постоянно растущей распространенностью заболевания, а также высокой частотой и тяжестью осложнений, ведущих к инвалидизации и преждевременной смертности трудоспособного населения. СД занимает третье место среди причин смертности населения после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Основной причиной инвалидности и смертности больных диабетом являются сосудистые осложнения этого заболевания: микроангиопатии (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей) и нейропатия, в патогенезе которых главную роль играют обменные нарушения. Причем, развитие этих осложнений находится в прямой зависимости от их длительности и степени выраженности (6,43).

Нарушение обмена веществ при СД приводит к изменению функциональной активности всех органов и систем: орган зрения, сердечнососудистая, пищеварительная, гепатобилиарная система (ГБС), патология которой при СД наименее изучена. СД является одним из заболеваний, при котором наиболее часто и тяжело поражается печень (14). Печень принимает активное участие в белковом, липидном, углеводном, пигментном обменах, а также в регуляции водно-минерального и витаминного балансов организма. Разнообразие функций гепатоцитов приводит к тому, что при их патологии происходит

нарушение многих биохимических процессов. Физиологическая роль печени в углеводном обмене осуществляется путем поглощения глюкозы, складирования ее в виде гликогена, участия в ауторегуляции образования глюкозы и активности инсулина для поддержания нормального уровня гликемии. Изучение функционального состояния печени при диабете представляет особый интерес, т.к. поражение данного органа существенно влияет на течение, уровень компенсации и прогноз заболевания (21). В связи с этим, учитывая вышеизложенное, проблема исследования функционального состояния печени у больных СД является актуальной, что определило цели и основные задачи нашей работы.

Своевременное выявление нарушений со стороны печени у больных СД может явиться важным компонентом в диагностике выявленных расстройств у больных и способствовать адекватному их лечению.

Цель исследования: Комплексное изучение функционального состояния печени у больных сахарным диабетом 2 го типа и разработка рекомендаций по коррекции выявленных нарушений.

Для достижения выбранной цели поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Установить частоту, характер поражения печени и оценить выраженность основных биохимических синдромов.
2. Уточнить клиническую значимость определения функционального состояния печени по биохимическим и ультразвуковым параметрам при СД 2 го типа.
3. Разработать систему рекомендаций направленных на частоту поражения печени и возможные пути коррекции выявленных нарушений.

Методы исследования:

Для решения основных задач на I этапе исследования проводился сбор анамнеза, общеклиническое обследование, ультразвуковое сканирование печени и желчного пузыря.

Клинико-лабораторные методы исследования включил: общий анализ крови; общий анализ мочи, гликемический профиль, гликированный гемоглобин, биохимический анализ крови.

Функциональные методы исследования заключался: обследование печени и желчного пузыря с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).

На основе полученных статистических показателей рассчитана клиническая эффективность разработанной методики в зависимости от возраста и пола.

Объект и предмет исследования.

Под нашим наблюдением находилось 60 человек. Основную группу составили 50 больных, страдающих сахарным диабетом (из них 25 больных СД 2 типа без ожирения и 25 больных СД 2 типа с ожирением) на базе СФРСНПИЦЭ в отделениях общей эндокринологии, диабетологии. В контрольную группу вошли 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Предметом исследования являются общеклинические методы(общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови),функциональные методы(анамнез, УЗИ печени и желчного пузыря).

Научная новизна.

В результате комплексного клинического, биохимического, инструментального исследования функционального состояния печени у больных СД 2 типа установлена высокая частота ее поражения. Данная

патология прогрессирует по мере нарастания длительности и степени тяжести заболевания. На основании полученных данных разработаны пути профилактики поражения печени у больных СД.

Практическая значимость.

Уточнение характера и механизмов нарушений функционального состояния печени у больных СД и предложенный метод комплексного выявления указанных нарушений значительно повышают эффективность лечебной тактики.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа изложена на 62 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы (I глава), материалов и методов (II глава), результатов собственных исследований (III главы), заключение, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 118 источников, в том числе 69 - иностранных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Сахарный диабет в начале нового тысячелетия продолжает оставаться чрезвычайно важной социальной и медицинской проблемой. ВОЗ объявила сахарный диабет эпидемией среди неинфекционных заболеваний, он занимает третье место - среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [6].

Сахарный диабет характеризуется исключительно ранней инвалидизацией и высокой смертностью больных вследствие системного поражения сосудистого русла организма. Драматизм и актуальность проблемы определяются широкой распространенностью сахарного диабета, высокой смертностью и ранней инвалидизацией больных [13, 16, 67, 96].

Весомое место среди висцеральных поражений при сахарном диабете занимают изменения органов пищеварения, встречающиеся с частотой от 30 до 83 % [6, 102].

Эндокринная и пищеварительная система в организме тесно взаимосвязаны. Физиологическая роль печени, поджелудочной железы и кишечника в регуляции гликемии и инсулинемии общеизвестна. Кроме того, печень является одним из ведущих органов в регуляции активности инсулина, что обуславливает ее роль в патогенезе сахарного диабета [13, 82], а взаимосвязь тонкой кишки и инсулинопродуцирующего аппарата поджелудочной железы получила название «энтеро-инсулярной оси» [2].

Целый ряд исследователей обращают внимание на частое поражение гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом с развитием жирового гепатоза и атонии желчного пузыря [58, 61, 97]. Остается малоизученным вопрос о литогенности желчи у данной категории больных. Не в полной мере ясен патогенез поражения печени при сахарном диабете. Инициация процессов перекисного окисления липидов с образованием активных форм кислорода, избыточное накопление

которых приводит к формированию синдрома цитолиза, хо-лестаза, хронизации поражения печени [97], а также гликозилированию белков, ведет к развитию сосудистых осложнений, «ответственных» за тяжесть сахарного диабета и инвалидизацию больных [18].

Помимо характерных клинических проявлений сахарного диабета, у больных, при любой длительности диабета наблюдался болевой синдром, преимущественно в правом подреберье у 11,8 % больных СД 1 типа и 22,2 % больных СД 2 типа, в виде ноющих, тянущих болей, ощущения чувства тяжести.

Диспептический симптомокомплекс (тошнота, чувство горечи во рту) выявлен у 11,8 % больных СД 1 типа и 18,5 % больных СД 2 типа. При объективном обследовании небольшое увеличение печени было отмечено у 20 % больных СД 1 типа и у 27,8 % больных СД 2 типа. Положительные пузырьные симптомы (Ортнера, Кера) встречались у 16,4 % больных с 1 типом СД и у 27,8 % больных с 2 типом СД. Отмечены признаки поражения кишечника в виде нарушение его опорожнения у 6,4 % больных СД 1 типа и у 16,7 % больных СД 2 типа. Отмечена склонность к запорам у 16,4 % больных СД 1 типа и у 42,6 % больных СД 2 типа. Диарея встречалась у 9,1 % больных СД 1 типа и у 11,1 % больных СД 2 типа. Наличие болевого, диспепсического синдромов, увеличения печени, положительных пузырьных симптомов и признаков поражения кишечника, говорит о поражении органов пищеварения у больных СД. Данное сочетание приводит к гипогликемическим состояниям у больных и лабильному течению диабета.

Гепатомегалия была выявлена у 21,3 % больных С Д. Поражение печени при СД связано с гепатостеатозом, который обусловлен относительной или абсолютной инсулиновой недостаточностью, ведущей к уменьшению содержания гликогена в печени, что мобилизует жиры из депо и приводит к избыточному поступлению в печень свободных жирных кислот, которые ресинтезируются в триглицериды и при этом нарушается

транспорт липидов из печеночных клеток [118]. Жировой гепатоз при СД является прямым следствием нарушения углеводного и жирового обменов [95, 25.].

У больных СД частота встречаемости жирового гепатоза имела прямую корреляционную зависимость от величины ИМТ ($r=0,682$; $p<0,01$). При объективном осмотре у больных отмечалось диффузное увеличение печени с гладкой поверхностью и тупым краем, на 2-3 см превышающая нормальные размеры по Кур лову.

При исследовании биохимических показателей функциональных проб печени отмечалось снижение белковосинтезирующей функции печени. Так, содержание альбуминов было достоверно ниже у больных СД ($44,5\pm 2,8$ %), чем в группе здоровых лиц ($56,12\pm 0,64$ %) ($p<0,001$). Было выявлено повышение глобулинов всех фракций у больных СД, но особенно у-глобулинов. Выраженное повышение глобулинов следует расценить как проявление реакции купферов-ских клеток и гистиоцитарной реакции в перипортальных мезенхимальных клетках, которые обуславливают выработку глобулинов, вследствие влияния на них воспалительного процесса в мезенхиме печени, а также недоокисленных продуктов обмена и желчных кислот, циркулирующих в крови у больных СД.

У всех наблюдаемых нами больных СД с гепатомегалией отмечалась выраженная гиперхолестеринемия. При этом выявлялось повышение уровня ХЛПНП ($p<0,05$) и снижение ХЛПВП ($p<0,05$), а также значительное повышение уровня триглицеридов ($p<0,05$).

Нарушение пигментного обмена печени было выявлено лишь у единичных больных СД за счет небольшого повышения общего билирубина и конъю-гированного (связанного) билирубина.

Активность ЩФ, ГГТ и аминотрансфераз у больных СД существенно не отличались от группы контроля.

Нарушение функционального состояния печени у больных СД вызывает патологическое изменение клеточного метаболизма и тесно с ним связанных окислительно-восстановительных процессов, которые обуславливают нарушения микроциркуляции и способствуют развитию диабетических ангиопатий, а также дистрофические изменения в различных тканях и органах.

Одним из факторов, способствующих развитию ангиопатий при СД является процесс перекисного окисления липидов [25], конечным продуктом которого является малоновый диальдегид, ингибирующий простациклин, способствуя агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. У больных СД отмечено достоверное повышение уровня МДА только при длительности диабета более 10 лет ($p < 0,05$). Усиление ПОЛ - неспецифический процесс, имеющий место при различных патологических состояниях и это - один из механизмов в патогенезе поражения гепатобилиарной системы при СД.

При синдроме гепатомегалии для верификации диагноза чрескожная биопсия печени проведена у 18 больных СД.

При светомикроскопическом исследовании биоптатов печени у больных СД выявлены популяции гепатоцитов с умеренным полиморфизмом; преобладала очаговая клеточно-инволютивная дистрофия (парциальная или тотальная опустошенность цитоплазматического матрикса) со снижением содержания гликогена. Липидная инфильтрация гепатоцитов также имела очаговый характер, липидные включения колебались от мелко - до крупновезикулярных, занимающих весь объем цитоплазмы и формирующих иногда мелкие кисты. В большинстве случаев в цитоплазме гепатоцитов выявлялись скопления крупных гранул бурого пигмента.

Главным событием в патологии печени явились изменения ядер: выраженный полиморфизм и трансформация в перстневидные структуры. При колебании размеров и анизохромии ядер отмечалось большое

количество крупных гиперхромных ядер и двуядерных клеток, разнообразие перстневидных ядер по размерам и тинкториальным свойствам. Интрануклеарно выявлялась ШИК-позитивная субстанция различных характеристик: гомогенная, хлопьевидная, рыхлая или достаточно плотная, гликогенизация ядер.

