Е. Б. Кравец, Е. А. Бирюлина, З. Г. Миронова

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Сибирский медицинский университет, Томск

Сахарный диабет (СД) представляет собой актуальную проблему для здравоохранения многих стран. Достижения диабетологии в последние годы весьма значительны, однако рост распространенности этого тяжелого хронического заболевания, особенно среди детей, ставит перед исследователями и клиницистами важные задачи по решению проблемы осложнений СД, поиска новых эффективных методов ранней диагностики. Гепатобилиарной системе принадлежит существенная роль в развитии метаболических нарушений у больных СД [1, 2]. Печень в основном реализует гормональный эффект инсулина и опосредует нарушения углеводного, жирового и белкового обмена при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗСД) [4-6]. Поражение гепатобилиарной системы может возникнуть на ранних стадиях диабета и оказать влияние на клиническое течение заболевания.

Цель настоящего исследования — изучить особенности желчевыделения и желчеобразования у детей с ИЗСД.

Материалы и методы

Обследовано 72 ребенка в возрасте от 6 до 15 лет: 20 детей составили контрольную группу, у 52 (35 девочек и 17 мальчиков) был СД I типа. Длительность заболевания до 1 года была у 16 детей, до 5 лет — у 18. У остальных давность патологического процесса составила более 5 лет. Анализ клинико-anamnestических данных показал наличие наследственной отягощенности у 19,8% детей, высокую частоту перинатальной патологии. В 11 случаях началу заболевания предшествовала психическая или физическая травма. Большинство детей (59,4%) имели высокий инфекционный индекс до развития СД. При определении тяжести заболевания учитывали уровень гликемии и глюкозурии, частоту декомпенсаций и ком. дозу инсулина, метаболические нарушения, физическое и половое развитие. Среднетяжелая форма диагностирована у 37 детей, тяжелая — у 15. Потребность в инсулине на 1-м году заболевания не превышала $0,3 \pm 0,05$ ЕД/кг. При давности диабета до 5 лет она составила $0,62 \pm 0,05$ ЕД/кг, у детей с длительностью ИЗСД более 5 лет — $0,77 \pm 0,5$ ЕД/кг. При объективном обследовании у подавляющего большинства больных выявлены признаки поражения желчевыделитель-

ной системы (боли в правом подреберье, положительные “пузырные” симптомы, болезненность и увеличение печени, плотность последней, диспепсические явления). Выраженность гепатомегалии зависела от давности процесса и фазы компенсации. Кроме общеклинических методов, обследование больных включало методы оценки состояния желчевыделительной системы — фракционное дуоденальное зондирование, биохимию желчи. Ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковом сканере Toshiba Sa138AS линейным и секторным датчиком с частотой 3,5-5,0 МГц, работающим в реальном масштабе времени. Динамическая гепатобилицинтиграфия осуществлялась в радиоизотопной лаборатории с использованием сцинтиляционной гамма-камеры ЛФОВ (“Нукляр-Чикаго”) с ЭВМ “Сцинтивью” [3].

Результаты и их обсуждение

По данным дуоденального зондирования у больных СД (табл.1) отмечалось достоверное увеличение ($p < 0,01$) длительности I фазы. Латентный период (II фаза) также был увеличен, особенно у лиц с давностью СД более 5 лет. С увеличением сроков основного заболевания увеличивалось время IV фазы выделения пузырной желчи. Напряжение секреции печеночной желчи (V этап) существенно не отличалось от нормы. У 2/3 больных отмечены признаки гипертонуса сфинктера Одди; замедление скорости опорожнения желчного пузыря, вероятно, было вызвано снижением его сократительной способности в результате развития гипертонии сфинктера Одди и гипертонии или гипотонии желчного пузыря. Одной из причин нарушений ритма желчевыделения являлось повышение тонуса сфинктера Одди и ослабление моторной деятельности желчного пузыря.

