

3. Наименьшая фертильность выявлена у женщин с началом СД в возрасте до 10 лет за счет возможности как оплодотворения, так и выносить беременность и родить жизнеспособного ребенка.

4. Частота самопроизвольных аборт у женщин с ИЗСД не имеет значительных отличий от таковой в общей популяции. В сравнении с общепопуляционной повышена частота мертворождений.

5. Доля желанных беременностей у женщин с ИЗСД выше, чем нежеланных, особенно при отсутствии у женщин детей до начала заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алипов В. И., Потин В. В., Купцов Г. Д. // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 5. — С. 43.
2. Данилов И. А. // Здравоохран. Рос. Федерации. — 1972. — № 6. — С. 26.
3. Омаров С., Магомедов Ю. И. // Современные вопросы репродуктологии. — Тбилиси, 1988. — С. 25.
4. Педерсен Е. Диабет у беременной и ее новорожденный. — М., 1979.
5. Попов А. А. // Здравоохран. Рос. Федерации. — 1983. — № 12. — С. 18.
6. Руководство по андрологии / Под ред. О. Л. Тиктинского. — Л., 1990.
7. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности. — М., 1986.
8. Соколова Н. С. // Здравоохран. Рос. Федерации. — 1970. — № 3. — С. 38.

9. Шехтман М. М. Экстрагенитальная патология и беременность. — Л., 1987.
10. Хаулова В. В., Бауштейн Л. Я. // Современные вопросы репродуктологии. — Тбилиси, 1988. — С. 31.
11. Barss V. A. // *Mend. Clin. N. Amer.* — 1989. — Vol. 73, N 3. — P. 685.
12. Burkart W. et al. // *Geburtsh. u. Frauenheilk.* — 1989. — Bd 49, N 2. — S. 149.
13. Dicker D., Feldberg D., Samuel N. et al. // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1988. — Vol. 158, N 5. — P. 1161.
14. Mills J. L., Simpson J. L., Driscoll Sh. G. // *New Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 319, N 25. — P. 1617.
15. Rjasanowski I., Heinke P., Michaelis D., Kuza-Jewa T. L. // *Exp. clin. Endocr.* — 1990. — Vol. 95, N 1. — P. 91.

Поступила 06.06.94

I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, and A. A. Berdyklycheva — FERTILITY OF WOMEN WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. Fertility of women suffering from insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and outcomes of pregnancy in them were analyzed on the basis of case histories of 279 women aged over 25 administered traditional nonintensified insulin therapy. No appreciable differences in the fertility of these women in comparison with that in the general population were revealed. The possibility of conception is increased if IDDM manifests after menarche and maturation of the sexual function. Fertility was the lowest in diabetic women in whom the disease manifested before the age of 10 years. Induced abortions were the most frequent outcomes of pregnancy in diabetic women. The incidence of spontaneous abortions in diabetic women was virtually the same as in the population at large. The incidence of stillbirths is evidently increased in comparison with that in the general population.

© М. И. БАЛАБОЛКИН, Л. В. НЕДОСУГОВА, 1995

УДК 616.379-008.64-085.31:547.495.2

М. И. Балаболкин, Л. В. Недосугова

ПРИМЕНЕНИЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОЙ ГЕНЕРАЦИИ И МЕСТО ГЛЮРЕНОРМА В ТЕРАПИИ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Кафедра эндокринологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова

История открытия сахаропонижающего действия сульфаниламидов связана с именем М. Loubatieres, который в 1941 г. описал гипогликемизирующее действие сульфаниламидов при лечении больных, страдающих пневмонией. В последующие годы (1942-1946) в этой лаборатории было подробно изучено сахаропонижающее действие сульфаниламида глипротиазола, или препарата 2254 RP (*p*-aminobentenesulfamido-isopropyl-thiodiazole).

Было установлено, что гипогликемизирующее действие гликопротиазола проявляется лишь у животных с интактной поджелудочной железой. Такой эффект отсутствовал у депанкреатэктомизированных животных. Это и позволило авторам считать, что указанный препарат оказывает специфическое "бета-цитотропное" влияние. Однако, несмотря на это, сульфаниламиды из-за выраженного бактериостатического эффекта для лечения больных сахарным диабетом не применялись.

