

Исследование состояния гепатобилиарной системы и печеночного кровотока у больных сахарным диабетом с метаболическим синдромом

В.Н. Славнов¹,
Г.А. Зубкова^{2*},
А.В. Ковальчук²,
В.М. Рыбальченко²

¹ДУ Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины;

²ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Приведены результаты исследования функционального состояния гепатобилиарной системы и печеночного кровотока с использованием динамической гепатобилисцинтиграфии у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) с метаболическим синдромом (МС). Обследовано 48 больных СД2 с МС тяжелой формы и средней тяжести в состоянии декомпенсации и компенсации, с ожирением 1 и 2-3 степени. Радионуклидные исследования выполняли на сцинтилляционной томографической гамма-камере ГКС 301 Т после внутривенного введения 1 МБк ^{99m}Tc-мезиды на 1 кг массы тела. Программа регистрации радиофармпрепарата предусматривала фиксацию 90 кадров с экспозицией 60 с, а также прием желчегонного завтрака на 60-й минуте исследования. У больных СД2 тяжелой формы с МС в состоянии декомпенсации установлено выраженное нарушение выделительной функции печени, концентрационной и двигательной функции желчного пузыря, у половины больных наблюдалась гипофункция сфинктера Одди. Не выявлены изменения поглотительной и выделительной функции печени, а также менее выраженные нарушения концентрационной функции желчного пузыря у больных СД2 средней тяжести с МС в состоянии компенсации. У больных СД2 с МС и ожирением 2-3 ст. установлены выраженные нарушения времени кардиопортального кровотока, достоверное замедление времени артериального притока и венозного оттока из печени.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, гепатобилиарная система, печеночный кровоток, радионуклидные методы.

Метаболический синдром (МС) – симптомокомплекс объединенных между собой пато-

логических состояний (инсулинорезистентности, ожирения, нарушений углеводного и липидного обмена, артериальной гипертензии). Этот синдром не считается отдельной нозологической формой, но имеет важное значение для прогноза и терапии основного заболевания. МС принадлежит ведущая роль в патогенезе

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

сахарного діабета 2 типу і серцево-судинних захворювань [1].

Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що радіонуклідні методи, завдяки їх високій чутливості і точності, дозволяють виявляти порушення гепатобіліарної системи у хворих СД на доклінічеській стадії, ще до появи змін клініко-лабораторних показувачів [2].

Ціллю проведеного дослідження являлось вивчення функціонального стану гепатобіліарної системи і печеночного кровотоку з використанням методу гепатобілісцинтиграфії і радіонуклідної ангиографії судин печінки у хворих СД2 з МС.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходились 48 хворих СД2 з МС і гіпертонічною хворобою II стадії (середній вік 54,2±1,6 років). У 22 хворих проведено дослідження функції гепатобіліарної системи, а у 26 хворих – стану печеночного кровотоку. Групу порівняння складали 20 практично здорових осіб такого ж віку.

Радіонуклідні дослідження стану гепатобіліарної системи і печеночного кровотоку виконували на сцинтиляційній томографічеській гамма-камері ГКС 301 Т СКТБ «Орізон» з низькоенергетическим коліматором загального призначення. Запис радіодіагностичеської інформації проводили з допомогою програми «Antics», обробку інформації – з використанням програмного пакету «Spect Works».

Для дослідження гепатобіліарної системи використовували радіофармацевтичеський препарат (РФП) мезида виробництва фірми «Радиофармацевт», який змішували за 30 хвилин до введення з ^{99m}Tc-пертехнетатом натрію. Об'єктом дослідження вивчали внутривенно вводили 1 МБк ^{99m}Tc-мезиди на 1 кг маси тіла. Програма передбачує неперервну фіксацію 90 кадрів з експозицією 60 с, а також прийом всередину стандартного желчогонного завтрака на 60-й хвилині дослідження. Отримана інформація піддається комп'ютерній обробці з допомогою стандартних програм з визначення зон інтереса – печінки, серця, желчного пузьря, кишечника, а також фону.

В якості критеріїв оцінки функціонального стану гепатобіліарної системи використовували: час максимального накоплення РФП в печінці (Т макс., мин.); час початку виведення РФП з печінки (Т нач. вивед., мин.);

час напіввиведення РФП з печінки (Т1/2, мин.); час початку візуалізації желчного пузьря (Т нач. візуал., мин.); показувач концентраційної (КФЖ) і моторної (МФЖ) функції желчного пузьря; час початку вступлення РФП в кишечник (Т киш.). Оцінку стану печеночного кровотоку здійснювалось за наступними критеріями: часу кардиопортального кровотоку; часу артеріального притоку; часу венозного відтоку і відносительної венозної ємкості.

