

Нельзя исключить также ослабление тормозящего действия ПРЛ на секрецию ЛГ и ФСГ, так как концентрация его в крови в первые месяцы жизни у детей значительно снижена. Это находит подтверждение и в наличии обратной корреляционной зависимости между уровнем ПРЛ и содержанием гонадотропных гормонов.

Необходимо отметить, что большинство гормонов аденогипофиза периферических желез имели высокую коррелятивную связь с СТГ, что подтверждает большую значимость данного гормона для организма.

Наибольшие отклонения в содержании изучаемых гормонов отмечались у детей, рожденных женщинами с первичными нарушениями гормональной функции яичников, особенно с синдромом поликистоза яичников (ПКЯ), что, по-видимому, связано с более значительными эндокринными дисфункциями именно у этих женщин. Помимо этого, обращают на себя внимание выраженные нарушения в гормональном статусе у детей с перинатальным поражением ЦНС.

Выявленные изменения в содержании гормонов аденогипофиза у детей, рожденных женщинами с индуцированной беременностью, могут быть расценены как проявление эндокринных дисфункций в ответ на неблагоприятное течение антенатального периода, проявляющиеся в течение 1-го года жизни. Значительная вариабельность и разнонаправленность изучаемого спектра гормонов, несомненно, играет дестабилизирующую роль в состоянии здоровья данного контингента детей.

Выводы

1. У детей, рожденных женщинами с индуцированной беременностью, отмечается дисбаланс гормонов аденогипофиза (СТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ), более выраженный в возрасте 3 мес и сохраняющийся на протяжении 1-го года жизни.

2. Наиболее глубокие и длительные изменения в содержании изучаемых гормонов имеют место у детей, рожденных женщинами с первичными нарушениями гормональной функции яичников, особенно с синдромом ПКЯ, а также у детей с перинатальным поражением ЦНС.

© М. И. БАЛАБОЛКИН, О. М. НОВИКОВА. 1996

УДК 616.379-008.64-06:616-056.257]-02:615.214.31

М. И. Балаболкин, О. М. Новикова

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ФЕНФЛЮРАМИНА НА ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ

Кафедра эндокринологии ФПО Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Сахарный диабет остается одним из самых распространенных эндокринных заболеваний, частота которого составляет 2,2—2,8% населения страны. Из общего количества больных 75—80% приходится на больных, страдающих сахарным диабетом II типа, или инсулиннезависимым диабетом (ИНЗСД), более 90% которых имеют ожирение различной степени. У этих больных

ЛИТЕРАТУРА

1. Афонин А. А., Польщикова Л. А., Рымашевская Э. П. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 4. — С. 12.
2. Афонин А. А., Князев Ю. А., Рымашевская Э. П., Польщикова Л. А. // Сибирская конф. эндокринологов: Тезисы докладов. — Красноярск, 1993. — С. 3—4.
3. Гогорян Т. А. Здоровье детей первого года жизни, рожденных от матерей с индуцированной беременностью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-н/Д., 1992.
4. Дементьева Г. М., Козлова Л. Е., Нисан Л. Г. Оценка физического развития новорожденных: Метод. рекомендации. — М., 1984.
5. Игитова М. Б. Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин после лечения эндокринного бесплодия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 1988.
6. Лебедев Б. В., Баращнев Ю. И., Якушин Ю. А. Невропатология детского возраста. — Л., 1981.
7. Прилепская В. Н. // Вопр. охр. мат. — 1989. — № 2. — С. 66—68.
8. Студеникин М. Я., Яцык Г. В., Жукова Т. П. // Вестн. Рос. АМН. — 1993. — № 7. — С. 59—61.
9. Тропкова А. А., Верецагина Г. В. // Мед. реф. журн. XX. — 1990. — № 3. — С. 7—9.
10. Уколова Л. А., Марченко Л. Ф., Князев Ю. А. // Педиатрия. — 1986. — № 7. — С. 39—40.
11. Уколова Л. А., Овсянникова Т. В., Фролова О. Г. и др. // Вопр. охр. мат. — 1987. — № 4. — С. 45—47.
12. Юровский С. Л., Друккер Н. А., Гащенко О. В., Мелконова К. Ю. // Актуальные проблемы перинатальной патологии. — М., 1990. — С. 28—32.
13. Fiad T. M., Culliton M., McVenna T. S. // J. Endocr. — 1992. — Vol. 132. — Suppl. — P. 167.
14. Kazer R., Unterman T. G., Glick R. P. // J. clin. Endocr. — 1990. — Vol. 71, N 4. — P. 958—962.