В 1956 г. были опубликованы клинические и экспериментальные данные о сахаропонижа-

ющем эффекте производного сульфаниламидного препарата толбутамида (1-butyl-3-paratolyl-sulfonilurea), относящегося к группе сульфонилмочевинных препаратов. Почти одновременно были опубликованы данные о сахаропонижающем эффекте и других препаратов сульфонилмочевины.

Можно без преувеличения сказать, что 1956-1957 гг. являются "эрой пероральной сахаропонижающей терапии" для больных сахарным диабетом II типа (инсулиннезависимый диабет). Ее можно сравнить с "эрой (1921-1922) инсулинотерапии" для больных сахарным диабетом I типа.

В 1969-1972 гг. обстоятельно описаны сахаропонижающие препараты, которые эффективны в дозах, в 20-100 раз меньших по сравнению с толбутамидом, и которые в дальнейшем получили название сульфонилмочевинных препаратов второй генерации [2] (табл. 1).

Сульфонилмочевинные препараты оказывают центральное и периферическое действие. Центральное действие препаратов проявляется стимуляцией секреции и высвобождением инсулина

Характеристика сульфонилмочевинных сахаропонижающих препаратов

Препарат, год внедрения в практику	Синоним	Суточная доза	Период полураспада (биологический), ч	Длительность гипогликемического действия, ч	Экскреция с мочой, %
<i>Препараты первой генерации (в г)</i>					
Бутамид, 1956	Толбутамид Д-860	0,5-2,0	4-5	6-12	100
Букарбан, 1957	Карбутамид ВЗ-55	0,5-1,5	4-5	6-12	100
Хлорпропамид, 1957	Диабинез	0,125-0,75	36	до 60	90-100
Толазамид, 1962	Толиназ	0,1-1,0	7	12-14	85
Ацетогексамид, 1962	Димелор	0,25-1,5	6-8	12-14	60
Глимидин, 1964	Гликодиазин	0,5-2,0	4	6-10	65
<i>Препараты второй генерации (в мг)</i>					
Глибенкламид, 1969	Манилит Даонил Эуглюкон Глибурид	1,25-20	3-5	10 (до 24)	50-55
Глипизид, 1971	Минидиаз	1,25-40	2-4	12-14 (до 24)	68
Гликвидон, 1970	Глюренорм	30-120	4-6	5-7 (до 12)	5
Гликазид, 1972	Диабетон Диамикрон Предиан	80-240	4-6	8-12	60-72
Глибормурид, 1970	Глутрил	12-75	8	18-12 (до 14)	65-75
Глизоксепид, 1971	-	2-16	2-4	8-14 (до 24)	60-70

из β -клеток островков поджелудочной железы. Механизмы стимулирующего влияния глюкозы и сульфонилмочевинных препаратов на секрецию инсулина близки, если не идентичны. Первоначально сульфонилмочевинные препараты связываются с рецепторами β -клеток, и такое взаимодействие стимулирует K^+ -активизирующую АТФазу, под влиянием которой происходит закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов. Это приводит к изменению уровня внутриклеточного калия с последующей деполяризацией мембраны. Деполяризация мембраны в свою очередь вызывает открытие вольтажзависимых Ca^{2+} -каналов и увеличение вхождения ионов кальция с повышением уровня цитозольного кальция. Последний и является триггером высвобождения инсулина из β -клетки.

Показано, что сульфонилмочевинные препараты стимулируют 1-ю фазу секреции инсулина, активизируют аденилатциклазу, ингибируют фосфодиэстеразу или вызывают длительную деполяризацию мембраны β -клетки.

Периферический эффект сахаропонижающего действия препаратов сульфонилмочевины опосредуется через влияние на рецепторы к инсулину [2]. Четко показано, что сульфонилмочевинные препараты приводят к увеличению количества рецепторов на клетках-мишенях (гепатоциты, мышечная и жировая ткань, лимфоциты и другие клетки). Известно, что у больных сахарным диабетом II типа выявляется снижение как количества рецепторов, так и их аффинности. Увеличение количества рецепторов на мембране клеток-мишеней при этом происходит не за счет их синтеза de novo, а за счет улучшения возврата рецептора на мембрану из цитозоля, куда они транслоцируются в виде инсулин-рецепторного комплекса после взаимодействия инсулина с соответствующим рецептором.