Результати і їх обговорення

Нами обстежено 12 хворих СД2 тяжєлої форми з МС, індекс маси тіла у яких складав 37,1±3,0 кг/м², що свідечувало про наявність у них ожиріння 2-3 ст. [3] (середній вік – 54,6±2,8 років). У цих хворих не виявлено порушення поглинальної функції паренхіматозних клітин печінки, на що вказує відсутність достовірних змін величини максимального накоплення РФП в печінці в порівнянні з контрольною групою. Разом з тим, у них встановлено виражене порушення виведення функції паренхіматозних клітин, про що свідечує достовірне збільшення часу напіввиведення радіонукліда з печінки (табл. 1).

У хворих СД2 тяжєлої форми з МС спостережувались значительні зміни як концентраційної, так і моторної функції желчного пузьря. Порушення концентраційної функції підтверджуються достовірним зниженням середньої величини показувача КФЖ на 60 хвилині і збільшенням часу початку візуалізації желчного пузьря (табл. 2). Зменшення показувача КФЖ встановлено у 8 з 12 обстежуваних, а у 3-х хворих КФЖ був в межах норми. Виявлено також уповільнення часу візуалізації желчного пузьря в порівнянні з контрольною групою. Зміни моторної функції пузьря спостережувались у 10 з 12 обстежуваних хворих з тяжєлою формою СД, що вказує на наявність дискінезії желчного пузьря. У 8 хворих виявлено гіпомоторні дискінезії (показувач МФЖ менше 35%), а у 2-х хворих – гіпермоторні дискінезії (показувач МФЖ більше 55%). У 6 з 12 обстежуваних спостережували раннє вступлення РФП в кишечник, що обумовлено гіпофункцією сфинктера Одди.

У хворих СД середньої тяжєстї з МС, вік яких складав 53,8±2,0 років, індекс маси тіла був достовірно збільшений (30,3±0,7 кг/м²) по порівнянню з контрольною групою.

Таблица 1. Радионуклидные показатели функционального состояния печени у больных СД 2 типа с метаболическим синдромом

Группа обследованных	Т макс. (мин.)	Т нач. вывед. (мин.)	Т ½ (мин.)
Контрольная (n=12)	16,7±1,3	19,1±1,3	37,1±1,0
Больные СД с МС, тяжелая форма (n= 12)	17,8±2,3 p>0,5	27,5±3,5 <0,02	53,9±3,1 <0,001
Больные СД с МС, средней тяжести (n=10)	15,0±1,6 p>0,2 p ₁ >0,2	21,4±1,7 >0,2 >0,5	44,8±5,3 <0,02 >0,1
Больные СД с МС, стадия декомпенсации (n=12)	18,4±2,3 p>0,2	28,6±3,8 <0,01	53,0±3,1 <0,001
Больные СД с МС, стадия компенсации (n=10)	15,6±1,6 p>0,5 p ₂ >0,2	22,9±4,7 >0,2 <0,01	46,0±5,3 >0,1 >0,2
Больные СД с МС и ожирением 1 ст. (n=13)	15,7±1,4 p>0,5	19,5±1,1 >0,5	45,9±4,0 <0,05
Больные СД с МС и ожирением 2-3 ст. (n=9)	19,4±3,2 p>0,2 p ₃ >0,2	22,9±4,7 >0,2 >0,2	56,1±3,6 <0,001 <0,05

Примечание: здесь и в табл. 2 p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p₁ – достоверность различий по сравнению с больными с тяжелой формой СД; p₂ – достоверность различий по сравнению с больными в стадии декомпенсации СД; p₃ – достоверность различий по сравнению с больными с ожирением 1 ст.

Таблица 2. Радионуклидные показатели функционального состояния желчного пузыря у больных СД 2 типа с метаболическим синдромом