Поступила 09.03.95

A.A. Afonin, V.I. Orlov, Yu.A. Knyazev, E.P. Rymashevskaya, L.A. Polschikova, V.A. Shiring - ADENOHYPOPHYSEAL FUNCTION IN CHILDREN AGED UNDER 1 BORN TO MOTHERS IN WHOM PREGNANCY WAS INDUCED

Summary. A total of 143 children born to mothers who suffered from various forms of endocrine sterility and in whom pregnancy was induced were examined. The levels of somatotrophic hormone, prolactin, luteotropic hormone, and follicle-stimulating hormone were measured in the blood on days 1, 3, 6 of life and at the age of 3, 6, and 12 months. The hormones were radioimmunoassayed and measured by immunofluorescent methods. The results indicate marked disorders of the adenohipophyseal function in these children, these disorders persisting through the first year of life. The most evident shifts of hormonal parameters are observed in children born to mothers with primary disorders of ovarian hormonal function, particularly so in cases with the polycystic ovaries syndrome, and in children with perinatal involvement of the central nervous system. A high correlation between adenohipophyseal and peripheral gland hormone levels and the concentration of somatotrophic hormone was detected.

имеется повышенный аппетит, как правило, у них снижено чувство насыщения пищей, увеличена скорость всасывания пищевых продуктов из кишечника, а при обследовании выявляется гиперинсулинемия. Компенсация углеводного обмена у больных затруднена из-за невозможности соблюдения рекомендованной диеты, из-за постоянного чувства голода, хотя хорошие

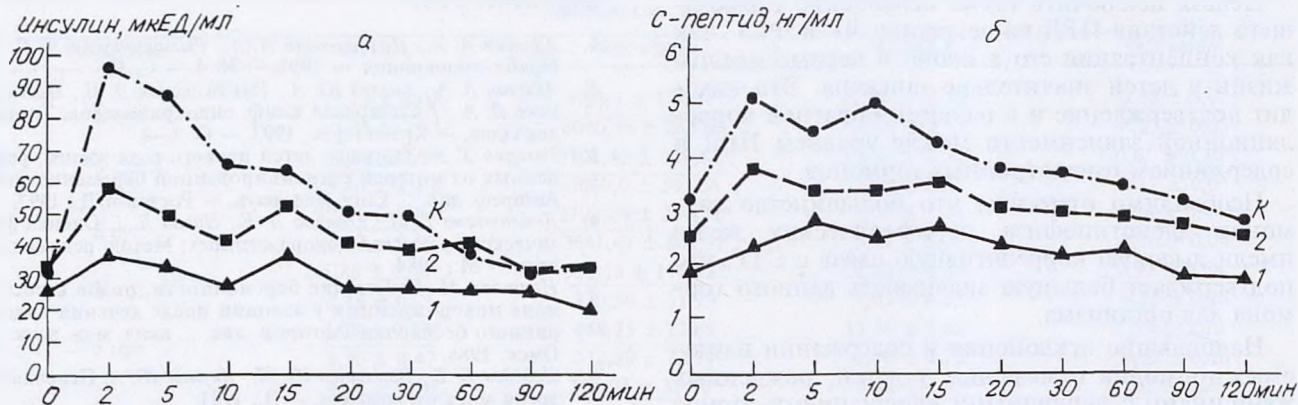


Рис. 1. Изменение уровня инсулина (а) и С-пептида (б) в ответ на внутривенное введение глюкозы у больных ИНЗСД до (1) и на фоне (2) лечения.

Здесь и на рис. 2: К — контроль.

результаты могут быть достигнуты только в сочетании с соблюдением диеты. При ИНЗСД с ожирением возможно применение бигуанидов, которые оказывают незначительное аноректическое действие. Наличие у бигуанидов побочных действий часто затрудняет длительное их применение, особенно у больных в пожилом возрасте, имеющих в анамнезе хронические заболевания легких, сердца, почек и печени. В таких случаях целесообразно назначение аноректических препаратов, одновременно оказывающих влияние и на углеводный обмен [1].