Одним из сульфонилмочевинных препаратов второй генерации является гликвидон (глюренорм) [3]. Указанный препарат имеет одно пре-

имущество, отличающее его от других сульфонилмочевинных препаратов. Около 95% препарата выводится из организма с желчью через желудочно-кишечный тракт и лишь 5% экскретируется почками. Поэтому он является препаратом выбора в лечении больных сахарным диабетом с нефропатией с учетом того, что препарат метаболизируется в печени и элиминируется через желчные протоки в кишечник. Возникает, естественно, вопрос о возможности его влияния на функцию печени больных, длительно получающих лечение глюренормом.

Материалы и методы

Целью настоящего исследования было изучение влияния глюренорма на функциональное состояние печени у больных сахарным диабетом, страдающих заболеваниями печени и желче-выводящих путей. Под нашим наблюдением находилось 20 больных сахарным диабетом II типа (4 мужчины и 16 женщин), которые в течение года получали в качестве сахаропонижающей терапии глюренорм. В исследование включали больных с верифицированным нарушением функционального состояния печени и желче-выводящих путей. До начала исследования и ежеквартально больным проводилось биохимическое исследование с определением основных показателей функционального состояния печени, включая определение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ -глутаминотранспептидазы, содержания билирубина, общего холестерина, триглицеридов, протромбинового индекса. Показатели углеводного обмена, гемодинамики, колебания массы тела контролировались ежемесячно. Общеклинические исследования, включавшие анализ крови мочи, определение содержания креатинина и мочевины, гликированного гемоглобина HbA_{1c} и иммунореактивного инсулина (ИРИ), проводились ежеквартально.

Средний возраст наблюдавшихся больных составил $67 \pm 2,5$ года (от 38 лет до 71 года), средняя масса тела — $78,8 \pm 4,45$ кг (от 55 до 121 кг). Длительность сахарного диабета до назначения глюренорма составила $46,37 \pm 13,76$ мес (от 2 до 186 мес). Больные поступали в клинику в состоянии декомпенсации либо субкомпенсации сахарного диабета. После верификации сопутствующей терапии больные переводились на лечение глюренормом. В течение 1-го месяца терапии проводился подбор дозы препарата на основании клинической симптоматики (динамика массы тела, жажда, полиурия) и показателей углеводного обмена (гликемия базальная и постпрандиальная), контролировавшихся еженедельно. Отмечено

повышение дозы препарата от 60 до 180 мг/сут в течение этого периода (среднесуточная доза 120 мг).

Из 20 обследованных больных 2 женщины страдали хроническим гепатитом, 3 больных (2 мужчин, 1 женщина) — портальным циррозом печени (в 2 случаях — алкогольным), 6 больных (2 мужчин, 4 женщины) перенесли холецистэктомию по поводу желчнокаменной болезни. 4 женщины страдали желчнокаменной болезнью (диагноз верифицирован при ультразвуковом исследовании либо при холецистографии). 5 женщин — хроническим холециститом с дискинезией желчных путей. Явления жирового гепатоза отмечались практически у всех больных (верифицировано при сцинтиграфии). Все больные получали стандартную диетотерапию калорийностью 1800 ккал/сут.

Результаты и их обсуждение

На фоне проводимого лечения у 4 больных достигнуть компенсации углеводного обмена не удалось, несмотря на максимальные дозы препарата. У этих больных развились симптомы декомпенсации сахарного диабета, сопровождающиеся жаждой, полиурией, кетонурией, потерей массы тела, в связи с чем прием глюренорма был прекращен и больные были переведены на лечение другими сульфонилмочевинными препаратами второго поколения — глипизидом или глибенкламидом. Одна больная вследствие развития метаболического ацидоза была переведена на инсулинотерапию. До назначения глюренорма 2 больных не получали никакой сахаропонижающей терапии (длительность диабета 2-3 мес), 1 больная получала инсулинотерапию с явлениями ее хронической передозировки, 3 больных в течение полугода принимали акарбозу, остальные 14 — препараты сульфонилмочевины первой (3 больных) и второй (11 больных) генерации.

Для оценки гипогликемизирующего эффекта глюренорма использовали критерии: отлично — при базальной гликемии до 7,4 ммоль/л, аглюкозурии и содержании $HbA_{1c} < 8\%$, хорошо — при базальной гликемии до 8,3 ммоль/л, глюкозурии менее 10 г/л и содержании $HbA_{1c} < 8,6\%$, плохо — при базальной гликемии более 8,3 ммоль/л, глюкозурии более 10 г/л и содержании $HbA_{1c} > 8,6\%$.