При патоморфологическом исследовании биоптатов печени и скелетных мышц нижних конечностей больных СД наиболее выраженные изменения обнаружены в клеточных популяциях микроциркуляторного русла, в первую очередь, эндотелиоцитах и перицитах. Эти изменения в основном коррелировали с длительностью и тяжестью течения СД. Общими светооптически выявляемыми реакциями были утолщение эндотелиальных базальных мембран (или их новообразование в синусоидах печени), дегенерация и пролиферация эндотелиоцитов и перицитов. При длительности СД более 3 лет в артериолах и капиллярах появлялись первые признаки формирования микроангиопатии: слабо и умеренно выраженная пролиферация эндотелиальных клеток. При прогрессировании заболевания и увеличении его продолжительности гипертрофия и гиперплазия эндотелиальных клеток в микрососудах становились все более выраженными, происходило утолщение базальной мембраны. На следующем этапе формирования диабетической микроангиопатии наряду с гипертрофией все более выраженными становились дегенеративные изменения эндотелиальных клеток с гиперхромными, пикнотическими, неправильной формы ядрами, с нечетко структурированной электронно-плотной цитоплазмой, с единичными мембранами органеллами и множественными филаментами. Характерным было значительное утолщение и увеличение слоев базальной мембраны. В биоптатах печени при электронной микроскопии выраженная стадия диабетической микроангиопатии проявлялась значительной атрофией эндотелиоцитов синусоидов и частично сосудов портальных трактов с формированием базальной мембраны, что свидетельствует о

капилляризации синусоидов, нередко сочетающейся с гиперплазией клеток Ито и выраженным склерозированием пространств Диссе.

Тяжелая стадия диабетической микроангиопатии (особенно в микрососудах нижних конечностей) проявлялась в атрофии эндотелиальных клеток микрососудов со значительной гипертрофией базальных мембран, свидетельствующей о многократности циклов десквамации и пролиферации эндотелиоцитов, превращающие капилляры в бесклеточные толстостенные трубочки. Циклы ускоренной гибели и обновление эндотелиоцитов приводят к изменению сосудистой архитектоники и облитерации структур микроциркулярного русла. В целом обнаруженные изменения носят системный характер и составляют основу диабетической микроангиопатии.

Понимание сути патологического процесса, в том числе и в пищеварительной системе, невозможно без оценки состояния таких регуляторных систем как иммунная система. У больных СД 1 и 2 типа имеет место однонаправленность иммунных нарушений, характеризующихся снижением в крови общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса - T_H/T_S , повышением содержания Т-супрессоров, абсолютного количества В-лимфоцитов и содержания А, й и ЦИК. Установлено, что выраженность определяемых нарушений коррелирует с тяжестью СД и наличием сосудистых осложнений. Было отмечено, что у больных СД хронические очаги воспаления локализуются и в системе органов пищеварения в виде холецистита, дуоденита, панкреатита, гепатита в 34,3 % случаев, при этом наблюдается Т-клеточный иммунодефицит, реже - Т и В - клеточный вторичный иммунодефицит.

Таким образом, наиболее выраженный синдром вторичного иммунодефицита был выявлен у больных СД 1 типа, у которых диабет протекал тяжело с наибольшей частотой сосудистых осложнений в виде ретинопатии, нефропатии и нейропатии, а менее выраженные иммунные

нарушения отмечались у больных СД 2 типа, у которых диабет протекал стабильно без тяжелых сосудистых осложнений.

Для достижения положительного результата при лечении больных СД необходимо лечебную модуляцию направлять не только на коррекцию углеводного, липидного и белкового обменов, но и на борьбу со вторичным иммунодефицитом.

Препаратом выбора для проведения курсового лечения больным СД была урсодезоксихолевая кислота (урсосан). Показанием для назначения урсосана было наличие у больного стеатоза печени, стеатогепатита или коллоидной дестабилизации желчи с повышением литогенных индексов Тьошаз-Нойпшап, Рубенса, а также снижение ХХК. Большинство больных перенесли лечение без побочных явлений. Только у 3 пациентов появилась диарея, что заставило уменьшить дозу препарата.

Оценка эффективности курсового лечения проводилась через 1,52 месяца после лечения. Оценивалось клиническое течение диабета, функциональное состояние желчевыводящей системы, литогенность желчи, функциональное состояние печени, иммунный статус.

Клинический эффект от терапии урсосаном выразился прежде всего в уменьшении астеновегетативного, болевого и диспептического синдромов.

При проведении дуоденального зондирования, обращало на себя внимание получение большого количества пузырной желчи, практически у всех больных, пролеченных урсосаном. Это сопровождалось уменьшением тупых болей и чувством тяжести в правом подреберье, тошноты, горечи во рту.

Вышеуказанная динамика субъективных и объективных симптомов явно говорила о существенном положительном влиянии курсового лечения урсосаном на состояние органов пищеварения, что определенно могло способствовать улучшению клинического течения диабета.

Так, после проведения терапии урсосаном, по данным ДГБСГ, отмечалась отчетливая положительная динамика показателя, отражающего поглотительную функцию печени (Т шах печ.). Он снижался у 2/3 больных СД как 1 типа, так и 2 типа. При анализе показателей, отражающих выделительную функцию печени (Т1/2 печ.), отмечалась явная положительная динамика. Так, у больных с 1 типом СД было снижение показателя при длительности до 10 лет ($p < 0,05$). У больных 2 типа СД снижение показателя (Т1/2 печ.) отмечалось при любой длительности диабета ($p < 0,05$).

Выявлено и достоверное улучшение сократительной функции желчного пузыря у всех больных СД, как 1 типа, так и 2 типа, которая после лечения отмечалась практически у всех больных, в то время как до лечения она не прослеживалась почти у 1/2. Процент опорожнения желчного пузыря достоверно возрастал при любой длительности диабета - в 1,5 раза. Однако, сократительная способность желчного пузыря оставалась сниженной, особенно при длительном течении диабета. Улучшение ее после лечения урсосаном подтверждено и по данным УЗИ, где получено снижение степени гипотонии желчного пузыря у большинства больных, достоверно при длительности диабета до 10 лет, особенно у больных 1 типом СД.

По данным ДГБСГ, у большинства больных после лечения урсосаном, особенно при длительном течении диабета, сохранялась гипотония сфинктера Одди, что, по-видимому, было связано с неполным восстановлением сократительной способности желчного пузыря. Для коррекции гипомоторной дискинезии ЖВС у 30 больных СД нами применен принципиально новый прокинети́кэнкад (комплекс рибонуклеотидов, получаемых из дрожжевой рибонуклеиновой кислоты) в виде 3,5 % раствора по 3 мл внутримышечно ежедневно в течение 10-14 дней. У больных не только улучшались острота зрения и уменьшались клинические признаки диабетической полинейропатии, по поводу чего он

ранее и применялся, но и усиливалась сократительная способность желчного пузыря по данным ДГБСГ ($p < 0,05$).

После лечения урсосаном на эхограммах желчного пузыря у большинства больных сохранялась неоднородность содержимого его полости, однако, уже не наблюдались слои экзогенной сгущенной желчи на дне пузыря. Это позволяло предположить положительные сдвиги в биохимической структуре желчи.

При анализе биохимического состава желчи после курсового лечения урсосаном было отмечено повышение концентраций желчных кислот при любой длительности диабета, отчетливо повысилась у больных 1 типом СД в 1,4 раза, и в 1,3 раза у больных СД 2 типа ($p < 0,01$). Концентрация фосфолипидов также практически у всех больных повысилась. Концентрация холестерина значительно уменьшилась после курсового лечения урсосаном при любой длительности диабета 2 типа, а при 1 типе СД также имело место снижение уровня холестерина, но разница не достоверна.

После курсового лечения урсосаном существенно снижалась литогенность желчи. В результате лечения ХХК возрастал у всех больных, при любой длительности СД ($p < 0,01$). Все индексы, особенно Тьотаз-Нойпапп, Рубенса достоверно изменялись в пользу коллоидной стабильности желчи при любой длительности диабета, как при 1 типе СД уменьшался в 1,3 раза, так и при 2 типе СД длительностью до 5 лет - в 1,3 раза, а более 5 лет в 1,5 раза, свыше 10 лет - 1,7 раза ($p < 0,01$).

При анализе биохимических показателей функциональных проб печени после лечения урсосаном выявлено значительное улучшение белковообразующей функции печени за счет увеличения синтеза альбуминов ($p < 0,05$) и уменьшение синтеза глобулинов, особенно аз и у - глобулинов ($p < 0,05$), отвечающих за воспалительный процесс в паренхиме печени. Отмечалась нормализация уровня билирубина как общего, так и конъюгированного (связанного) ($p < 0,01$), что свидетельствует о стихании

ранней воспалительной реакции ретикуло-эндотелиальных и паренхиматозных клеток, отвечающих в захвате, конъюгации и экскреции билирубина в желчные каналцы. При этом было выявлено снижение щелочной фосфатазы и ГГТ, что говорит в пользу купирования явлений впутрипеченочного холестаза на фоне жирового гепатоза.

Уменьшался и цитолитический синдром за счет нормализации активности аминотрансфераз. Отмечалось улучшение липидного обмена, что было выражено в снижении показателей Р-липопротеидов. При этом уровень холестерина, ХЛПНП, ХЛПВП и триглицеридов достоверно не изменялся, хотя отмечалась тенденция к нормализации этих показателей.

Одним из факторов, способствующих развитию ангиопатий при СД, является перекисное окисление липидов, конечным продуктом которого является малоновыйдиальдегид (МДА). Так как, при СД уровень МДА был более высоким, показательным было проследить его динамику после приема урсосана. После терапии урсосаном, при любой длительности диабета наблюдалось отчетливое снижение активности ПОЛ по уровню МДА ($p < 0,05$), что могло способствовать улучшению функций печени, желчевыводящей системы, клинического течения диабета.

Учитывая наличие дисфункции иммунной системы по типу вторичного иммунодефицита с развитием хронических очагов воспаления в ЖКТ в виде ХХ, ХП, гепатита, мы провели анализ состояния иммунной системы после лечения урсосаном. Достоверно улучшились показатели иммунитета, выражающиеся в увеличении Т-лимфоцитов, в основном за счет увеличения его хелпер-ной субпопуляции, что несомненно сказалось на увеличении индекса Тх/Тс ($p < 0,05$). Имело место снижение иммуноглобулинов класса О и уровня ЦИК ($p < 0,05$), достоверно повысилась активность кислородзависимого метаболизма нейтрофилов у больных СД как 1 типа, так и 2 типа.

После проведенного курсового лечения урсосаном 62 (80,5 %) пациента отмечают значительное улучшение состояния в виде уменьшения

слабости, утомляемости, недомогания, повышении трудоспособности. Течение СД стало стабильным у 43 (95,5 %) больных 1 типа и у 36 (100 %) больных 2 типа СД. Лабильное течение диабета сохранялось у 2 (4,4 %) больных СД 1 типа. Увеличилось количество больных в состоянии компенсации до 15 (33,3 %) СД 1 типа и до 28 (77,8 %) больных СД 2 типа. Количество больных в состоянии субкомпенсации стало 30 (66,6 %) и 8 (22,2 %) больных соответственно. Снижился уровень гликемии натощак - $6,8 \pm 1,8$ ммоль/л у больных СД 1 типа и $6,2 \pm 0,8$ ммоль/л у больных СД 2 типа. Уровень гликированного гемоглобина уменьшился у больных СД 1 типа до $6,9 \pm 1,8$ %, а у больных СД 2 типа до $6,7 \pm 0,3$ %. Количество глюкозы в моче уменьшилось незначительно до $0,6 \pm 0,2$ % у больных СД 1 типа и до $0,7 \pm 0,2$ % у больных СД 2 типа. Улучшились показатели липидного обмена, снижение Р-липопротеидов до $46,4 \pm 3,7$ ед у больных СД 1 типа и у больных СД 2 типа до $48 \pm 3,7$ ед. Уменьшилось число больных СД 1 типа до 9 (20 %) и до 8 (22,2 %) больных СД 2 типа на стадии микроальбуминурии. Количество больных с диабетической нефропатией на стадии протеинурии не изменилось. Клинически отмечается уменьшение болевого синдрома, повышение температурной и тактильной чувствительности.