Одним из таких препаратов является п-этил- α -метил-3-флюорометилфенэтиламина гидрохлорид (минифаж, пондерал), оказывающий стимулирующее действие на центральную нервную систему [2]. Фенфлюрамин уменьшает запас и синтез моноаминов (5-гидрокситриптамина) в диэнцефальных отделах мозга [8], за счет чего наблюдается уменьшение потребности в пище, снижение массы тела.

G. Wales [10] обнаружил незначительное улучшение глюкозотолерантности при лечении больных с впервые выявленным сахарным диабетом II типа, не связанное со снижением массы тела или повышением секреции инсулина.

Ряд исследователей [3, 4, 7, 8] показали, что гипогликемизирующее действие препарата происходит за счет периферического действия. Фенфлюрамин влияет на экстронейрональное окисление моноаминов и уменьшает уровень триптофана в крови. T. Pasquiere [7] в экспериментах на крысах подтвердил, что данный эффект препарата осуществляется за счет улучшения чувствительности периферических тканей к инсулину, в особенности мышц.

Некоторые исследователи наблюдали при лечении фенфлюрамином снижение уровня жирных кислот и холестерина в плазме [8].

Однако вопрос о влиянии препарата на остаточную секрецию С-пептида β -клеток поджелудочной железы в процессе лечения фенфлюрамином в доступной нам литературе не освещен.

Материалы и методы

Обследовано 26 больных с ИНЗСД и ожирением, с массой тела, превышающей идеальную массу в среднем на $48,05 \pm 4,25\%$. Степень ожирения вычислена по формуле $(W_0 - W_E)/W_E \cdot 100\%$, где W_0 — наблюдаемая масса, W_E — идеальная масса [5].

W_E для мужчин = $6 + 0,78 \cdot (\text{рост} - 100) + 0,17 \cdot (\text{возраст})$;

W_E для женщин = $7 + 0,71 \cdot (\text{рост} - 100) + 0,17 \cdot (\text{возраст})$.

Легкая степень ожирения — 20–29% избыточной массы, средняя степень ожирения — 30–49% и выше среднего — 50–100% избыточной массы. Возраст больных колебался от 29 лет до 61 года (средний возраст $48,42 \pm 2,23$ года). На основании данных анамнеза, продолжительности клинических проявлений сахарного диабета у 17 (65,38%) человек длительность заболевания составила до 1 года, у 9 (34,62%) — 1–10 лет. Из числа обследуемых 13 (50%) ранее не получали сахаропонижающих препаратов, 5 (19,23%) получали манинил до 10 мг в сутки, 6 (23,08%) — букарбан 1 г в сутки, 2 (7,69%) — адебит до 0,1 г в сутки. В момент первичного обследования у всех больных наблюдалась картина декомпенсации сахарного диабета. Клинически передозировка препарата подтверждена у 3 больных, получающих манинил. Ни у одного больного в момент начала заболевания не наблюдалось уменьшения массы тела. 6 (23,08%) больных сахарным диабетом имели отягощенную наследственность по данному заболеванию.

Из сопутствующей патологии у 6 (23,08%) больных наблюдались хронический холецистит, у 11 (42,31%) — гипертоническая болезнь, у 2 (7,69%) — поздние осложнения диабета, нефропатия и ретинопатия, 7 (26,92%) человек не имели сопутствующей патологии.

Всем больным с целью определения остаточной секреции β -клеток поджелудочной железы и оценки эффективности терапии проводилась нагрузочная проба с внутривенным введением 40% раствора глюкозы из расчета 0,33 г на 1 кг массы тела или 1 мг глюкагона фирмы "Novo" (Дания). Оценка функции β -клеток проводилась до и через 30 дней лечения фенфлюрамином (пондералом-ретардом) производства фирмы "Сервье" (Франция) в дозе 60 мг в сутки, без комбинации с другими сахаропонижающими препаратами.

Обследуемые в зависимости от вида физиологического стимулятора β -клеток поджелудочной железы разделены на 2 группы: больным 1-й группы ($n = 11$), ранее не получавшим сахаропонижающие сульфанилмочевинные препараты, исследование проводили с введением глюкагона; больным 2-й группы ($n = 11$), находящимся на терапии пероральными сахаропонижающими препаратами, вводили глюкозу на 3-й день после отмены получаемой терапии.