Группа обследованных	КФЖ (относительные ЕД)	Т нач. визуализ. (мин.)	Т латент. (мин.)	Т макс. (мин.)	МФЖ (%)
Контрольная (n=8)	12,9±0,5	11,2±0,8	10,9±0,9	46,9±14,0	48,6±2,0
Больные СД с МС, тяжелая форма (n=12)	8,0±1,3 p<0,01	17,1±1,4 <0,001	13,1±3,0 >0,2	62,5±5,3 >0,2	27,6±8,2 <0,02
Больные СД с МС, средней тяжести (n=10)	5,9±1,2 p<0,001 p ₁ >0,2	27,6±6,6 >0,2 >0,1	14,4±2,8 >0,2 >0,5	59,0±8,5 >0,2 >0,5	39,9±10,0 >0,2 >0,2
Больные СД с МС, стадия декомпенсации (n=12)	6,8±1,5 p<0,01	20,7±5,4 <0,05	13,7±3,0 >0,2	62,7±5,3 >0,2	27,0±7,7 <0,01
Больные СД с МС, стадия компенсации (n=10)	7,5±1,7 p<0,01 p ₂ >0,5	23,1±3,0 <0,001 >0,5	13,6±2,9 >0,2 >0,5	58,7±9,2 >0,2 >0,5	40,5±10,6 >0,2 >0,2
Больные СД с МС, ожирение 1 ст. (n=13)	7,3±1,3 p<0,001	25,1±5,0 <0,02	12,6±2,4 >0,5	62,6±6,9 >0,2	32,1±8,0 <0,05
Больные СД с МС, ожирение 2-3 ст. (n=9)	6,7±2,1 p<0,05 p ₃ >0,5	16,6±1,9 <0,02 >0,1	13,4±3,8 >0,5 >0,5	58,3±6,3 >0,2 >0,5	34,5±10,5 >0,2 >0,2

нению с контрольной группой, что свидетельствует о наличии ожирения 1 ст. Состояние поглотительной функции паренхиматозных клеток печени у них не отличалось от такового в контрольной группе. Время полувыведения РФП из печени у 5 из 10 обследованных оставалось в пределах нормы, а у других 5 больных было увеличено. Функциональное состояние желчного пузыря у этих больных, судя по показателю КФЖ и времени начала визуализации желчного пузыря, было нарушено. Средний

показатель МФЖ достоверно не отличался от нормы, но у 5 больных выявлены гипомоторные и еще у 5 – гипермоторные дискинезии.

У 12 из 22 обследованных больных СД с МС установлено состояние декомпенсации диабета. У больных в состоянии декомпенсации время максимального накопления РФП в печени достоверно не отличалось от такового в контрольной группе, а выделительная функция паренхиматозных клеток печени была существенно нарушена, о чем свидетельствует зна-

Оригінальні дослідження

чительное увеличение времени полувыведения РФП из печени. У этих больных выявлено нарушение как концентрационной, так и моторной функции желчного пузыря, на что указывает уменьшение средних показателей КФЖ и МФЖ. Концентрационная функция снижена у 10 из 12 обследованных. У 8 больных установлена гипомоторная, а у 3 больных – гипермоторная дискинезия. Гипофункция сфинктера Одди выявлена у 5 больных с декомпенсацией СД.

В состоянии компенсации СД обследовано 10 больных (уровень гликемии натощак у них составлял менее 7 ммоль/л и менее 10 ммоль/л после приема пищи), а уровень гликолизированного гемоглобина менее 7% [4]. У больных этой группы не установлено изменений как поглотительной, так и выделительной функции паренхиматозных клеток печени. Время максимального накопления и время полувыведения РФП достоверно не отличалось от таковых в контрольной группе. В то же время выявлено нарушение функции желчного пузыря, о чем свидетельствует достоверное снижение показателя КФЖ и увеличение времени начала визуализации желчного пузыря. Средний показатель МФЖ не был изменен, но у 5 больных выявлены гипомоторные и еще у 5 – гипермоторные дискинезии. У 5 больных с компенсацией СД наблюдалась гипофункция сфинктера Одди.

У 13 больных СД с МС выявлено ожирение 1 ст., а у 9 – ожирение 2-3 ст. У больных с ожирением 1 ст. (индекс массы тела $30,3 \pm 0,7$ кг/м²) не установлено нарушения поглотительной функции паренхиматозных клеток печени, выделительная функция печени у этих больных замедлена. У 6 из 13 обследованных время полувыведения не было изменено, а у 7 больных этот показатель значительно повышен. Функциональное состояние желчного пузыря у этих больных было нарушено, о чем свидетельствует снижение КФЖ и МФЖ. Показатель КФЖ был снижен у 8 больных из 13. Моторная функция желчного пузыря при ожирении 1 ст. сни-

жена у всех больных. У 9 больных наблюдалась гипомоторная, а у 4 – гипермоторная дискинезия. У 9 из 13 обследованных диагностирована гипофункция сфинктера Одди, на что указывает раннее поступление РФП в кишечник (до приема желчегонного завтрака).