Проблема сахарного диабета (СД) является актуальной медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения практически всех стран мира. Обобщая данные о распространенности заболевания, группа экспертов Международного института СД в 2018 году сделала выводы о том, что в мире среди взрослого населения развивается эпидемия СД 2 типа, связанная с увеличением числа лиц с избыточной массой тела и ожирением [39,107,12]. Острота и актуальность проблемы определяются широкой распространенностью СД, высокой смертностью и ранней инвалидизацией больных. Течение СД характеризуется • развитием осложнений (диабетических микро- и макроангиопатий), которые во многом

определяют клиническое течение заболевания и его прогноз. Именно они являются наиболее частой причиной инвалидизации и летальности [3,6,33,36]. Выраженность метаболических расстройств у больных СД зависит, по мнению ряда авторов, в т.ч. и от функционального состояния печени [13,14,15,35,41,90]. Не вызывает сомнений факт возможного поражения хронической гипергликемией самой печени [24]. Тем не менее, до сих пор не в полной мере ясен патогенез поражения печени при СД и не определен объем наиболее информативных тестов для оценки ее функционального состояния.

Интерес к данной проблеме не ослабевает, так как внедрение все более чувствительных и высокоинформативных методов исследования печени дает возможность более полно и тщательно определить частоту, выраженность и характер ее поражения, выявить изменения на ранних стадиях заболевания и своевременно и дифференцированно проводить профилактику и лечение.

Проблема сахарного диабета в настоящее время является чрезвычайно актуальной и занимает приоритетное место в медицине. По данным ВОЗ, во всех странах мира насчитывается около 120 млн. больных сахарным диабетом и примерно такое же число людей находится на стадии преддиабета. Большая распространенность, сохраняющаяся тенденция к росту числа больных сахарным диабетом придают этой проблеме медико-социальное значение во всем мире. Поражение органов пищеварения является частым (от 30 до 83%) и серьезным осложнением сахарного диабета [53,54,13,20].

Эндокринная и пищеварительная системы в организме тесно взаимосвязаны. Физиологическая роль печени, поджелудочной железы и кишечника в регуляции гликемии и инсулинемии общеизвестна. Кроме того, печень является одним из ведущих органов в регуляции активности инсулина, что обуславливает ее роль в патогенезе СД [20, 75], а взаимосвязь тонкой кишки и инсулинопродуцирующего аппарата

поджелудочной железы из-за тесной анатомо-физиологической связи получила название «энтеро-инсулярной оси» [3]. В патогенезе СД могут иметь значение и другие факторы, связанные с функциональными и морфологическими изменениями желудка и кишечника - особенности секреции, моторики, абсорбции пищевых веществ, что ведет к нарушению функций различных органов [117], а в условиях сахароснижающей терапии может приводить к гипогликемическим состояниям [63].

Поражение пищеварительной системы вызывает не только клинические симптомы, но и нарушает пищеварение, а у больных СД затрудняет контроль гликемии. Немало исследований посвящено особенностям влияния опистор-хозной инвазии на течение СД [57, 62, 77, 78, 88, 13]. Вместе с тем, функциональное состояние органов ЖКТ у больных с микст-патологией изучено недостаточно. Нас заинтересовало клиничко-функциональное состояние панкреа-то-дуоденальной зоны у больных СД на фоне ХО, так как поджелудочная железа и ДПК имеют не только анатомически, но и функционально тесную связь (в частности, в регуляции секреции инсулина немаловажную роль играют гормоны энтериновой системы) [104]. В доступной нам литературе не достаточно сведений о функциональном и морфологическом состоянии ДПК и ПЖ в зависимости от типа, степени тяжести, длительности и состояния компенсации сахарного диабета, а так же интенсивности и длительности описторхозной инвазии. Отсутствуют данные по комплексному изучению клиничко-функционального состояния панкреато-дуоденальной области с учётом поражения других органов пищеварения, не изучено влияние антигельминтной терапии на состояние ПЖ и ДПК в отдалённые сроки после эффективной дегельминтизации при микст-патологии.

Более 75% больных СД имели поздние осложнения СД. В 1 группе больных достоверно чаще, чем во 2 группе, встречались такие поздние осложнения СД как нефропатия: у 88 (72,1%) и 35 (42,7%), сенсомоторная нейропатия у 109 (89,3%) против 60 (73,2%) больных, препролиферативная

ретинопатия у 45 (36,95%) и 13 (15,9%) больных. Артериальная гипертензия чаще выявлялась у больных 2 типом СД как в 1, так и во 2 группе. При анализе тяжести СД в 1 и 2 группах, установлено, что у больных 1 группы тяжелое течение СД встречалось в 2 раза чаще по сравнению с больными 2 группы (41,85% и 19,5%).

Сравнительная характеристика клинического течения СД в зависимости от его длительности выявила, что в 1 группе тяжелое течение чаще выявляется при меньшей длительности заболевания, что, вероятно, связано с более быстрым его прогрессированием на фоне ХО.

Помимо характерных клинических проявлений сахарного диабета, у большинства больных этой группы, при любой длительности диабета, наблюдался болевой синдром (преимущественно в правом подреберье (54,9%), в виде ноющих, тянущих болей, ощущения тяжести) и диспепсический симптомо-комплекс (тошнота, чувство горечи во рту) (64,88%). В группе же сравнения эти синдромы отмечались значительно реже, в основном при длительности диабета свыше 5 лет. Астеновегетативный синдром также чаще выявлялся при сочетанной патологии в 1 группе, чем во 2 группе больных СД (95,97% и 84,15%, соответственно; $p < 0,01$). При объективном обследовании небольшое увеличение печени, положительные пузырьные симптомы (Ортнера, Кера) в группе с сочетанной патологией встречались также у большинства больных - в 3 раза чаще, чем в группе сравнения. Более 50% больных 1 группы имели признаки поражения кишечника в виде нарушения его опорожнения, вздутия живота, непереносимости молока, боли в околопупочной области и по ходу толстой кишки, что в 2 раза встречалось чаще, чем во 2 группе больных.

Исследование экскреторной функции ПЖ показало нарушение амилоли-тической, протеолитической и липолитической активности железы. Наличие амилореи той или иной степени выраженности (по данным копрограммы) отмечалось практически у всех пациентов с

наличием признаков ХП. Более выраженные изменения протеолитической и липолитической функции были отмечены у больных СД в сочетании с ХО при наличии клиники ХП.

В проведенных исследованиях при применении теста с нагрузкой Гл1 олеиновой кислотой и I131 триолеат-глицерином (характеризуют липолитическую функцию) нами выявлен смешанный генез стеатореи с преобладанием панкреатогенного звена в группах лиц с клиникой ХП, так как потери нейтрального жира более чем в 1,5 раза превысили потери I131 олеиновой кислоты. Наиболее значимы были потери I131 олеиновой кислоты и I131 триолеат-глицерина в группе больных ХП на фоне СД в сочетании с ХО, превысив в 3 и 4,5 раза, соответственно, показатели в группе здоровых лиц и в 1,75 раза в группе СД без ХО и признаков ХП.

Фекальные потери I131 альбумина (характеризует протеолитическую функцию) в группе больных с ХП были достоверно выше, чем у здоровых лиц и при СД без ХП, а также ХО без явлений панкреатита. Подтверждением нарушения протеолитической функции служат и данные РАВА-теста, имеющие обратную корреляционную связь с величиной фекальных потерь I131 альбумина ($r = -0,598$; $p < 0,01$). Повышение величины мочевой экскреции D-ксилозы были равнозначны во всех обследуемых группах больных, что указывает на наличие синдрома маласорбции одинаковой степени выраженности в группах больных вне зависимости от наличия или отсутствия клиники ХП. Степень выраженности нарушения экскреторной функции ПЖ у больных СД в сочетании с ХО возрастает по мере увеличения продолжительности описторхозной инвазии ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об отрицательном влиянии персистенции описторхоза на функциональное состояние ПЖ.

Нами была изучена инкреторная функция ПЖ путем определения уровня С-пептида и глюкагона в сыворотке крови. Установлено, что уровень С-пептида в сыворотке крови был снижен у всех больных с

признаками ХП по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). Наиболее низкие показатели отмечались у больных ХП на фоне СД 2 типа в сочетании с ХО и у больных ХП на фоне ХО ($p < 0,01$). Сравнить показатели С-пептида у больных 1 типом СД в сочетании с ХО и с признаками ХП не представлялось возможным из-за очень низкого уровня исходных данных.

Уровень глюкагона у больных ХП был снижен во всех группах наблюдения ($p < 0,05$), но максимально выражено - у больных ХП на фоне 2 типа СД в сочетании с ХО ($p < 0,01$). Наиболее выраженное снижение концентрации С-пептида и глюкагона у больных ХП на фоне ХО с хронической гипергликемией, возможно, объясняется наличием выраженных структурных изменений в паренхиме ПЖ в процессе формирования панкреатита при описторхозной инвазии, что не исключает возможности развития панкреатической формы СД у данной категории больных. Кроме того, выявлено, что увеличение стажа ХО ведет к снижению уровня С-пептида и глюкагона в сыворотке крови у больных СД 2 типа ($p < 0,05$), что, вероятно, ведет к утяжелению течения СД.

При изучении функционального состояния надэпителиального слизистого слоя ДПК у больных СД в сочетании с ХО выявлено, что физико-химические свойства слизи у больных резко отличаются от таковых у здоровых, что проявляется синтезом "незрелых" гликопротеинов и их быстрым распадом со снижением количества моносахаров полимеризованных гликопротеинов (до 36,8% в сравнении с контрольной группой -67%) в общем пуле моносахаров гликопротеинов слизи надэпителиального слизистого слоя ДПК. Нарушение слизиобразующей функции ДПК способствует формированию эрозивно-геморрагических дуоденитов. Получена обратная корреляционная зависимость частоты выраженности эрозивно-геморрагических изменений слизистой оболочки ДПК (в баллах) от концентрации моносахаров полимеризованных гликопротеинов в общем пуле моносахаров

гликопротеинов елзн ДПК у больных СД в сочетании с ХО ($\gamma^* - 0,38$; $p < 0,05$).

В работе было проведено исследование ПОЛ по малоновомулальдегиду. При этом выявлено, что у больных СД в сочетании с ХО уровень МДА был достоверно выше уровня контроля у здоровых лиц при любой длительности диабета ($p < 0,01$). Что же касается больных 2 группы, то у них достоверное повышение среднего уровня МДА отмечается только при длительности диабета более 10 лет ($p < 0,05$). Усиление ПОЛ - неинфекционный процесс, имеющий место при различных патологических состояниях и играющий роль в развитии ангиопатий при СД. и это - один из механизмов в патогенезе поражения органов пищеварения как при СД, так и при ХО. Более тяжелое течение СД в сочетании с ХО, склонность больных к выраженным осложнениям, возможно, обусловлено патологическим усилением ПОЛ на фоне описторхозной инвазии.