Контрольную группу составили 18 здоровых испытуемых, не имевших ранее нарушений толерантности к глюкозе: у 9 человек проводилось исследование с внутривенным введением глюкозы, у остальных — глюкагона. Группы испытуемых и больных были идентичны по возрасту и по избыточной массе тела в процентах.

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-пептида, сахара крови исследовали до введения глюкозы или глюкагона и через 2, 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90, 120 мин после

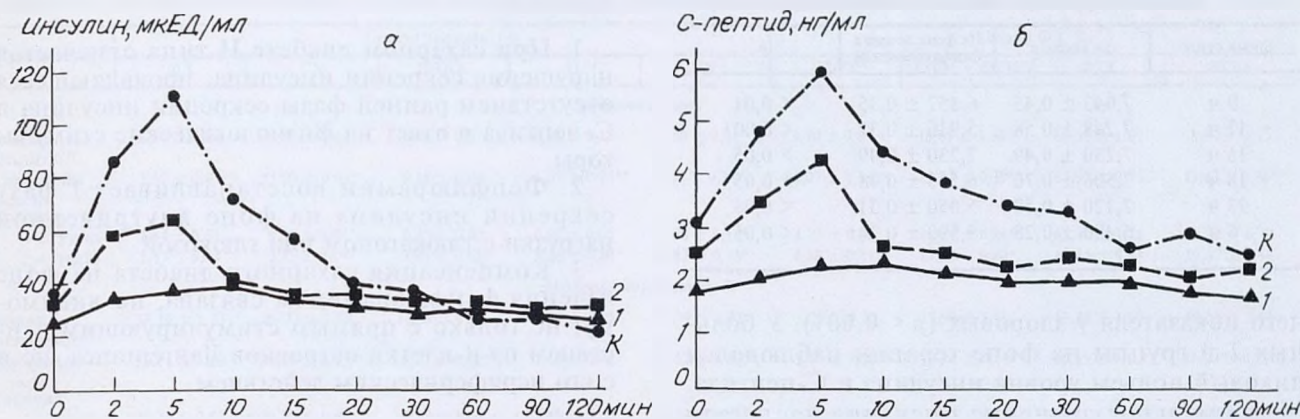


Рис. 2. Изменение уровня инсулина (а) и С-пептида (б) в ответ на внутривенное введение глюкозы у больных ИНЗСД до (1) и на фоне (2) лечения.

их введения. Концентрацию ИРИ в крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартного набора (Институт биоорганической химии Республики Беларусь). Концентрацию С-пептида в крови определяли, используя коммерческий набор производства фирмы "Mallinckrodt" (ФРГ). Радиометрия проб проводилась на гамма-счетчике (ЛКБ-минигамма), оснащенный ЭВМ. Глюкозу крови исследовали ортотолуидиновым методом.

Полученные данные обработаны статистически на компьютерной системе. Достоверность различий оценена по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Изучение секреции инсулина у тучных практически здоровых лиц выявило наличие у них гиперинсулинизма. При этом базальное содержание инсулина и С-пептида в сыворотке крови было повышено и составляло $34,78 \pm 3,42$ мкЕД/мл и $3,12 \pm 0,27$ нг/мл соответственно.

На рис. 1, а, 2, а представлены данные секреции инсулина в ответ на внутривенную нагрузку глюкозой и глюкагоном. Максимальное увеличение концентрации инсулина в сыворотке крови ($95,79 \pm 8,69$ мкЕД/мл) в ответ на соответствующую стимуляцию отмечалось на 2-й минуте при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста, тогда как максимальный ответ секреции инсулина ($109,95 \pm 6,08$ мкЕД/мл) при введении глюкагона наблюдался на 5-й минуте.