Показатели биохимического состава желчи представлены в табл.2. Наиболее значительным оказалось уменьшение концентрации желчных кислот, отмеченное практически у всех больных. Уровень общих липидов был достоверно повышен, их содержание возрастало с увеличением длительности СД; содержание фосфолипидов снижалось более чем в 2 раза. Выявлено уменьшение холатохолес-

Таблица 1
Показатели дуоденального зондирования у детей с ИЗСД ($M \pm m$)

Показатель зондирования	Контрольная группа	Давность заболевания			Сочетанное течение СД и описторхоза
		1-й год	1-5 лет	более 5 лет	
Время I фазы секреции, мин	$25,8 \pm 2,03$	$60,0 \pm 10,5^*$	$65,25 \pm 10,01^{**}$	$67,6 \pm 9,6^{**}$	$69,75 \pm 8,9^{**}$
Скорость порции А, мл/г	$1,3 \pm 0,08$	$1,43 \pm 0,55$	$1,5 \pm 0,24$	$1,14 \pm 0,24$	$0,89 \pm 0,11^*$
Латентный период, мин	$4,63 \pm 0,2$	$7,63 \pm 0,68^*$	$8,0 \pm 0,7^*$	$10,9 \pm 1,7^{**}$	$9,5 \pm 0,74^{**}$
Количество порции В, мл	$31,5 \pm 2,0$	$33,75 \pm 5,5$	$33,75 \pm 3,84$	$38,9 \pm 5,4$	$36,7 \pm 4,2$
Время вытекания порции В, мин	$14,0 \pm 1,0$	$18,68 \pm 2,19$	$22,3 \pm 2,9^*$	$23,8 \pm 3,05^*$	$28,2 \pm 4,62^{**}$
Скорость порции В, мл/мин	$2,26 \pm 0,05$	$1,97 \pm 0,2$	$1,75 \pm 0,24^*$	$1,63 \pm 0,3^{**}$	$1,57 \pm 0,17^{**}$
Скорость порции С, мл/мин	$1,34 \pm 0,19$	$1,27 \pm 0,17$	$1,22 \pm 0,17$	$1,14 \pm 0,2$	$1,14 \pm 0,14$

Примечание. Здесь и в табл. 2: p — отличие от контроля: одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$.

Показатели состава желчи	Порция желчи	Контрольная группа	Давность заболевания			Сочетанное течение СД и описгорхоза
			1-й год	1-5 лет	более 5 лет	
Желчные кислоты, ммоль/л	В	21,22 ± 0,97	9,59 ± 2,99*	9,83 ± 1,41**	9,67 ± 1,94**	9,69 ± 1,39**
	С	4,7 ± 0,04	4,68 ± 1,38	3,18 ± 0,89*	2,79 ± 0,73*	2,63 ± 0,52*
Холестерин, ммоль/л	В	2,52 ± 0,04	3,50 ± 1,17	3,40 ± 1,04	3,46 ± 1,03	4,07 ± 1,14
	С	0,43 ± 0,01	1,05 ± 0,44*	1,01 ± 0,35*	1,26 ± 0,31	1,57 ± 0,68*
Общие липиды, г/л	В	7,05 ± 0,35	10,4 ± 1,7*	11,4 ± 2,1*	12,35 ± 1,69*	12,92 ± 2,9*
	С	2,72 ± 0,24	3,7 ± 0,5*	4,48 ± 1,15*	5,2 ± 1,2*	4,04 ± 0,9*
Фосфолипиды, ммоль/л	В	4,45 ± 0,06	2,42 ± 0,57*	1,61 ± 0,28**	1,12 ± 0,24**	2,14 ± 0,49**
	С	1,79 ± 0,02	0,76 ± 0,18**	0,52 ± 0,13**	0,44 ± 0,1**	0,75 ± 0,3**
Билирубин, ммоль/л	В	2,93 ± 0,1	2,55 ± 1,32	2,11 ± 0,77	1,76 ± 0,53*	2,05 ± 0,34*
	С	0,68 ± 0,03	0,51 ± 0,22	0,42 ± 0,07	0,34 ± 0,16*	0,49 ± 0,28
ХХК	В	8,85 ± 0,16	4,26 ± 1,35	4,08 ± 0,8**	2,84 ± 0,69**	3,78 ± 0,6**
	С	6,97 ± 0,4	3,65 ± 1,07*	3,9 ± 1,05**	2,61 ± 0,3**	3,6 ± 1,0**

Примечание. ХХК — холатохолестериновый коэффициент.

теринового коэффициента в пузырной и печеночной желчи.