При изучении антирадикальной активности (АРА) нативной слизи ДПК нами установлена высокая антирадикальная активность пристеночного слизистого слоя у больных с длительностью СД менее 5 лет в сочетании с ХО, которая связана с уровнем секреции гликопротеинов и уровнем их деградации, так как неструктурные компоненты слизистого слоя принимают участие в обеспечении высокого уровня АРА, что расценено нами, как компенсаторная реакция на высокую степень синтеза свободных радикалов. Была получена прямая корреляционная зависимость степени активации ПОЛ по уровню МДА и степени АРА слизистого слоя верхних отделов ЖКТ у больных СД в сочетании с ХО со стажем заболевания до 5 лет ($\gamma = 0,596$; $p < 0,05$). По мере увеличения длительности СД и ХО АРА значительно снижалась и составила обратную корреляционную зависимость со степенью активации ПОЛ по уровню МДА ($\gamma = -0,69$; $p = 0,03$). Резкое усиление антирадикальной активности пристеночного слизистого слоя пищеварительного тракта у больных с

длительностью СД менее 5 лет в сочетании с ХО связано с усиленным образованием свободных радикалов в условиях «оксидативного стресса», характерного для диабета. Активация ПОЛ и избыточный синтез свободных радикалов, образующие лавинообразно цепи окисления, способствуют образованию и накоплению высокотоксичных липоперекисных соединений, усиливающих процессы дестабилизации клеточных мембран и субклеточных структур, а также способствуют гликозилированию белков и развитию диабетической микроангиопатии [18, 20, 40, 96, 104], сочетание же СД с ХО усугубляет этот процесс.

При эндоскопическом исследовании верхних отделов тонкой кишки нами выявлено наличие макроскопических изменений слизистой оболочки ДПК у 86,78% больных СД в сочетании с ХО, у 64,63% больных СД и у 85% больных ХО. Наиболее часто выявлялись различные признаки дуоденита, папиллита, дуоденостаза, реже эрозии и геморрагические изменения слизистой ДПК. Морфологическое изучение состояния слизистой оболочки ДПК у 45 больных СД в сочетании с ХО позволило выявить различные формы дуоденита во всех случаях, в том числе: явления диффузного дуоденита — в 42,22%, признаки атрофического дуоденита - в 55,56%, причем с преимущественным поражением ворсин - в 35,56%, крипт - в 20%.

Диффузный дуоденит несколько чаще был выявлен при средней степени тяжести СД, как в группе больных с наличием ХО (57,1%), так и в группе больных без ХО (68,2%), а также при длительности СД менее 5 лет - в 1 группе пациентов- 75%, во 2 группе - 66,7%. Атрофический дуоденит чаще встречался при тяжелом течении СД (в 1 группе больных-82,3% и во 2 группе-75%) и при продолжительности СД более 10 лет (в 1 группе-91,6%, во 2 группе-77,8%). Кроме того, атрофические изменения слизистой оболочки ДПК чаще выявлялись у больных с длительностью описторхозной инвазии более 10 лет как в группе пациентов с сочетанной патологией , так и в группе пациентов с ХО и без СД.

В целом, исследование показало, что решающее значение в генезе морфо-функциональных изменений слизистой ДПК принадлежит СД, но и ХО вызывает, в свою очередь, иммунные, воспалительные и дегенеративные процессы в слизистой оболочке ДПК, способствуя атрофическим изменениям, нарушая моторную и всасывательную ее деятельность, что, несомненно, сказывается на течении СД и функциональном состоянии других органов пищеварения.

Комплексный патоморфологический анализ биоптатов различных органов при сочетанной патологии (сахарный диабет и хронический описторхоз) показал специфичность изменений паренхиматозных клеток каждого органа и стереотипность перестройки микроциркуляторного русла. В литературе имеются данные о положительной корреляции между уровнем гипергликемии и структурно-функциональными изменениями сосудистого эндотелия. Глюкоза *invitro* [18] обладает высокой токсичностью в отношении эндотелиальных клеток и проявляется нарушением клеточного цикла, деградацией ДНК, а также ускоренной гибелью эндотелиоцитов путем апоптоза.

Сахарный диабет - широко распространенное заболевание, имеющее неуклонную тенденцию к увеличению числа больных. По данным Международной диабетической федерации, в настоящее время в мире насчитывается 4,9 миллиона больных сахарным диабетом (СД) 1 типа и 151 миллион страдающих СД 2-го типа. Причем, к 2011 году прогнозируется прирост числа больных СД 1 типа до 5,3 миллионов и до 213 миллионов - СД 2 типа [17, 18]. СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Экспертами ВОЗ он был признан неинфекционной эпидемией XX века [7, 18]. Драматизм и актуальность проблемы определяются широкой распространенностью СД, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим

течением, ранней инвалидизацией и высокой смертностью страдающих данным заболеванием пациентов [20, 63, 16].

Эндокринная и пищеварительная системы в организме тесно взаимосвязаны. Физиологическая роль печени, поджелудочной железы и кишечника в регуляции гликемии и инсулинемии общеизвестна. Печень является одним из ведущих органов в регуляции активности инсулина, в ней происходит деградация до 80% данного полипептидного гормона, что обуславливает ее непосредственное участие в патогенезе СД. При развитии СД выявляются нарушения абсорбционной функции тонкой кишки, а также пристеночного пищеварения. При этом, в литературе практически отсутствуют данные о состоянии пристеночного слизистого слоя тонкой кишки при данном заболевании, играющего немаловажную роль в функциональной активности кишечника. Кроме того, доказана определенная взаимозависимость тонкого кишечника и инсулинопродуцирующего аппарата поджелудочной железы (ПЖ), получившая название «энтеро-инсулярной оси» [3], имеются данные о влиянии энтерогормонов на секрецию инсулина [58]. Именно поэтому весомое место среди висцеральных поражений при СД занимают поражение органов пищеварения, встречающиеся, по данным различных авторов, с частотой от 30 до 83% [50, 54, 103, 29]. В патологический процесс достаточно часто вовлекаются желудок, кишечник, поджелудочная железа, с нарушением ее экзокринной функции, а также печень.

Сахарный диабет - хроническое метаболическое заболевание, характеризующееся гипергликемией вследствие дефекта секреции инсулина, нарушения его активности или сочетания обеих причин и приводящее к патологии обмена веществ, поражению сосудов, нервной системы и патологическим изменениям в различных органах и тканях. В структуре летальности среди хронических неинфекционных заболеваний сахарный диабет занимает третье место после сердечно-сосудистых и

онкологических заболеваний. В промышленно развитых странах данным заболеванием страдают 610% населения, что можно оценить как «пандемия». Распространенность сахарного диабета имеет четкую тенденцию к увеличению, в первую очередь в возрастных группах старше 40 лет. Каждые 15 лет число больных сахарным диабетом удваивается. Это происходит в основном за счет роста количества больных сахарным диабетом типа 2.

Известно, что при сахарном диабете страдают все виды обмена веществ: вследствие нарушения проникновения глюкозы в клетку развивается стойкая гипергликемия, резко снижается синтез белка, замедляется тканевое дыхание, нарушается продукция АТФ, повышается образование кетоновых тел и триглицеридов в печени, в результате генерации большого количества свободных радикалов образуются и накапливаются высокотоксичные липоперекисные соединения. Эти метаболические нарушения являются причиной развития таких осложнений, как ангиопатия, ретинопатия, периферическая нейропатия, жировая инфильтрация печени [43].

Несмотря на постоянное внимание к вопросам повышения эффективности лечения сахарного диабета, эта проблема остается актуальной. В современной фармакотерапии сахарного диабета применяют инсулин и другие сахаропонижающие средства (производные сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы α -глюкозидазы, сенситайзеры инсулина и др.) [53]. Данные препараты регулируют утилизацию глюкозы клеткой.

В патогенезе сахарного диабета большое значение придается процессам перекисного окисления липидов [84]. Кроме того, образование большого количества липоперекисей и повреждение путей метаболизма при сахарном диабете приводят к нарушению биоэнергетики. В этой связи представляет несомненный интерес изучение метаболического статуса митохондрий на фоне развития экспериментального сахарного диабета

(введение стрептозотоцина) и при коррекции его с помощью гепатопротектора с антиоксидантным действием силимарина, а также регулятора энергетического обмена янтарной кислоты.

При экспериментальном сахарном диабете выявлено снижение активности ферментов антиокислительной защиты в мозге крыс и мышей [46], повышение концентрации перекисей липидов в мозге, печени, почках и крови [65]. В нашем исследовании был подтвержден механизм повреждающего действия стрептозотоцина, связанный с усилением ПОЛ. На 2-е и 14-е сут. после введения данного панкреотоксина у крыс существенно увеличивалось содержание в поджелудочной железе как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ. Аналогичные изменения развивались и в печени крыс. Кроме того, следует иметь в виду, что сама гипергликемия является благоприятным условием для развития процессов ПОЛ, так как окислительный стресс усиливается за счет аутоокисления избытка глюкозы и гликозилирования белков, в том числе ферментов антиоксидантной защиты [107,16, 112, 56].

Избыточное количество свободных радикалов кислорода выделяется активированными макрофагами и поврежденным β -клетками поджелудочной железы. β -Клетки необычайно чувствительны к токсическому действию свободных радикалов кислорода, и процессы ПОЛ наиболее выражены в клетках островков Лангерганса. Островковые клетки имеют слабую антиоксидантную защиту и особенно уязвимы для свободных радикалов, что является одной из причин их лизиса при сахарном диабете [94,77].

Изучение обмена энергии и функционального состояния митохондрий позволило выявить следующие особенности биоэнергетики при экспериментальном сахарном диабете. После введения стрептозотоцина митохондрии печени крыс характеризовались при окислении сукцината повышением скоростей дыхания до, во время и после фосфорилирования АДФ. Коэффициенты СД и ДК снижались, что

указывает на активацию сукцинатзависимой энергопродукции в митохондриях печени крыс при токсическом воздействии стрептозотоцина. При окислении НАД-зависимых субстратов после введения животным стрептозотоцина увеличивались скорости дыхания митохондрий в состояниях 4п, 3 и 4о. Коэффициент ДК уменьшался, коэффициент АДФ/О становился больше, чем в норме. Ингибиторный анализ НАД-зависимого дыхания митохондрий печени с применением конкурентного ингибитора СДГ малоната выявил увеличение параметров избирательного НАД-зависимого дыхания и вклада эндогенного сукцината в энергопродукцию, что подтверждает гиперактивное состояние митохондрий. Внесение АОА в среду инкубации митохондрий, окисляющих НАД-зависимые субстраты, продемонстрировало увеличение по сравнению с нормой скорости дыхания и уменьшение коэффициента СД. При этом повышался вклад реакций переаминирования в продукцию эндогенного сукцината. Полученные данные свидетельствуют о доминировании быстрого метаболического кластера митохондрий [103] в энергопродукции в условиях развития экспериментального стрептозотоцинового сахарного диабета.

Характер выявленных изменений в системе энергопродукции печени указывает на наличие гиперкомпенсированного низкоэнергетического сдвига, очевидно, связанного с повышением проницаемости мембран митохондрий для H^+ и разобщением окислительного фосфорилирования [103, 25]. Изменения обусловлены предшествующей генерацией активных форм кислорода под действием стрептозотоцина.