Секреция С-пептида (рис. 1, б, 2, б) в этих условиях полностью совпадает с данными секреции инсулина. Максимальное повышение уровня С-пептида в крови ($5,1 \pm 0,48$ нг/мл) наблюдалось на 2-й минуте в ответ на нагрузку глюкозой. В ответ на стимуляцию глюкагоном максимальное повышение содержания С-пептида в крови ($5,9 \pm 0,57$ нг/мл) было на 5-й минуте.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у практически здоровых лиц с ожирением ответ секреции инсулина на нагрузку глюкозой и глюкагоном сохранен, хотя выявляется более выраженная стимуляция функции β -клеток в ответ на введение глюкагона, однако максимальный ответ сдвинут во временном аспекте.

У больных сахарным диабетом II типа базальный уровень инсулина составил в 1-й группе

$24,70 \pm 1,97$ мкЕД/мл ($p < 0,01$) и во 2-й группе $25,35 \pm 1,93$ мкЕД/мл ($p < 0,02$), С-пептида — соответственно $1,76 \pm 0,16$ ($p < 0,05$) и $1,88 \pm 0,12$ нг/мл ($p < 0,05$), что значительно ниже среднего уровня инсулина у здоровых.

В ответ на внутривенное введение глюкозы или глюкагона у больных сахарным диабетом отсутствовала адекватная реакция со стороны β -клеток островков Лангерганса. Среднее максимальное значение уровня ИРИ у больных 1-й группы составило $36,6 \pm 3,12$ мкЕД/мл ($p < 0,001$) и С-пептида — $2,34 \pm 0,23$ нг/мл ($p < 0,01$) на 10-й минуте теста (см. рис. 1). У больных 2-й группы уровень максимального пикового подъема инсулина $36,53 \pm 3,4$ мкЕД/мл ($p < 0,001$) соответствовал 2-й минуте теста (см. рис. 2, а), С-пептида — $2,8 \pm 0,26$ нг/мл ($p < 0,01$) — 5-й минуте теста (см. рис. 2).

Таким образом, у больных 1-й группы, ранее не получавших сахарпонижающую терапию, отсутствовала ранняя фаза секреции инсулина (С-пептида). У больных 2-й группы имела 1 фаза секреции инсулина, однако по сравнению с контрольной группой она была значительно замедлена. Возможно, это обусловлено тем, что больные данной группы ранее принимали сульфаниламочевинные сахарпонижающие препараты, на основе которых не достигался должный уровень компенсации углеводного обмена.

На фоне лечения фенфлюрамином достоверно повышались базальный уровень инсулина у больных 1-й группы до $33,81 \pm 2,29$ мкЕД/мл ($p < 0,01$) — см. рис. 1, а, С-пептида до $2,51 \pm 0,13$ нг/мл ($p < 0,02$) — см. рис. 1, б, у больных 2-й группы — соответственно до $32,16 \pm 2,21$ мкЕД/мл ($p < 0,02$) — см. рис. 2, а и до $2,5 \pm 0,19$ нг/мл ($p < 0,01$) — см. рис. 2, б и практические результаты не отличались от нормы ($p < 0,1$), $r = 0,944$ ($p < 0,01$).

У больных 1-й группы при повторном исследовании уровня гормонов в ответ на внутривенное введение глюкагона к 30-му дню лечения фенфлюрамином наблюдалось восстановление I фазы секреции инсулина с максимальным повышением до $63,95 \pm 7,91$ мкЕД/мл (см. рис. 1, а) и С-пептида до $4,25 \pm 0,33$ нг/мл на 5-й минуте теста (см. рис. 1, б), однако это ниже сред-

Данные о суточном колебании гликемии (в ммоль/л)

Время суток	До лечения	На фоне лечения фенфлюрамином	p
9 ч	7,043 ± 0,45	6,157 ± 0,35	< 0,01
12 ч	7,248 ± 0,58	5,916 ± 0,32	< 0,001
15 ч	7,230 ± 0,49	7,230 ± 0,49	> 0,05
18 ч	7,506 ± 0,70	6,535 ± 0,48	> 0,05
23 ч	7,120 ± 0,50	5,650 ± 0,31	< 0,05
6 ч	6,480 ± 0,28	5,590 ± 0,24	< 0,05

него показателя у здоровых ($p < 0,001$). У больных 2-й группы на фоне терапии наблюдался пиковый подъем уровня инсулина и С-пептида. Максимальное значение инсулина достигало $58,21 \pm 4,99$ мкЕД/мл на 2-й минуте теста ($p < 0,02$) — см. рис. 2, а и С-пептида — $3,33 \pm 0,16$ нг/мл на 5-й минуте теста ($p < 0,1$) — см. рис. 2, б.