Как видно из табл. 2, отличная компенсация была достигнута у 30% больных, которые до перевода на глюренорм получали акарбозу либо находились на диетотерапии. Среднесуточная доза глюренорма составила у них 60 мг/сут (от 45 до 120 мг). Хорошая компенсация была достигнута у 45% больных, страдавших сахарным диабетом средней степени тяжести. Среднесуточная доза глюренорма составила у них 90 мг (от 60 до 180 мг/сут). При этом в 3 случаях глюренорм комбинировался с бигуанидами (группа буформина) в суточной дозе 0,25-0,75 г. Одна больная с активным циррозом печени в течение года находилась на комбинированной терапии: глюренорм + фоновая инсулинотерапия в суточной дозе 22 ЕД (менее

Таблица 2

Оценка эффективности глюренорма (по X. Шамбах и соавт. [1])

Оценка	Число больных	HbA_{1c} , % ($M \pm m$)
Отлично	6	$7,59 \pm 0,32$
Хорошо	9	$8,17 \pm 0,24$
Плохо	5	$11,96 \pm 1,85$

0,5 ЕД на 1 кг массы в сутки). Без комбинации с инсулином эффективной компенсации углеводного обмена достичь не удавалось, и у больной развивалось состояние метаболического ацидоза. Плохой была компенсация у 25% больных. При этом у 4 больных было прервано лечение глюренормом, больная в течение года продолжала прием глюренорма в суточной дозе 150 мг в комбинации с 0,75 г/сут буформина. Показатели углеводного обмена, HbA_{1c} , ИРИ в сыворотке крови на фоне лечения глюренормом приведены в табл. 3.

Таким образом, сравнивая сахаропонижающий эффект глюренорма с другими препаратами сульфонилмочевины, следует отметить его меньшую эффективность в сравнении с другими препаратами второго поколения, такими, как глипизид и глибенкламид, поскольку для достижения компенсации сахарного диабета требуются большие дозы препарата. Отличный эффект был получен только у больных, не принимавших ранее других препаратов сульфонилмочевины.

Оценка функционального состояния печени, проводившаяся ежеквартально в течение года наблюдения, не выявила отрицательной динамики ни со стороны клинической симптоматики, ни со стороны биохимических показателей (табл. 4).

У 1 больного с активным циррозом печени на фоне проводимой терапии выявлена положительная динамика биохимических показателей (снижение активности трансаминаз плазмы, содержания билирубина, щелочной фосфатазы). У 2 больных с алкогольным циррозом не отмечено положительной динамики со стороны биохимических показателей, что может быть обусловлено продолжавшимся злоупотреблением алкоголя.

Только у 1 больного зафиксированы нечеткие гипогликемические состояния (потливость, дрожь, саливация, тахикардия), возникающие между приемами пищи. Гликемического контроля в эти моменты не проводилось, однако больной отмечал улучшение состояния после приема пищи. Четких указаний на причинную связь с приемом глюренорма не было.

Аллергическая реакция на прием глюренорма, проявлявшаяся кратковременно в интервале между приемом препарата и завтраком в виде легкой гиперемии и зуда кожи лица, отмечена лишь у 1 больного. Дополнительного назначения антигистаминной терапии не требовалось.

Таблица 3

Показатели углеводного обмена, HbA_{1c} , ИРИ в сыворотке крови на фоне лечения глюренормом

Время обследования	Гликемия, ммоль/л		ИРИ, мкЕД/мл		HbA_{1c} , %
	базальная	постприандиальная	базальный	постприандиальный	
До лечения	$8,05 \pm 0,33$	$10,24 \pm 0,048$	$86,5 \pm 17,1$	$148,8 \pm 27,8$	$11,01 \pm 0,59$
Через 12 мес лечения	$6,54 \pm 0,32$	$7,49 \pm 0,37$	$70,5 \pm 15,2$	$86,0 \pm 16,7$	$8,06 \pm 0,1$

Таблица 4

Влияние терапии глюренормом на функциональное состояние печени

Биохимические показатели	До терапии	Через 12 мес терапии
Общий холестерин, ммоль/л	6,14 ± 0,15	6,46 ± 0,07
Триглицериды, ммоль/л	1,51 ± 0,15	1,45 ± 0,12
АЛТ, ед.	41,94 ± 10,61	41,58 ± 13,71
АСТ, ед.	48,44 ± 13,71	35,86 ± 6,57
γ-ГТФ, ммоль/л	61,93 ± 14,51	72,68 ± 15,08
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	247,15 ± 16,19	242,55 ± 17,35
Билирубин, ммоль/л	27,62 ± 10,34	20,79 ± 4,66
Протромбиновый индекс, %	87,25 ± 1,92	86,56 ± 2,07

Примечание. $p > 0,05$ для всех показателей.