Через 14 дней после введения стрептозотоцина снижались скорости дыхания митохондрий при окислении сукцината в сочетании с увеличением коэффициента АДФ/О по сравнению с показателями, измеренными у животных на 2-е сут. после введения панкреотоксина, однако сопряженность окислительного фосфорилирования не достигала нормальных значений. При окислении НАД-зависимых субстратов

митохондриями печени на 14-й день после введения стрептозотоцина скорости контролируемого дыхания (V_{4n} и V_{4o}) снижались относительно показателей непосредственно после интоксикации, коэффициент ДК повышался. Это указывает на наличие репаративных процессов в митохондриях и рост вклада НАД-зависимого окисления в продукцию АТФ. Вместе с тем, интенсивность липопероксидации в печени сохранялась такой же, как на 2-е сут. после интоксикации.

Сахарный диабет является эндокринным заболеванием, при котором особенно часто и тяжело поражается печень, что отрицательно влияет на течение и прогноз данного заболевания. По данным В.И. Зайчиковой морфофункциональные нарушения в печени возникают у 30-100 % больных диабетом. В работах других авторов «диабетическая гепатопатия» встречается у 60-80 % больных [21, 23, 51]. Поражение печени при сахарном диабете обусловлено инсулиновой недостаточностью [23], которая приводит к уменьшению содержания гликогена в печени, мобилизации жира из депо, избыточному поступлению в печень свободных жирных кислот. Развивается жировой гепатоз, являющийся прямым следствием нарушения липидного обмена, снижения синтеза и транспорта липопротеинов, избыточного освобождения нейтрального жира [114]. По мнению многих авторов [59, 60] стимуляция ПОЛ является одним из основных механизмов поражения печени как в клинике, так и в эксперименте. При этом установлена положительная корреляция между степенью активации ПОЛ и выраженностью сахарного диабета [59]. Учитывая собственные данные и данные литературы, свидетельствующие о том, что важным патогенетическим механизмом повреждения печеночных клеток при сахарном диабете является активация ПОЛ [6, 50], нами была предпринята попытка экспериментальной терапии стрептозотоцинового диабета с помощью гепатопротектора силимарина, обладающего выраженным антиоксидантным действием [116]. Под воздействием силимарина концентрация глюкозы в крови снижалась, хотя

и не достигала нормы. Силимарин частично нормализовал углеводный обмен, но не был способен устранить дефицит инсулина, вызванный гибелью β S-клеток островков поджелудочной железы. Применение силимарина также позволяло снизить уровень холестерина и повысить содержание ЛПВП. Под влиянием гепатопротектора улучшался метаболизм липопротеинов, угнетались синтез холестерина в печени и окисление липопротеинов низкой плотности [101]. При введении силимарина экспериментальным животным повышалась концентрация белка. Показано, что силимарин нормализует синтез белка. Активируя РНК-полимеразу в клеточном ядре, препарат повышает транскрипцию и скорость синтеза РНК в печени. Усиленный синтез рибосомальной РНК приводит к увеличению количества рибосом и интенсивному образованию структурных и функциональных белков [116].

Введение крысам силимарина в течение 14 дней после воздействия стрептозотоцином вызывало снижение до нормы скоростей дыхания митохондрий в состояниях покоя и фосфорилирования АДФ при утилизации сукцината. Коэффициенты, характеризующие сопряженность окислительного фосфорилирования (СД, ДК, АДФ/О) уменьшались. Это свидетельствует о неспособности силимарина устранять вызываемую стрептозотоцином деэнергизацию митохондрий. Наше предположение подтверждает анализ дыхания митохондрий при окислении НАД-зависимых субстратов. У животных, защищенных силимарином, при снижении скоростей поглощения кислорода митохондриями во всех метаболических состояниях относительно скоростей, регистрируемых при интоксикации стрептозотоцином, существенно уменьшался коэффициент АДФ/О. Ингибиторный анализ дыхания митохондрий печени крыс, получавших силимарин, с применением малоната и АОА, позволил установить сохранение на уровне нормы показателей окисления и продукции эндогенного сукцината, хотя характер окислительного фосфорилирования не изменялся. Введение силимарина в течение 14 сут.

после интоксикации стрептозотоцином полностью сдерживало накопление диеновых конъюгатов и оснований Шиффа.

Скорости образования МДА также снижались, но не достигали значений, выявленных у интактных животных.

Митохондрии поставляют энергию для биологических процессов и участвуют во всех видах клеточного метаболизма [108]. Любой патологический процесс, приводящий к нарушению состояния клетки, сопровождается изменением функционирования митохондрий [56, 57, 59, 61]. Сахарный диабет как метаболический синдром, характеризуется выраженным нарушением анаболических и катаболических процессов, протекающих при участии митохондрий [47, 53]. Патология углеводного, жирового, белкового обменов при сахарном диабете нарушает субстратное обеспечение обмена энергии и функционирование митохондрий [63]. Об этом свидетельствуют данные, полученные нами при экспериментальном сахарном диабете, вызванном введением стрептозотоцина.

В настоящее время активно разрабатываются методы фармакологической коррекции энергетического обмена [81, 85, 104, 109] при различных видах патологии, создаются препараты - регуляторы обмена энергии.

Глава 2. Методы исследования.

Клиническая характеристика больных.

2.1. Методы исследования функционального состояния печени.

В соответствии с задачей исследования изучалось функциональное состояние печени у больных СД 2 типа у мужчин и женщин.

Исследуя функциональное состояние печени у наблюдаемых больных СД, обращали внимание на аппетит, наличие или отсутствие диспепсических расстройств (сухость, горечь во рту, тошнота, рвота), болей в правом подреберье. Большинство из этих симптомов у больных СД могут определяться различными причинами: общим состоянием больных, тяжестью заболевания, поражением не только печени и желчного пузыря, но также желудка и поджелудочной железы.

Пытаясь выявить патологию печени, обращали внимание на характер болей в правом подреберье, локализацию их при пальпации (в том числе в точке проекции желчного пузыря), наличие положительных симптомов Георгиевского-Мюсси, Ортнера, Кера, Мерфи, определяли размеры печени по Курлову, а главное — на результаты исследования функционального состояния печени в сопоставлении с клиническими данными. Для изучения функционального состояния печени использовался комплекс лабораторных и неинвазивных инструментальных методов исследования, включающих определение в крови: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, общего билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, холестерина, холинэстеразы, альбуминов, общего белка и белковых фракций, тимоловой пробы, С-реактивного белка, глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина; ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря.

2.1.1.Лабораторная диагностика.

Для изучения патологии печени использовалось определение содержания в сыворотке крови показателей следующих биохимических синдромов: цитолиза (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, лактатдегидрогеназа), холестаза (общий билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза), печеночно-клеточной недостаточности (холинэстераза, холестерин, альбумины), мезенхимально-воспалительного (тимоловая проба, С-реактивный белок), также изучались показатели белкового (общий белок) и углеводного (гликозилированный гемоглобин) обменов. Исследования проводились с использованием наборов готовых реактивов фирм в СФРСНПИЦЭ венозной крови больного, взятой натощак. Измерение оптической плотности исследуемого материала проводилось в аппарате автомат Mindray BS-200

Определение активности АлАТ и АсАТ, ЛДГ оптимизированным кинетическим методом; общего билирубина — по Иендрашеку, ЩФ - унифицированным методом по «конечной точке», гамма-глутамилтранспептидазы - оптимизированным кинетическим методом; холестерина, ХЭ - кинетическим спектрофотометрическим методом; тимоловой пробы — на основе реакции осаждения белков кровяной сыворотки, альбумина и белковых фракций — турбидиметрическим методом; С-реактивного белка - методом латекс-агглютинации, общего белка - биуретовым методом, гликозилированного гемоглобина — хроматографическим методом.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и желчного пузыря тоже проводили в СФРСНПИЦЭ с врачом Эргашева Р. в аппарате Maylab 6. Метод УЗ-исследования использовался для изучения ЭХО-картины печени и желчного пузыря. При исследовании печени изучались: размеры и толщина правой и левой долей, контуры, края, эхоструктура, эхогенность, состояние вне- и внутрипеченочных желчных протоков, вен, сосудистый рисунок.

При исследовании желчного пузыря изучали: размеры, ширину общего желчного протока, толщину стенки, форму, содержимое полости.

2.2.. Общая клиническая характеристика обследованных больных.

Под нашим наблюдением находилось 60 человек. Основную группу составили 50 больных, страдающих сахарным диабетом (из них 25 больных СД 2 типа без ожирения и 25 больных СД 2 типа с ожирением). В контрольную группу вошли 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Таблица 1

Распределение больных сахарным диабетом по возрасту (по ВОЗ,2017).

Параметры	Больные СД (n = 50)			
	группа 1 (n = 25)		группа 2 (n = 25)	
	Абс.	%	Абс.	%
Возраст:				
40 лет	5	20%	4	16%
40-50 лет	9	36%	9	36%
50 лет и старше	11	44%	12	48%
Пол:				
Мужчины	10	40%	12	48%
Женщины	15	60%	13	52%
Длительность СД:				
До 1 года	1	4%	1	4%
От 1 года до 2 лет	3	12%	2	8%
5 лет	5	20%	4	16%
5-7 лет	6	24%	8	32%
7-10 лет	6	24%	7	28%
10 лет и больше	4	16%	3	12%

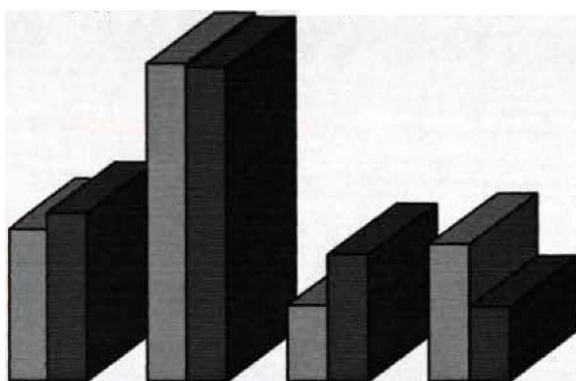
Таблица 1.

Как видно из таблицы 1, среди обследованных СД 2 типа у мужчин преобладали (50 лет и старше) - 11 человек (44 %). Средний возраст больных составил $45,5 \pm 1,4$ года.

При СД 2 типа у женщин были больные в возрасте от 50 лет и старше - 13 (52%) человек. Средний возраст больных составил $48,4 \pm 0,6$ лет. Большинство составили женщины: в первой группе - 15 (60%), во второй группе - 13 (52%).

10 (20%) больных СД 2 типа мужчин являлись инвалидами по заболеванию, при СД 2 типа у женщин — 19 (38%) человек.

Длительность заболевания до 1 года диагностирована у 1 (4%) больных СД 2 типа без ожирения и у (4%) больных СД 2 типа с ожирением; от 1 до 2 лет у 3 (12%) больных СД 2 типа без ожирения и у 2 (8%) больных СД 2 типа с ожирением; 5 лет - у 5 (20%) больных СД 2 типа без ожирения и у 4 (16%) больных СД 2 типа с ожирением; от 5 до 7 лет у 6 (24%) больных СД 2 типа без ожирения и у 8 (32%) больных СД 2 типа с ожирением; от 7 до 10 лет у 6 (24%) больных СД 2 типа без ожирения и у 7 (28%) больных СД 2 типа с ожирением; 7 лет и более у 4 (16%) больных СД 2 типа без ожирения и у 3 (12%) больных СД 2 типа с ожирением.