В процессе лечения наблюдалась компенсация углеводного обмена, о чем свидетельствовало изменение показателей гликемического профиля (см. таблицу).

Больные, страдающие ишемической болезнью сердца или хроническим холециститом, хорошо переносили лечение фенфлюрамином. Мы не наблюдали влияния препарата на динамику артериального давления у больных с гипертонической болезнью. За период наблюдения у обследуемых больных потеря массы тела составила 3,18%.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-053.2-085.276-4

Т. И. Туркина, Л. Ф. Марченко, Е. О. Дорошенко, М. И. Мартынова, В. Я. Арион, Е. А. Головидова

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ Т-АКТИВИНА В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

Российский государственный медицинский университет, НИИ физико-химической медицины, Москва

В настоящее время инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) считают длительно скрыто текущим аутоиммунным заболеванием, которое затем внезапно манифестирует [12]. При этом известно, что какое-то время при уже текущем аутоиммунном процессе сохраняется нормальная секреция инсулина.

Учитывая эти данные, можно предположить, что аутоиммунный процесс при ИЗСД затрагивает тимус и повреждение тимуса, возможно, сказывается раньше, чем проявляется инсулиновый дефицит.

При экспериментальном сахарном диабете [9] показано, что уровень сывоточного тимического фактора снижался значительно раньше, чем появлялась деструкция β -клеток. В условиях аутоиммунного процесса в организме формируется хроническая тимическая недостаточность [2].

По мере развития диабетического процесса снижение функции тимуса и деструкция β -клеток, по-видимому, происходят параллельно в ус-

Выводы

1. При сахарном диабете II типа отмечается нарушение секреции инсулина, проявляющееся отсутствием ранней фазы секреции инсулина и С-пептида в ответ на физиологические стимуляторы.

2. Фенфлюрамин восстанавливает I фазу секреции инсулина на фоне внутривенной нагрузки с глюкозой или глюкозой.

3. Компенсация сахарного диабета на фоне лечения фенфлюрамином связана, по-видимому, не только с прямым стимулирующим действием на β -клетки островков Лангерганса, но и с его периферическим действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. // Тер. арх. — 1986. — № 12. — С. 135—139.
2. Davies R. F. // Physiol. Behav. — 1983. — Vol. 30. — P. 723—730.
3. Dolecek D. // Pharm. Ther. pentica. — 1980. — Vol. 2. — P. 309—316.
4. Furman B. L., Willon G. A. // J. Pharm. Pharmacol. — 1978. — Vol. 30. — P. 53.
5. Jorov B., Lund H. // Acta Med. Scand. — 1985. — Vol. 218. — P. 493—498.
6. Mottran D. R., Patel R. J. // Gen. Pharmacol. — 1979. — Vol. 10. — P. 441—444.
7. Pasquire T. A., Thenen S. W. // Proc. Soc. exp. Biol. Med. — 1981. — Vol. 166. — P. 241—248.
8. Rath P., Vondra R., Bass A. et al. // Int. J. Obesity. — 1979. — Vol. 3. — P. 132—140.
9. Turnen P. // Ibid. — 1978. — Vol. 2. — P. 343—348.
10. Wales J. K. // Acta endocrinol. — 1979. — Vol. 90. — P. 616—623.

Поступила 05.04.95

ловиях взаимовлияния. Известно, что при впервые выявленном диабете введение экзогенного инсулина способствует восстановлению β -клеток и повышению уровня С-пептида. Предполагается, что инсулин способствует синтезу тимических гормонов [7]. Поэтому, возможно, восстановление функции тимуса при традиционном лечении ИЗСД достигается введением экзогенного инсулина.

В формировании гормонально-метаболических изменений при сахарном диабете у детей ведущее место занимают нарушения липидного обмена. Установленный ранее характер изменений в липидном спектре плазматических мембран клетки у детей, больных сахарным диабетом [5], обуславливает необходимость включения в комплекс терапии мероприятий, направленных на нормализацию липидного и фосфолипидного состава мембран, введение лекарственных веществ липотропного действия, также стабилизирующих клеточные мембраны. В этом отношении одним из перспективных препаратов может