У больных СД с ожирением 2-3 ст. поглотительная функция паренхиматозных клеток печени не нарушена, а экскреторная функция значительно замедлена у всех больных. Концентрационная функция желчного пузыря достоверно снижена, показатель КФЖ был снижен у 6 из 9 больных. Установлено также достоверное замедление визуализации желчного пузыря. Моторная функция желчного пузыря не нарушена, но у 4 больных выявлена гипомоторная, а у 2 – гипермоторная дискинезия. У 3 больных наблюдалась гипофункция сфинктера Одди.

У больных СД с МС и ожирением 1-3 ст. выявлены выраженные нарушения кардиопортального кровотока, на что указывает увеличение времени прохождения РФП магистральными сосудами организма (табл. 3).

Мы не выявили достоверных изменений времени артериального притока, венозного оттока и относительной венозной емкости у больных СД с МС и ожирением 1 ст. У больных СД с МС и ожирением 2-3 ст. достоверно замедлено время артериального притока и венозного оттока. Установлено, что нарушения активности гепатоцитов у больных СД с МС были более выражены, чем изменения кровоснабжения печени.

Резистентность периферических тканей к инсулину считают центральным звеном патогенеза СД 2 типа, а нарушение толерантности к глюкозе является одной из патогенетических характеристик ожирения, которое рассматривают как связь между инсулинорезистентностью и СД. Нарушение действия инсулина в печени характеризуется отсутствием его ингибирующего влияния на процессы глюконеогенеза, что способствует повышению продукции глюкозы печенью. Абдоминальная жировая ткань

Таблица 3. Радионуклидные показатели печеночного кровотока у больных СД с МС

Группа обследованных	Время кардиопортального кровотока, с	Время артериального притока, с	Время венозного оттока, с	Относительная венозная емкость
Контрольная (n=8)	27,4 ± 0,7	16,6 ± 1,2	3,5 ± 0,4	0,21 ± 0,02
Больные СД с МС, ожирение 1 ст. (n=13)	37,6 ± 1,3 p < 001	18,0 ± 1,3 > 0,2	3,5 ± 0,4 > 0,5	0,19 ± 0,01 > 0,2
Больные СД с МС, ожирение 2-3 ст. (n=13)	39,4 ± 1,3 p < 0,001	21,0 ± 1,3 < 0,05	4,5 ± 0,4 < 0,05	0,21 ± 0,01 > 0,2

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

обладает высокой метаболической активностью, она является богатым источником свободных жирных кислот (СЖК), которые поступают в портальную систему печени.

В печени под влиянием СЖК ухудшается связывание инсулина с рецепторами гепатоцита, что усиливает инсулинорезистентность на уровне печени, приводит к снижению утилизации инсулина печенью и угнетает ингибирующий эффект гормона на печеночный глюконеогенез [1,5,6]. Патогенез развития жировой дистрофии печени у больных СД типа 2 и ожирения связан с действием СЖК. В тканях печени этих больных выявлено увеличение содержания СЖК, что может быть причиной нарушения функционального состояния печени. СЖК химически очень активны и могут повреждать биологические мембраны печени, они влияют на синтез липопротеидов в печени, приводят к повышению липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, что в свою очередь сопровождается снижением уровня липопротеидов высокой плотности [5-7]. Клиническими, эпидемиологическими и биохимическими исследованиями установлена связь неалкогольного ожирения печени с печеночными проявлениями МС [8,9]. Диагностика МС имеет важное клиническое значение, поскольку это состояние является обратимым и при эффективном лечении можно достичь уменьшения выраженности основных проявлений МС [10].

Выводы

1. Использование радионуклидных методов диагностики состояния гепатобилиарной системы и печеночного кровотока позволяет выявлять нарушения этих функций у больных сахарным диабетом с метаболическим синдромом с целью назначения адекватного патогенетического лечения.
2. У больных сахарным диабетом 2 типа с метаболическим синдромом в состоянии декомпенсации установлены выраженное нарушение экскреторной функции печени, концентрационной и моторной функции желчного пузыря, гипомоторные и гипермоторные дискинезии, а также гиподискинезия сфинктера Одди.
3. Не выявлены изменения поглотительной и выделительной функции печени, а также менее выраженные нарушения концентрационной и моторной функции желчного пузыря у больных сахарным диабетом 2 типа средней тяжести с метаболическим синдромом и в состоянии компенсации.
4. У обследованных больных при наличии ожирения 2-3 степени установлены выраженные нарушения кардиопортального кровотока, достоверное замедление времени артериального притока и венозного оттока из печени.