□ СД 2 типа без ожирения ■ СД 2 типа с ожирением

До 1 года

От 1 до 2 лет

5 лет

5-7 лет

7-10 лет

10 лет и более

5-10 лет 10-15 лет

Критерии компенсации углеводного обмена при СД 2 типов

Для суждения о фазе компенсации углеводного обмена исследовался уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), %.

Таблица 2

Показатель	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
СД 2 типа без ожирения			
Hb A1c, %	<6,1	6,1-7,5	>7,5
Больные СД 2 тип без ожирения (n=15), M±m	—	—	10,1±0,4
СД 2 типа с ожирением			
HbA1c, %	6,0-6,5	6,6-7,0	>7,0
Больные СД с ожирением (=25), M±m	—	—	9,4±0,3
Контрольная группа (n=10)	6,02±0,9	-	-

Таблица 2.

При оценке компенсации углеводного обмена ни у одного больного не наблюдалось фазы компенсации или субкомпенсации, т.е. все они были декомпенсированы - 25 (100%) и 25 (100%) больных при СД 2 типа с ожирением и без ожирения.

Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ.

3.1. Клинические симптомы поражения печени.

При клиническом обследовании 50 больных СД 2 типа у мужчин и женщин, выявлены жалобы, связанные с нарушением функционального состояния печени.

В таблице 3 приведены наиболее часто встречающиеся жалобы и симптомы, указывающие на вовлечение печени в патологический процесс у больных СД 2 типа в зависимости от ИМТ.

Симптоматика поражения печени у больных СД 2 типа в зависимости от степени тяжести заболевания

Жалобы	СД 2 типа без ожирения		СД 2 типа с ожирением		Всего (n = 50)	
	(n = 25)		(n = 25)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тупые боли в правом подреберье	13	52%	4	16%	17	34 %
Характер болей:						
Постоянные	1	4%	3	12%	4	8%
периодические	8	32%	10	40%	18	36%
Тяжесть в правом подреберье	15	60%	20	80%	35	70%
Диспепсические						

расстройства:						
сухость во рту	25	100%	25	100	50	100 %
Тошнота	3	12%	6	24%	9	18%
горечь во рту	1	4%	7	28%	8	16%
снижение аппетита	7	28%	3	12%	10	20%

Таблица 3.

Как видно из таблицы 3, симптоматика поражения печени наблюдается у больных с СД 2 типа с ожирением. У больных в основном наблюдалось чувство тяжести в правом подреберье: у больных СД 2 типа без ожирения — у 15 (60 %), у больных с СД 2 типа с ожирением — у 20 (80 %) больных; боли, носящие тупой характер — у 1 (4%) и 3 (12%), периодические боли в правом подреберье выявлен у 8 (32 %) и 10 (40%) больных.

Среди диспепсических расстройств наиболее часто наблюдалась периодическая сухость во рту у 100% больных с СД 2 типа без ожирения и с ожирением. У больных с СД 2 типа наиболее часто встречались снижение аппетита (28%), а у больных с СД 2 типа с ожирением – (24%) тошнота и (28%) горечь во рту наблюдалось.

3.2. Изучение биохимических синдромов у больных СД 2 типа с учетом ИМТ больного.

А. Характеристика синдрома цитолиза.

Больные СД 2 типа с учетом возраста были распределены на 2 группы: больные с СД 2 типа без ожирения и больные с СД 2 типа с ожирением.

Большое значение в гепатологической клинике имеет определение активности в сыворотке крови АлАТ, АсАТ и ЛДГ - индикаторных ферментов, увеличение активности которых в сыворотке крови до

настоящего времени остаётся одним из наиболее надёжных показателей цитолитического процесса в печени.

Характеристика синдрома цитолиза в зависимости от ИМТ больного с СД 2 типа.

Клиническая группа	Количество больных	АлАТ, ммоль/ч-л		АсАТ, ммоль/ч-л		ЛДГ, МЕ/л	
		M±m	P	M±m	P	M±m	P
СД 2 типа без ожирения	25	2,7±0,4	<0,001	3,2±1,0	<0,001	407,1±38,7	<0,001
СД 2 типа с ожирением	25	3,5±0,8	<0,001	2,5±0,4	<0,001	474,5±52,1	<0,001

Таблица 4.

Как видно из таблицы 4, выявлены следующие изменения синдрома цитолиза при СД 2 типа.

Содержание АлАТ сыворотки крови было самым высоким в группе больных СД 2 типа с ожирением - $2,7 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), что в 5 раз выше по сравнению с контрольной группой — $0,7 \pm 0,1$ ммоль/ч-л.). При сопоставлении показателей АлАТ в группах больных выявлено статистически достоверное повышение активности этого фермента ($p = 0,1$) в сыворотке крови. Таким образом, С повышением веса отмечалось повышение активности АлАТ.

Содержание АсАТ было самым высоким в группе больных СД 2 типа с ожирением — $3,2 \pm 1,0$ ($p < 0,001$), что в 5 раз выше по сравнению с контрольной группой - $0,6 \pm 0,1$ ммоль/ч-л. Самым низким содержание АсАТ было у больных с СД 2 типа без ожирения - $2,5 \pm 0,4$ ммоль/ч-л ($p <$

0,001). Таким образом со снижением веса отмечалось снижение активности АсАТ.

Б. Характеристика синдрома холестаза.

Диагностика синдрома холестаза и выделение его основных разновидностей остаются важной задачей гепатологии.

Обнаружить синдром холестаза с помощью методов функциональной диагностики можно вполне достоверно. В нашем исследовании мы изучали активность в крови общего билирубина, щелочной фосфатазы и гамма- глутамилтранспептидазы.

Содержание ГГТП было самым высоким в группе больных в возрасте от 40 до 50 лет — $46,5 \pm 4,5$ МЕ/л ($p < 0,001$), что 2 раза выше, чем в контрольной группе - $27,8 \pm 1,2$ МЕ/л, а также выше, чем в других группах больных. От 40 до 50 лет было выявлено статистически достоверное ($p < 0,01$) повышение ее содержания в сыворотке крови. Таким образом, выявлена статически достоверная зависимость показателей общего билирубина, ЩФ и ГГТП от возраста больных при СД 2 типа, что отражает холестатическую реакцию поврежденной печени.

Содержание общего билирубина было самым низким в группе больных в возрасте от 40 до 50 лет - $13,3 \pm 0,6$ мкмоль/л, что ниже по сравнению с контролем — $13,5 \pm 0,6$ мкмоль/л. Уровень общего билирубина был несколько повышен в возрастной группе 50 лет и старше — $14,0 \pm 1,1$ мкмоль/, но не превышал нормы.

Характеристика синдрома холестаза в зависимости от возраста у больных СД 2 типа.

Содержание щелочной фосфатазы было самым высоким в группе больных в возрасте 50 лет и старше - $834,1 \pm 124,3$ нмоль/с-л ($p < 0,01$), что в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе - $349,5 \pm 39,6$ нмоль/с-л. Самым низким содержание щелочной фосфатазы было в возрастной группе от 40 до 50 лет - $775,5 \pm 129,0$ нмоль/с-л ($p < 0,01$). Таким образом, с возрастом

наблюдалось повышение содержания ЩФ сыворотки крови у обследованных больных СД 2 типа.

Содержание ГГТП было самым высоким в группе больных в возрасте 50 лет и старше - $48,9 \pm 4,3$ МЕ/л ($p < 0,001$), что в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе — $27,8 \pm 1,2$ МЕ/л. Самым низким содержание ГГТП было в возрастной группе от 40 до 50 лет - $35,3 \pm 4,4$ МЕ/л ($p = 0,1$). Итак, с возрастом наблюдалось повышение содержания ГГТП у обследованных больных СД 2 типа.

Таким образом, показатели общего билирубина в меньшей степени отражали изменения синдрома холестаза по сравнению с ЩФ и ГГТП. Выявлена статически достоверная зависимость показателей ЩФ и ГГТП от возраста больных при СД 2 типа, что указывает на наличие синдрома холестаза. Пигментная функция печени, оцениваемая по показателям общего билирубина в сыворотке крови, практически не нарушалась.

В. Характеристика синдрома печеночно-клеточной недостаточности.

В нашем исследовании для анализа данного синдрома мы использовали определение активности в крови холинэстеразы - фермента, являющегося индикатором гепатодепрессии, а также определение холестерина и альбуминов.

Характеристика синдрома печеночно-клеточной недостаточности в зависимости от возраста у больных СД 2 типа

Клиническая группа	Кол-во больных	Холестерин, ммоль/л		Холинэстераза, Е/л		Альбумины, г/л	
		<i>M±m</i>	P	<i>M±m</i>	P	<i>M±m</i>	P
Контрольная группа	10	$5,8 \pm 0,4$		$4596,8 \pm 137$		$54,4 \pm 1,4$	
СД 2 типа без	25	$6,1 \pm 0,4$	>0,05	$4741,7 \pm 175,$	>0,05	$56,1 \pm 1,2$	>0,05
			5	2			

ожирения							
СД 2 типа с ожирением	25	6,8±0,6	> 0,0 5	9724,1± 133,1	< 0,00 1	56,8±2,5	> 0,05

Таблица 5.

Как видно из таблицы 5, выявлены следующие признаки печеночно-клеточной недостаточности у обследованных больных СД 2 типа.

Содержание холестерина было самым высоким в группе больных с СД 2 типа с ожирением – 6,8±0,6 ммоль/л, что выше по сравнению с контролем 5,8±0,4 ммоль/л и выше, чем в других группах больных. Самым низким содержание холестерина было в контрольной группе — 5,8±0,4 ммоль/л ($p < 0,01$). При сопоставлении показателей холестерина в группах больных выявлено статистически достоверное ($p=0,1$) повышение содержания холестерина с повышением ИМТ.

Содержание холинэстеразы было самым высоким в группе больных СД 2 типа с ожирением - 9724,1± 133,1 Е/л ($p < 0,001$), что в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой - 4596,8± 137 Е/л. При сопоставлении показателей ХЭ в группах больных было выявлено статистически достоверное ($p < 0,001$) снижение её содержания в сыворотке крови. Таким образом, с возрастом наблюдалось снижение содержания ХЭ сыворотки крови у обследованных больных СД 2 типа, что отражает угнетение синтетической функции печени.

Самым низким содержание альбуминов было в группе больных в контрольной группе- 56,0±2,0 г/л. Самым высоким содержание альбуминов было в группах больных СД 2 типа с ожирением — 56,8±1,1 г/л соответственно. Таким образом, содержание альбуминов во всех группах больных было примерно одинаковым по сравнению с контролем и не превышало нормальных величины.

Более высокие показатели холестерина в этих группах больных можно объяснить тем, что в них входят пациенты более старшего возраста,

которые чаще болеют такими заболеваниями, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, при которых количество холестерина нередко повышается.

Г. Характеристика мезенхимально-воспалительного синдрома, а также показателей белкового обмена.

Осадочные реакции отражают изменение в крови не какого-либо одного компонента, а ряда веществ, поэтому специфичность их невелика. Однако многолетняя клиническая практика подтвердила несомненную диагностическую ценность этих реакций при острых и хронических заболеваниях печени.

В нашем исследовании для анализа мезенхимально-воспалительного синдрома из осадочных реакций изучали тимоловую пробу, содержание а-, Р- и у-глобулинов, белкового обмена - общий белок (таблица 6) .