Анализ изменений в гепатобилиарной системе при ультразвуковом исследовании показал, что 59,7% всей выявленной патологии составляли морфологические изменения паренхимы печени по типу жирового гепатоза, причем степень выраженности прямо пропорциональна давности заболевания. Как правило, на ранних стадиях болезни эхогенность паренхимы печени повышалась умеренно, с увеличением давности СД имело место выраженное диффузное уплотнение паренхимы печени. Наличие эхографических признаков жировой инфильтрации печени уже на 1-м году болезни отмечалось у детей с тяжелым начальным периодом СД. Признаки хронического холецистита (уплотнение и утолщение стенок желчного пузыря) имели место у больных с различной давностью СД, но частота их возрастала также с увеличением давности диабета, при этом у 69,3% детей определялись и признаки нарушения моторной функции желчного пузыря. С помощью гепатобилисцинтиграфии как наиболее чувствительного, достаточно физиологичного и эффективного метода оценки функционального состояния печени и желчевыводящих путей мы выявили структурные и функциональные изменения гепатобилиарной системы у 40 (82,1%) детей. При этом у 34 (69,2%) отмечалась гепатомегалия, в том числе у 89% печень была увеличена за счет левой доли, у остальных были увеличены обе доли печени.

У 12 детей с давностью заболевания до 5 лет была увеличена левая доля печени, а у 4 детей — обе доли. При давности заболевания более 5 лет почти у всех больных отмечалось увеличение обеих долей печени. Сцинтиграфическими признаками жировой инфильтрации печени являлась сглаженность сердечной вырезки и междолевой борозды печени. Ее частота зависела от давности основного патологического процесса. Так, при давности заболевания СД до 1 года признаки жировой инфильтрации отмечались только у 2 (16,6%) детей, при давности болезни более 1 года и 5 лет — у 50%, при давности более 5 лет — у 75%. Кроме того, у некоторых детей, больных СД, выявлено

снижение накопления и неравномерное распределение радиофармпрепарата (РФП) I в паренхиме при жировом гепатозе, однако при анализе накопления РФП в печени в его выделении существенных отклонений от нормы не отмечено и разница в группах с разной давностью заболевания недостоверна; одновременно с этим гепатобилисцинтиграфия позволила выявить значительные функциональные изменения желчного пузыря, в частности, нарушение его концентрационной способности, что оценивалось на основании появления его визуального изображения, которое у детей с давностью СД до 1 года появлялось через $15,02 \pm 2,9$ мин, с давностью более 1 года — через $19,99 \pm 2,8$ мин, при патологическом процессе более 5 лет — $22,22 \pm 4,1$ мин. При этом у 7 детей сцинтиграфическое изображение желчного пузыря появилось только через 25 мин, у 6 — через 35 мин, у 1 больного — через 42 мин, у 2 — полностью отсутствовало.

Значительным было изменение времени максимального накопления РФП в желчном пузыре. Увеличение этого показателя отмечено почти у половины больных (у 46,2%), что характеризует сократительную способность желчного пузыря, у подавляющего большинства пациентов отмечалось замедление процессов освобождения пузыря от РФП.

С помощью серии сцинтифото удалось получить четкую визуальную характеристику, в каком отделе желчевыводительной системы наблюдались застойные явления, явления спазма, чего не удавалось добиться при использовании других методов диагностики.

Выводы

1. У 88,5% у детей с ИЗСД развиваются клинико-функциональные изменения со стороны гепатобилиарной системы, что требует своевременной диагностики.

2. В структуре поражений гепатобилиарной системы при СД I типа ведущее место принадлежит типичным изменениям паренхимы печени по типу жирового гепатоза.

3. Изменения в желчевыделении у детей с СД связаны с дискинетическими расстройствами внепеченочных желчных путей и изменениями холереза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генес С. Г. // Тер. арх. — 1976. — № 1. — С. 119-128.
2. Ефимова А. С., Ткач С. П., Щербак Л. В. // Пробл. эндокринологии. — 1985. — № 4. — С. 15-17.
3. Миронов С. П. Клинические возможности радионуклидных исследований при заболевании гепатобилиарной системы у детей: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — Обнинск, 1986.
4. Пирихалава Т. Г. Состояние печени у детей больных сахарным диабетом: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 1986.
5. Goldstein S., Simpson A. et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1990. — Vol. 123, N 5. — P. 505-506.
6. Hoether-Nielsen O., Schmitz O., Bok S. // Diabetologia. — 1987. — Vol. 30, N 11. — P. 834-840.