Таким образом, препарат сульфонилмочевины второй генерации глюренорм может быть использован как сахаропонижающее средство у больных сахарным диабетом II типа, страдающих заболеваниями печени и желчевыводящих путей, поскольку повреждающего влияния на функциональное состояние этих органов не выявлено. Невысокий гипогликемизирующий эффект препарата компенсируется возможностью увеличения дозы препарата до 120-180 мг/сут (4-6 таблеток) без каких-либо побочных явлений со стороны функционального состояния печени.

В течение 1 года и более при приеме глюренорма не отмечалось ни клинических, ни лабораторных признаков ухудшения функции печени у обследованных, а у некоторых имелось даже умеренное улучшение показателей функции печени.

Выводы

1. Длительное применение глюренорма в лечении больных сахарным диабетом II типа в сочетании с заболеваниями печени и желчевыводящих путей не сопровождалось ухудшением показателей функционального состояния печени.

2. Глюренорм может быть использован в качестве сахаропонижающего средства для лечения больных, страдающих инсулиннезависимым сахарным диабетом в сочетании с заболеваниями печени и желчевыводящих путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гормонотерапия / Под ред. Х. Шамбах и др. — М., 1988. — С. 196-198.
2. Alberti K. G. M. M., Gries F. A. // Diabet. Med. — 1988. — Vol. 5. — P. 275-281.
3. Uglesic A., Ljahnicky N. // Diabet. Groat. — 1987. — Vol. 18. N 3.- Suppl. — P. 23-24.

Поступила 16.12.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1995

УДК 616.379-008.64-085.874.2-07

Х. Х. Шарафетдинов, В. А. Мещерякова, О. А. Плотникова, О. И. Черняк

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ БЕЛКА НА УРОВЕНЬ ПОСЛЕПИЩЕВОЙ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Институт питания (дир. — акад. РАМН М. Н. Волгарев) РАМН, Москва

Основной целью диетотерапии больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД II типа) являются уменьшение и контроль послепищевой гипергликемии, что достигается различными диетологическими приемами. Одним из них может быть целенаправленное использование белка заданного качественного состава в оптимальных количественных пропорциях с усвояемыми углеводами. Известно, что повышенное потребление белка оказывает замедляющее влияние на процессы всасывания глюкозы [6]. Причиной этого могут быть как снижение амилазной активности тонкой кишки под влиянием качественно различного белка [1] и замедление гидролиза полисахаридов, так и конкурентные взаимоотношения мономеров (глюкоза, аминокислоты) в процессе их всасывания [3, 4]. Известно также, что некоторые аминокислоты (лейцин, аргинин) стимулируют секрецию инсулина [5, 8, 12] и таким образом могут влиять на уровень послепищевой гликемии. Однако до настоящего времени данные, касающиеся количества и качественного состава белка, необходимых для достаточно выраженного снижения уровня пос-

лепищевой гликемии у больных СД, остаются противоречивыми [7, 10]. Целью настоящей работы было изучение влияния различных источников растительного и животного белка на уровень послепищевой гликемии у больных СД II типа при стандартных углеводных нагрузках.

Материалы и методы

Обследовано 92 больных СД II типа в возрасте от 35 до 56 лет (в среднем $44,2 \pm 5,0$ года) с длительностью заболевания от 3 до 10 лет (в среднем $5,2 \pm 0,4$ года). Масса тела составила $88,6 \pm 7,1$ кг. Все больные на момент обследования принимали препараты сульфонилмочевины I и II генерации и находились в состоянии метаболической компенсации или субкомпенсации СД. Режим питания и схема сахароснижающей терапии в течение недели до проведения исследования оставались стабильными.

Исследовались 6 смешанных завтраков с включением различных источников белка. Характеристика пробных пищевых нагрузок представлена в табл. 1.

В каждом отдельном завтраке содержание усвояемых углеводов составляло 50 г; количество белка колебалось от 8 до 40 г. В качестве источника растительного белка были использованы концентрат глютен и изолят соевого белка, в качестве источника животного белка — молочный (казеит) и рыбный белок (в виде котлет из кальмаров). Во время исследования