Характеристика мезенхимально-воспалительного синдрома в зависимости от ИМТ у больных с СД 2 типа

Показатели	Контрольная группа	СД 2 типа без ожирения			СД 2 типа с ожирением	
	М±т	М±ш	Р	М±ш	Р	
Тимоловая проба, ед	2,6±0,2	3,1±0,4	>0,05	4,9±0,4	<0,001	
Общий белок, г/л	73,0±1,3	75,1±1,2	>0,05	74,2±1,0	>0,05	

Как видно из таблицы 6, самым высоким уровень тимоловой пробы был в группе больных СД 2 типа с ожирением - 4,9±0,4 ед (p < 0,001), что в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой - 2,6±0,2 ед. Самой

низкой тимоловая проба была в СД 2 типа без ожирения — $3,1 \pm 0,4$ ед. При сопоставлении показателей тимоловой пробы в группах больных в СД 2 типа с ожирением было выявлено статистически достоверное ($p < 0,01$) повышение ее содержания. Таким образом, во всех группах больных уровень тимоловой пробы нарастал с повышением ИМТ больного.

Содержание общего белка повышено по сравнению с контрольной группой - $73,0 \pm 1,3$ г/л во всех группах больных СД 2 типа, наиболее выраженное в СД 2 типа без ожирения - $75,1 \pm 1,2$ г/л. В группе больных СД 2 типа с ожирением этот показатель составил - $74,2 \pm 1,0$ г/л.

Итак, выявлена статистически достоверная зависимость повышения содержания тимоловой пробы и у-глобулинов от ИМТ больных при СД 2 типа, что указывает на поражение гепатоцитов и рассматривается как проявление реакции купферовских клеток на воспалительный процесс в мезенхиме печени.

Выводы

1. У большинства больных СД 2 типов выявлены различной степени выраженности нарушения функционального состояния печени, которые, как правило, протекали клинически малосимптомно.
2. Вышеуказанные биохимические синдромы прогрессируют с увеличением длительности заболевания и уровня гликемии.
3. Выявленные изменения функционального состояния печени по данным исследования показателей биохимических синдромов в сыворотке крови, УЗИ и результатам морфологического исследования доказывают вовлечение печени в патологический процесс по типу стеатогепатита у больных СД и диктуют необходимость своевременного назначения оптимального комплекса терапевтических мероприятий.

Практические рекомендации.

1. Для нормализации обменных процессов в организме, при выраженных расстройствах функционального состояния печени мы рекомендуем применение лекарственных препаратов, направленных на коррекцию выявленных нарушений биохимических синдромов.
2. Пациентов с СД следует рассматривать как относящихся к группе риска по развитию у них нарушение обменных процессов в организме.

Литература

1. Абдулхаликов С. Ш., Абусуев С. А. Изменения в поджелудочной железе у больных сахарным диабетом по данным УЗИ // 1.I Всероссийский съезд эндокринологов. Тезисы докладов. - М., 2020 - С.28.
2. Абдураимова Г. Р. Соотношение гастрина, инсулина и глюкозы у больных сахарным диабетом II типа // Мед. журнал Узбекистана. 2018. - № 4. -С.36-38.
3. Актуальные проблемы диабетологии./ Под ред. проф. В. А. Васюковой. - М.: Медицина, 2017. 359 с.
4. Алексеев Ю. П. Функциональное состояние гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом. (По данным радиоизопных исследований). // Автореф. дис. . на соискание ученой степени канд. мед. наук. М. 2020.
5. Аметов А. С. Стратегия в области сахарного диабета: начало новой эры // Русский мед. журнал. -2018. -Т.6. № 12. - С.752-758.
6. Аметов А. С., Грановская-Цветкова А. М. Дазей
7. А. С. Инсулиннезависимый сахарный диабет: основы патогенеза и терапии.//М.-2019.-С.64.
8. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисного окисления липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой//Лаб. дело.- 2017.-№ 11.- С.41-44.
9. Аруин Л. И., Капулляр Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.- М.: Триада-Х, 2018.- 496 с.

10. Арутюнян В. М. Актуальные вопросы эндокринной и висцеральной патологии при сахарном диабете.- Ереван, 2018.- 179 с.
11. Асфандиярова Н. С., Шатрова И. В., Букина Л. Я. Значение сенсibilизации лимфоцитов к инсулину в генезе сахарного диабета I и II типа // III Всероссийский съезд эндокринологов. Тезисы докладов.- М., 2018.- С.31.
12. Афанасьева С. Н. Клинико-иммунологические показатели ослабления иммунитета у больных сахарным диабетом и его коррекция левамизолом: Автореф. дис. канд. мед. наук,- М., 2021,- 20 с.
13. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. М.: Медицина, 2018.- 383 с.
14. Балаболкин М. И. Эндокринология. М.: Медицина, 2019.- С. 226-321.
15. Балаболкин М. И., Гаврилюк Л. И. Сахарный диабет (патогенез, клиника, лечение).- Кишинев: Штиинца, 2017. 200 с.
16. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Новая классификация, критерии диагностики и показатели компенсации сахарного диабета // Терапевтический архив.- 2017.- № 10. С.5-10.
17. Баранов В. Г., Стройкова А. С. Сахарный диабет. М.: Медицина, 2019. - 158 с.
18. Беляева Г. А. Функциональное состояние печени при сахарном диабете. Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Харьков, 2022. 16 с.
19. Бирюкова Е. А. Особенности вегетативного статуса у больных с нарушениями углеводного обмена. Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Воронеж, 2009.- 27 с.

20. Бирюлина Е. А. Состояние гепатобилиарной системы у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Томск, 2019.- 21с.
21. Блюгер А. Ф., Майоре А. Я. Молекулярно-биологический этап изучения патологии печени // Успехи гепатологии./ Под ред. проф. А. Ф. Блюгера.-Рига, 2016.- Вып.4.- С.7-38.
22. Блюгер А. Ф., Майоре А. Я. Проблемы перекисного окисления липидов в гепатологии // Успехи гепатологии./ Под ред. проф. А. Ф. Блюгера,- Рига, 2020.- Вып.7.- С.22-54.
23. Блюгер А. Ф., Майоре А. Я., Горштейн Э. С. Характеристика целостности мембран клеток печени при некоторых видах поражения органа // Успехи гепатологии./ Под ред. проф. А. Ф. Блюгера.- Рига, 2018.- Вып.9.- С.5-24.
24. Блюгер А. Ф., Новицкий И. Н. Вирусные гепатиты.- Рига: Звайгзне, 2019.-С.267-268.
25. Блюгер А. Ф., Новицкий И. Н. Практическая гепатология.- Рига: Звайгзне, 2022.- 405 с.
26. Блум С. Р., Полак Дж. М. Гормоны желудочно-кишечного тракта и заболевания человека // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта: Пер. с англ. / Под ред. Дж. М. Полак, С. Р. Блума, Н. А. Райта, А. Г. Батлера.- М.: Медицина, 2018.- С. 11-16.
27. Бобырев В. Н., Воскресенский О. П. Антиоксиданты в клинической практике// Тер. архив. 2006.- Т.61, № 3.- С. 122-126.
28. Богер М. М., Мордвов С. А. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии.- Новосибирск, 2009.- 139 с.

29. Бондарь И. А., Клинические, метаболические и иммунные особенности формирования поздних осложнений сахарного диабета: Автореф. дисс. . д-ра мед. наук.- Новосибирск, 2008.- 43 с.
30. Борисенко Г. В. Функциональное состояние печени и миокарда у больных сахарным диабетом: Автореф. дисс. . к. мед. наук Харьков, 2019.
31. Боровиков В. П., Боровиков И. П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows М.: Информационно-издательский дом "Филинь", 2019.- 608 с.
32. Булатова Т. В., Бахтиозин Р. Ф., Тухбатуллин М. Г. Ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом // Казанский мед. журнал.- 2019.- Т.69,№ 4.- С.255-257.
33. Буров Е. А. Состояние иммунологической системы у больных холицисти-том с сопутствующим сахарным диабетом и ожирением и возможности ГБО для профилактики гнойных послеоперационных осложнений:: Авто-реф. дисс. . к. мед. наук. Одесса, 2022. - С.20.
34. Бурков С. Г. Ультразвуковая диагностика заболеваний желчного пузыря // Русский мед. журнал,- 2015,- Т.5,№ 22.- С.1466-1469.
35. Бышевский А. Ш, Терсепов О. А. Биохимия для врача.- Екатеринбург, 2019.-388 с.
36. Васильев А. Ю. Пункционная биопсия печени под контролем ультразвукового исследования. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. М. 2009. -Т.8. -№ 6.
37. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика/ Под ред. А. М. Вейна. -М.: Медицинское информационное агентство, 2019.-752 с.

38. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.- М.: Медицина, 2006.- 121 с.
39. Влияние антиоксидантов на состояние ПОЛ и функцию клеток у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом./ Дедов И. И., Горелышева В. А., Смирнова О. М. и др // Пробл. эндокринологии.- 2020.- Т.41, № 5.- С.16-20.
40. Влияние биосинтетического инсулина на перекисное окисление липидов мембран эритроцитов у больных сахарным диабетом I типа./ Балашова Т. С., Голега Е. Н., Рудько И. А. и др // Проблемы эндокринологии.-2018.- Т.40, № 3.- С.12-14.
41. Воевидка О. С. Активность глутатинозависимых ферментов и содержание малонового диальдегида у больных хроническим бескаменным холециститом разного возраста // Российский журнал гастроэнтерологии, гепато-логии, колопроктологии.- 2007.- Т.6, № 4.- С.215.
42. Гагарин В. И., Машинский А. А. Поражение гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом // III Всероссийский съезд эндокринологов. Тезисы докладов.- М., 2009.- С.42.
43. Галеев Н. Э., Булатов В. П., Мороз Т. Б. Патология гепатобилиарной системы у детей больным сахарным диабетом // Современные тенденции развития гастроэнтерологии.- Ижевск,2009.- С.34-35.
44. Галенок В. А., Жук Е. А. Иммунологические аспекты патогенеза диабетических ангиопатий//Терапевт, архив.- 2020.- № 10.- С.5-10.
45. Галкин В. А. Холелитиаз. Новые аспекты.- М., 2006.- 192 с.

46. Галкин В. А., Максимов В. А. Клинико-лабораторные методы диагностики хронического некальцуслезного холецистита. (Методические рекомендации).- М., 2019.- 23 с.
47. Галкин В. А., Радбиль О. С., Кривоблоцкая С. В. Применение ультразвука в гастроэнтерологии (Научный обзор).- М., 2017.- 72 с.
48. Гаспарян Р. И. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у больных сахарным диабетом: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Ереван, 2009.- 21 с.
49. Геллер Л. И. Диагностика и лечение нарушений панкреатического ферментовыделения, функции печени и моторной активности желудка при сахарном диабете //Пробл. эндокринологии.- 2011,- Т.28, № 2.- С.7-12.
50. Геллер Л. И. Основы клинической эндокринологии системы пищеварения. Владивосток, 2019.- 150 с.
51. Геллер Л. И., Гладких Л. Н., Грязнова М. В. Лечение жирового гепатоза у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии.- 2022.- Т.39, № 5.-С.20-22.
52. Геллер Л. И., Грязнова М. В. Состояние печени у больных сахарным диабетом // Успехи гепатологии/ Под ред. проф. А. Ф. Блюгера.- Рига, 2021.-С.256-263.
53. Геллер Л. И., Грязнова М. В. Гепато-панкреатические нарушения и их лечения у больных сахарным диабетом. // Врачебное дело. -2011. -№ 8. - С.24-29.
54. Геллер Л. И., Грязнова М. В., Петренко В. Ф. Гастроэнтерологические аспекты клиники сахарного диабета//Тер. архив.-2020.- № 2.- С.81-84.