Поступила 01.11.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-085.252.349-07

П. И. Шишко, А. В. Древаль, К. В. Андрианова

ГОТОВЫЕ СМЕСИ ПРЕПАРАТОВ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИНСУЛИНА В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Правильные знания о применении инсулина важны для эффективного лечения сахарного диабета. В настоящее время около одной трети больных сахарным диабетом в России используют для лечения инсулин. Существует мнение, что значительная часть больных, не получающих сейчас инсулин, не имеют оптимальной компенсации диабета и могли бы лучше контролировать заболевание при переходе на инсулинотерапию.

В норме физиологическая секреция инсулина в порталную систему кровообращения, предназначенная для контролирования уровня глюкозы крови, точно приурочена к процессу удаления глюкозы из крови и регулируется главным образом ее уровнем. Если такой контроль утрачен, как это происходит при диабете, то его крайне трудно заменить подкожными инъекциями инсулина, который высвобождается в периферическое кровообращение. Поскольку уровень глюкозы крови может сильно изменяться в течение дня, в ответ на физическую нагрузку, различную диету и многие другие факторы, установление хорошего контроля требует постоянной работы с используемыми инсулинами.

В мировой практике имеется уже 70-летний опыт применения инсулина. Инсулин впервые выделили из поджелудочной железы собаки Banting и Best в 1921 г., а первая инъекция инсулина была сделана больному сахарным диабетом в центральной больнице в Торонто в январе 1922 г. В последующие несколько лет был пройден огромный путь по выделению и очистке инсулина, в результате чего инсулин стал широко доступен для лечения больных сахарным диабетом I типа.

Для адекватного контроля уровня глюкозы крови из-за сравнительно небольшой продолжи-

Ye. B. Kravets, Ye. A. Biryulina, Z. G. Mironova - HEPATOBILIARY FUNCTION IN CHILDREN WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. The hepatobiliary system plays the crucial role in the development of metabolic disorders in diabetics. Involvement of the hepatobiliary system may develop at the early stages of diabetes mellitus. The present study was aimed at elucidation of the specific features of bile excretion and production in children with type I diabetes making use of present-day diagnostic methods. Fifty-two patients with type I diabetes aged 6 to 15 and 20 healthy controls were examined. Besides common clinical studies, fractionated duodenal probing followed by biochemical analysis of the bile, ultrasonic examination of the hepatobiliary system, and dynamic hepatobiscintigraphy were carried out. Typical changes in liver parenchyma developing after fatty hepatosis type were found to play the main role in the structure of hepatobiliary involvement occurring in insulin-dependent diabetes. Disorders of bile excretion are caused by dyskinetic disorders of extrahepatic bile duct and choleresis changes. Bile excretion arrhythmia manifests most frequently as hypertensive dyskinesia. In patients with a long-standing disease bile excretion changes are mainly due to increased tone of the sphincter of Oddi and decelerated contractility of the gallbladder. Biochemical composition of the bile was characterized by decreased concentration of bile acids, phospholipids, and bilirubin, by a lower cholate-cholesterol coefficient, and increased levels of cholesterol and total lipids.

тельности действия простого инсулина в то время было необходимо вводить инсулин подкожно 3-4 раза в день. В 1936 г. Hagedorn обнаружил, что действие инсулина после инъекции можно отсрочить или продлить путем добавления различных основных белков (таких, как протамин спермы рыб), которые поддерживают инсулин в состоянии суспензии, и он медленнее всасывается из места подкожной инъекции. В том же году Scott и Fisher показали, что цинк и другие тяжелые металлы могут еще больше продлить действие протамин-инсулина. Это открытие привело к созданию протамин-цинк-инсулина (ПЦИ), первого относительно стабильного препарата инсулина продленного действия. Для контроля сахара крови больной вводил ПЦИ 1 раз в сутки. Появление протамин-инсулина и ПЦИ возвестило о начале "эры Хагедорна", которая произвела революцию в инсулинотерапии. В последующие годы были разработаны другие инсулины пролонгированного действия. Изофановый инсулин — более стабильная форма протамин-инсулина, известная также как инсулин НПХ (нейтральный протамин Хагедорна), был внедрен в 1946 г. Суспензии цинк-инсулина, не содержащие протаминовых добавок и модифицированных белков и известные как серия "Ленте", были разработаны и внедрены в начале 50-х годов. За последние 20 лет наблюдалось прогрессивное улучшение степени очистки поступающих в продажу инсулинов. Это привело к заметному снижению числа медицинских проблем, обусловленных иммуногенностью инсулина. В 1980 г. был внедрен человеческий инсулин, и с тех пор его применение неуклонно расширяется. За последние несколько лет расширение приме-