Список использованной литературы

1. Тронько М.Д., Лучицький Є.В., Паньків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому // К.: Київ – Чернівці, 2005. 185 с.
2. Славнов В.М., Савич О.А., Марков В.В. Радіонуклідні дослідження функціонального стану гепатобілярної системи у хворих на цукровий діабет // Укр. радіол. журн. 2002, 10, №4, 383-388.
3. Duran-Sandoval D., Cariou B., Fruchart J.C. et al. Potential regulatory role of the farnesoid X receptor in the metabolic syndrome // Biochimie. 2005, 87, N1, 93-98.
4. Marchesini G., Marzochi R., Agostini F. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome // Curr. Opin. Lipidol. 2005, 16, N4, 421-427.
5. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия // Практикующий врач. 2002, № 1, 36-38.
6. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія. 2004, 15, №1, 17-24.
7. Berge R.K., Tronstad K.J., Berge K. et al. The metabolic syndrome and hepatic fatty acid drainage hypothesis // Biochimie. 2005, 87, N1, 15-20.
8. Мітченко О.І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому // Нова медицина. 2004, 3 (14), 20-24.
9. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология // К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
10. Смирнова І.П. Ожиріння // Нова медицина. 2004, 3(14), 17-19.

Надійшла 15.03.2013

Дослідження стану гепатобілярної системи та печінкового кровотоку у хворих на цукровий діабет із метаболічним синдромом

В.М. Славнов¹, Г.А. Зубкова², А.В. Ковальчук², В.М. Рибальченко²

¹ДУ Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України;

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Наведені результати дослідження функціонального стану гепатобілярної системи та печінкового кровотоку за допомогою динамічної гепатобілісцинтиграфії у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом (МС). Обстежено 48 хворих із МС та ЦД 2 типу. Радіонуклідні дослідження виконувались на сцинтиляційній томографічній гамма-камері ГК 301 Т після

Оригінальні дослідження

внутрішньовенного введення 1 МБк ^{99m}Tc -мезіди на 1 кг маси тіла. Програма реєстрації РФП передбачає фіксацію 90 кадрів з експозицією 60 с, а також прийом жовчогінного сніданку на 60-й хвилині дослідження. У хворих на ЦД 2 типу тяжкої форми з МС у стані декомпенсації встановлено порушення видільної функції печінки, концентраційної та евакуаторної функції жовчного міхура, у половини хворих спостерігалась гіпофункція сфінктера Одді. Не виявлено змін поглинальної і видільної функції печінки, а також незначне порушення концентраційної функції жовчного міхура у хворих на ЦД 2 типу середньої тяжкості з МС у стані компенсації. У хворих на ЦД 2 типу з МС та ожирінням 2-3 ст. встановлено виражене порушення часу кардіопортального кровотоку, вірогідне уповільнення часу артеріального притоку і венозного відтоку із печінки.

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет, гепатобіліарна система, печінковий кровоток, радіонуклідні методи.

Study of the status of hepatobiliary system and hepatic blood flow in diabetes mellitus patients with metabolic syndrome

V.N. Slavnov¹, G.A. Zubkova², A.V. Kovalchuk²,
V.M. Rybalchenko²

¹State Institution "N.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine";

²State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine"

Summary. The authors present the results of investigation of the functional state of hepatobiliary system and hepatic blood flow using the method of dynamic hepatobiliscintigraphy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) with metabolic syndrome (MS). 48 patients with severe and moderate forms of type 2 DM with MS at

decompensation and compensation stages with degree 1 and 2-3 obesity, have been followed up. Radionuclide investigations were carried out on a scintillation tomographic gamma-camera "GKS 301 T" after intravenous administration of 1 MBq of ^{99m}Tc -meside per 1 kg of body weight. The protocol of registration of radiopharmaceutical preparation provided for recording 90 images with 60 sec exposure, as well as a cholagogue breakfast taken at minute 60 of the test. In patients with severe form of type 2 DM with MS at decompensation stage, a marked disturbance of liver excretory function, concentrating and motor function of the gallbladder has been established; half the patients showed a hypofunction of Oddi sphincter. No changes in absorptive and excretory function of the liver have been revealed, and disturbances of concentrating function of the gallbladder were less pronounced in patients with moderate form of type 2 DM with MS at compensation stage. In patients of type 2 DM with MS and degree 2-3 obesity a marked alteration of the time of cardiportal blood circulation was reported, as well as a significant decrease in arterial afflux to and venous drainage from the liver.

Keywords: metabolic syndrome, diabetes mellitus, hepatobiliary system, hepatic blood flow, radionuclide investigations.