55. Геллер Л. И., Грязнова М. В., Петренко В. Ф. Диагностика и лечение нарушений панкреатического ферментовыделения, функции печени и моторной активности желудка при сахарном диабете // Пробл. эндокринологии." 2011.-№2.- С.7-12.
56. Геллер Л. И., Грязнова М. В., Рыбалка Е. Д. Значение дуоденита в нарушении моторики желчного пузыря у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии.- 2009.- Т.37, № 3.- С.8-10.
57. Геллер Л. И., Рыбалка Е. Д., Грязнова М. В. Лекарственная коррекция гипотонической дискинезии желчного пузыря у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии.- 2019.- Т.39, № 6.- С.38-39.
58. Геллер Л. И. Патология внутренних органов при сахарном диабете.- М., 2016.- 131 с.
59. Генес В. С., Генес С. Г. Диабетическая невропатия и поражение сосудов // Арх. патологии, 2011. -№ 6. С.77-82.
60. Генес В. С., Генес С. Г. О механизмах нарушений функций желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете // Физиол. журнал.- 2011.- Т.31, №2.- С.202-211.
61. Генес С. Г. Сахарный диабет,- М.: Медицина, 2010.- 60 с.
62. Глаис С. Медико-биологическая статистика/ Пер. с англ.- М.: Практика, 2018.- 459 с.
63. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Диагностика и лечение хронических болезней органов пищеварения.- М.: Медицина, 2017.- 384 с.
64. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика //РМЖ. 2002.№1.с.30-31

65. Гудкова Т. Б. Рентгенодиагностика поражений желудка и желчного пузыря у больных сахарным диабетом // Здоровоохранение Казахстана.- 2018.-№ 5.- С.28-29.
66. Дедов И. И. Сахарный диабет: принципы медико-социальной защиты больных.-М., 2020.-С. 148.
67. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию.- М.: Берег, 2021.200 с.
68. Демидова Т. Ю., Аметов А. С. Патогенез ИНСД // Русский мед. журнал.-2018.- Т.6, № 12.- С.757-758.
69. Диа Ясир Хасан Абусбаих Аль-Ма Арри. Иммунные нарушения и их коррекция у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. . канд. мед. наук.- Курск, 2010.-21 с.
70. Држевецкая И. А. Сравнительная оценка всасывания глюкозы и арабино-зы в пищеварительном канале здоровых животных и при экспериментальном диабете // Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2019.- Т.61,№ 6.-С.40-42.
71. Елагин В. А., Лопатина Е. Е. Всасывательная и ферментовыделительная функция желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете // Проблемы диабетологии,- М.,2015.- С.43-44.
72. Ефимов А. С. Диабетическая ангиопатия.- М.: Медицина, 2010.- 288с.
73. Ефимов А. С., Науменко В. Г. Перекисное окисление липидов в эритроцитах больных сахарным диабетом с диабетическими ангиопатиями // Проблемы эндокринологии.- 2017.- № 1.- С.6-9.

74. Жевнова Т. И. Рентгенологические показатели моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря при сахарном диабете. (Клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Минск,2010.- 20 с.
75. Жук Е. А., Козлов В. А., Галенок В. А. Особенности синдрома вторичного иммунодефицита при инсулинзависимом сахарном диабете // Иммунология,- 2009.-№ 1.- С.48-51.
76. Зайчикова В. И. Функциональное и морфологическое состояние печени при сахарном диабете. Автореф. дисс. канд. мед. наук- М.,2017.- 17 с.
77. Зайчикова В. И. К вопросу о состоянии печени при сахарном диабете. // Терапевтический архив. Т.41. - в. 10, 2006. - С.85-90.
78. Звершхановский Ф. А., Жулкевич И. В., Данилишина В. С. Показатели липидного обмена и их связь с нарушениями микроциркуляции при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии.- 2009.- № 4.- С. 15-18.
79. Зеленин А. А., Жуплатов С. Б., Блинов А. А. Современный подход к диагностике заболеваний гепатобилиарной системы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2008.- Т.6, № 4.- С.218.
80. Зефирова Г. С. Сахарный диабет // Руководство по клинической эндокринологии/Под ред. Н. Т. Старковой- Спб.: Питер,2017.- С.206-279.
81. Златкина А. Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения.- М.,2009,- 200 с.
82. Зубовский Г. А., Попов В. И. Гепатобилисцинтиграфия с $^{99\text{Tc}}$ - НГОА // Мед. радиология.- 2020.- № 10,- С.34-40.

83. Зубовский Г. А., Хмелевская Н. М. Ультразвуковое сканирование желчных путей при профилактических осмотрах // Мед. радиология.- 2021.-№5.- С.20-25.
84. Иванишина Н. С. Ультразвуковая диагностика и радионуклидная семиотика поражений печени при сахарном диабете: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- М.,2019.- 24 с.
85. Иванчепкова Р. А., Ветшев П. С., Ванштейн Т. Я. К вопросу о литогенности желчи при холелитиазе. // Клиническая медицина. — 2009. Т67, № 10, с. 92-98.
86. Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения./ Под ред. В. Т. Ивашкина.-2020.- Т2, № 2. С.41-45.
87. Ицкова Р. Ф. Некоторые биохимические показатели функционального состояния печени при сахарном диабете: Автореф. дисс. канд. биол. наук, Харьков, 2015.
88. Ишмухаметов А. И. Изучение всасывания при заболеваниях органов пищеварения методами радиоиндикации: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - Обнинск, 2009.- 29 с.
89. Калинин А. В., Хазанов А. И., Спеивцев В. Н. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Методические рекомендации.- М.,1999.- 44 с.
90. Калинина Н. А. Функциональное состояние главных пищеварительных желез у больных сахарным диабетом и его динамика в процессе лечения: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Пермь, 2021.- 22 с.

91. Камердина Л. А. Состояние печени у больных сахарным диабетом // Советская медицина, 2019. -№ 1. С. 147-148.
92. Камердина Л. А. Состояние печени при сахарном диабете и синдроме сахарного диабета при некоторых поражениях печени. Автореф. дисс. канд. мед. наук.- М.,2021.- 25 с.
93. Карагезян К. Г., Овсепян Л. М., Адонц К. Г. Окислительные процессы и обмен фосфолипидов в мембранных структурах гепатоцитов при аллоксановом диабете // Вопросы мед. химии.- 2019,- Т.36,№ 2.- С. 10-12.
94. Касаткина Э. П. Сахарный диабет у детей и подростков.- М.: Медицина, 2021.- 240 с.
95. Кахновский И. М., Королева Т. В. О взаимосвязи функционального состояния печени и микрососудистых поражений при сахарном диабете // Развитие идей акад. В. Х. Василенко в современной гастроэнтерологии.- М.,2008,- Т.1.- С.184-186.
96. Клиническая иммунология / Под ред. А. В. Караулова.- М.: МИА, 2009.603 с.
97. Клиническая эндокринология. Руководство Под редакцией Н.Т.Старковойзасл.деятель науки РФ, проф., Санкт- Петербург 2008.
98. Клиника диабетической невропатии / И. А. Строков, А. С. Аметов, Н. А. Козлова и др // Русский мед. журнал.- 2015,- Т.6, № 12.- С.797-801.
99. Кондратьева Е. И., КравецЕ. Б., Суханова Г. А. Сравнительная характеристика различных схем гепатотропной терапии при ИЗСД у детей // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.- 2018.- Т. 1,№ 5.- С.220-221.

100. Котов С. В., Калинин А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая пейропатия.-М., 2000.- 40 с.
101. Кравец Е. Б., Кондратьева Е. И., Зенкина С. А. Комплексная оценка функциональных особенностей гастродуоденальной системы у детей при ин-сулинзависимом сахарном диабете // Сибирский журн. гастроэнтерологии и гепатологии.- 2019.- Т.1,№ 6- С.351.
102. Крицкая Г. А., Александров С. В. Диагностика радиационного поражения по анализу нуклеиновых кислот // В кн. Биохимические методы.- М., Наука.- 2019.- С.118-123.
103. Крутских Е. В. Дифференциальная диагностика хронических заболеваний печени.- Л.,2021,- 115 с.
104. Крылов А. А., Ионин М. И. Киреев О. В. Изменения желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете // Терапевт, архив.- 2010.- С. 132133.
105. Кузин М. И., Данилов М. В., Благовидов Д. Ф. Хронический панкреатит.-М.: Медицина, 2021.- 368 с.
106. Кузнецов В. В. Лечение хронических гепатитов урсосаном // Terra Medica. 2007. -№ 1. - С.40-41.
107. Кукина Н. П., Овсянникова З. Г., Сон Ен-Ай Диагностика поражения печени у больных сахарным диабетом. // Тр. НИИ Краевой патологии Министерства здравоохранения Каз. ССР, 2022. Т.47. - С.47-49.
108. Кулешов Е. В. Ложный острый живот и желудочное кровотечение у больных при декомпенсации сахарного диабета // Сов. медицина.- 2021.- № 6.-С.64-67.

109. ИЗ. Лигере Р. Я. Функциональная взаимосвязь в гастродуоденопанкреатиче-ской системе у больных сахарным диабетом и ожирением.: Автореф. дисс. доктора мед. наук.- Рига, 2013.- 47 с.
110. Лоллинин В. А., Литвяков А. М. Гемодинамика печени больных сахарным диабетом // Здоровохранение Белоруссии, 2016. № 10. -С.33-36.
111. Мазовецкий А. Г., Великанов В. К Сахарный диабет.- М.: Медицина, 2018.-288 с.
112. Максимов В. А., Тарасов К. М., Чернышев А. Л. Современная диагностика нарушений внешнесекреторной функции печени и моторики билиарно-го тракта // Практикующий врач. 2020. - № 10. - С.7-11.
113. Малышева З. В. Функциональное состояние желчного пузыря у больных сахарным диабетом // Врачеб. дело.- 2019.- № 11.- С. 17-19.
114. Мансуров Х. Х., Гафарова М. А., Джураев Х. Ш. и др. О химизме желчи больных на разных стадиях развития холестеринового холелитиаза // 4-й Всесоюзный съезд гастроэнтерологов. Матер, съезда.- М.- Л., 2020.- Т. II.-С.173-175.
115. Масевич Ц. Г., Ермолаева Л. Г. Показатели активности процесса при хроническом гепатите // Терапев. архив.- 2017.- № 2.- С. 17-18.
116. Миленьякая Т. М., Щербачева Л. Н., Терентьев В. С. Диабетическая ретинопатия, диагностика, лечение // Русский мед. журнал.- 2016.- Т.6, № 12.-С.791-796.
117. Мирза-Заде А. А. Функциональное состояние и морфология печени при сахарном диабете.: Автореф. дисс. доктора мед. наук,- Баку,2015.- 25 с.

118. Миронов С. П., Видюков В. И., Чернышева Н. Н. Диагностические возможности сцинтиграфии ^{99m}Tc -HIDA // Мед. радиология.- 2019.- № 12.-С.24-29.

