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. *Ефимов А. С., Ткач С. П., Щербак Л. В.* // Пробл. эндокринол. – 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

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 hepatobiliscintigraphy 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.

© 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 портальную 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 продолжительности 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-

нения простого и пролонгированного инсулина в схемах интенсивной инсулинотерапии дало толчок к изучению клинических эффектов смесей инсулинов разных типов.

В смесях НПХ и простого инсулина последний длительное время сохраняет свою активность. Это справедливо как для человеческих, так и для животных инсулинов. В отличие от предшествующих все препараты НПХ, поставляемые в настоящее время основными фармацевтическими компаниями, имеют одинаковый уровень протамина и не содержат избытка протамина, который мог бы связывать добавленный простой инсулин (регуляр). Готовые смеси человеческого инсулина представляют собой заранее смешанные препараты различной продолжительности действия. В табл. 1 перечислены варианты готовых смесей инсулинов быстрого (регуляр) и продленного действия (НПХ), которые производятся фирмой "Эли Лилли" (США). Клинические испытания представленных в табл.1 инсулинов проводились на базе Эндокринологического научного центра РАМН, Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Московского областного научно-исследовательского клинического института.

Динамика различных параметров после перевода больных на готовые смеси инсулинов представлена в табл. 2. Практически у всех больных отмечено улучшение степени компенсации сахарного диабета [1]. Уровень гликемии и гликозилированного гемоглобина (HbA_1), а также суточная доза инсулина снизились на фоне их применения. Максимальная динамика базальной и среднесуточной гликемии наблюдалась в первые 1-2 нед лечения; этот эффект сохранялся при продолжении лечения. Побочные реакции, в том числе аллергические и тяжелые гипогликемии, при лечении готовыми смесями человеческого инсулина не наблюдались.

Результаты испытания готовых смесей человеческого инсулина показали их высокую эффективность и хорошую переносимость [2, 3]. Проблема тяжелых гипогликемических осложнений чрезвычайно актуальна при использовании любых препаратов человеческого инсулина, поэтому важно подчеркнуть, что при назначении больным готовых смесей человеческого инсулина наблюдается уменьшение количества гипогликемических состояний по сравнению с больными, получавшими отдельно простой и пролонгированный человеческий инсулин.

Широкий диапазон биологического эффекта смесей, содержащих инсулин короткого (от 10 до 40%) и продолжительного (от 90 до 60%) действия, позволяет достаточно легко подобрать индивидуальную схему лечения. М3 и М4 – препараты, которые оказывают достаточно сильное действие в узком временном интервале, М1 и М2 – инсулиновые смеси с более мягким и монотонным биологическим эффектом. В табл. 3 приведены рекомендации по применению готовых смесей инсулина. Необходимо подчеркнуть, что эти рекомендации являются условными, а выбирать лечение следует индивидуально [4].

Что отличает готовые смеси от обычных инсулинов?

За счет применения смесей число ежедневных инъекций удается уменьшить в 2 раза, поскольку вместо отдельно вводимых инсулинов короткого и затем продленного действия они вводятся одномоментно через одну иглу шприцем или шприц-ручкой. Уменьшение числа уколов при сохранении условия комбинированного введения инсулинов имеет важное значение у больных, которые с трудом адаптируются к множественным инъекциям: дети, подростки, взрослые с лабильной психикой. После перевода на инсулиновые смеси 97% опрошенных изъявили желание продолжить их использование.

Таблица 1

Основные характеристики готовых смесей человеческого инсулина ("Эли Лилли", США)

Характеристика смеси	М1	М2	М3	М4
Содержание простого и НПХ инсулина, %	10/90	20/80	30/70	40/60
Начало действия, ч	0,5	0,5	0,5	0,5
Максимум действия, ч	4-6	3,5-5	3-4,5	2,5-3
Длительность основного эффекта, ч	1,5-9	1,5-9	1-8,5	1-8
Общая длительность действия, ч	16-18	14-16	14-15	14-15

Таблица 2

Динамика различных параметров после перевода больных на готовые смеси инсулинов (данные взяты с разрешения Н. Б. Лебедева, О. М. Мироновой и И. Ю. Демидовой)

Параметр	Исходно	Срок лечения	
		6 нед	12 нед
Доза инсулина, ЕД/сут			
у взрослых с ИСЗД	54,6	46,8	47,2
у детей с ИЗСД	36,0	33,5	33,0
у больных ИНСД	33,0	25,5	23,5
Гликемия натощак, ммоль/л	11,2 ± 3,2	8,8 ± 2,4	8,1 ± 2,3
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	12,7 ± 2,9	9,5 ± 2,2	9,6 ± 2,5
HbA_1, %	13,5 ± 1,9	-	11,4 ± 1,6
Частота гипогликемий (число на 1 больного за 6 нед)	0,028	0,014	0

Таблица 3

Рекомендации по применению готовых смесей инсулина

Тип смеси	Предпочтительные показания
М1 (10/90)	Сахарный диабет II типа с потребностью в инсулине
М2 (20/80)	Сахарный диабет I типа стабильного течения В ряде случаев у больных сахарным диабетом I типа в 1-2-й год болезни
М3 (30/70)	Сахарный диабет у детей и подростков (оптимально М3, реже М4)
М4 (40/60)	Сахарный диабет I типа лабильного течения (М4)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лебедев Н. Б., Смирнова О. М., Демидова И. Ю.* // Клин. фармакол. и терапия. – 1993. – № 3. – С. 27-29.
2. *Bell D. S., Sofacker S. C., Porixin P. C.* // Arch. intern. Med. – 1991. – Vol. 151, N 11. – P. 2265-2269.
3. *Davis S. N., Drovider P. N., Cotherfox P. P.* // Diabetes Res. clin. pract. – 1991. – Vol. 13, N 1-2. – P. 107-177.
4. *Riddle M., Ridkens S. F., Foxell M. N.* // Amer. J. med. Sci. – 1992. – Vol. 303, N 3. – P. 151-156.

Поступила 22.12.94