

60. Wilson E. H., Asper S. P. Jr. // Arch. intern. Med.— 1960.— Vol. 105.— P. 244—250.  
 61. Wilson G. M., Kilpatrick R., Eckert H. et al. // Brit. med. J.— 1958.— Vol. 2.— P. 929—934.

62. Winship T., Rosvoll R. V. // Tumors of the Thyroid Gland / Ed. A. Appaix.— New York, 1966.— P. 320—329.

Поступила 28.09.93

© К ГУНДЕРМАНН, М КУНДУРОВИЧ, 1994

УДК 616.379-008.64-485.272.4:547.953]-036.8-07

К. Гундерманн, М. Кундунович

Рон-Пуленк Рорер (Кельн, Германия)

## ПРИМЕНЕНИЕ «ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ» ФОСФОЛИПИДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ НА МЕЖДУНАРОДНОМ УРОВНЕ<sup>1</sup>

Цель обзора — оценить результаты, полученные при применении ЭФЛ («эссенциальных» фосфолипидов) для лечения сахарного диабета, в свете современных научных знаний, а также осветить роль липостабила в терапии сахарного диабета. Так как некоторые исследования не ставили своей первостепенной задачей изучение влияния ЭФЛ на сывороточные липиды и липопротеины, а на первый план выдвигалось изучение специфических для диабета параметров, таких, как концентрация глюкозы в крови, уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), кетонемия, а также возможности развития поздних осложнений (атеросклеротических сосудистых изменений или ретинопатии), то оценка настоящих исследований была проведена в соответствии с измеряемыми параметрами.

Были проанализированы наиболее важные исследования. С начала 90-х годов заметно возрос интерес к использованию липостабила в лечении сахарного диабета. Этот интерес нашел отражение в двойном «слепом» исследовании R. Kirsten и соавт., законченном в 1993 г. К настоящему времени имеются данные о 650 больных инсулинзависимым (ИЗСД) и инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД); одно исследование связано главным образом с диабетической ретинопатией. Продолжительность терапии составляла от 14 дней до 39 мес, в большинстве исследований — несколько месяцев. В некоторых случаях липостабил применялся только перорально, в других — одновременно с внутривенным введением или терапия начиналась с внутривенного введения препарата и продолжалась с применением пероральных капсул. Лечение ЭФЛ первоначально проводилось на фоне только диеты, а затем в комплексе с пероральными антидиабетическими препаратами (АП) или инсулином.

Ниже приводятся результаты ряда исследований липидов при применении ЭФЛ.

L. Arsenio и соавт. обследовали 29 больных сахарным диабетом в поликлинике университета Пармы (Италия). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа включала 16 больных, средний возраст — 55 лет, средняя избыточная масса — 24 %. Лечение ЭФЛ на фоне только диеты получали 5 больных, на фоне диеты в сочетании с пероральными АП — 9 больных, у 2 пациентов был ИЗСД. 2-я группа состояла из 13 пациентов, средний возраст — 56 лет, средняя избыточная масса — 32 %. Лечение ЭФЛ на фоне только диеты получали 3 больных, на фоне пероральных АП — 7 больных, у 3 пациентов был ИЗСД. Антидиабетическую терапию проводили в течение всего исследования. Анализ дислипидемии по Фредриксону показал, что в 1-й группе у 4 больных был IIa тип дислипидемии, у 8 — IIb тип и у 4 — IV тип, во 2-й группе IIa тип был у 6 больных, IIb тип — у 6, IV тип — у 1 больного.

Анализ липидов в 1-й группе проводился за 30 дней до лечения ЭФЛ, в начале лечения, а также через 30, 60 и 90 дней лечения. Пациентам было назначено 1200 мг ЭФЛ в день. Во 2-й группе липидный анализ проводился в начале лечения, через 30 и 60 дней лечения, а также через 30 дней после окончания исследования для определения возможных побоч-

ных эффектов. В 1-й группе были получены следующие результаты: уровень общего холестерина (ХС) снизился с 331 мг/дл (0, 30-й день) до 283,9 мг/дл (60-й день) и 281,2 мг/дл (90-й день); это снижение было весьма значительным. Уровень триглицеридов (ТГ) снизился с 263,2 мг/дл (0-й день) до 206,03 мг/дл (90-й день); уровень липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) — с 231,7 мг/дл (0-й день) до 187,5 мг/дл (90-й день). В то же время уровень липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) повысился с 46,9 мг/дл (0-й день) до 52,4 мг/дл (90-й день), так что соотношение ЛПВП/ЛПНП возросло с 0,2 до 0,21 (в начале лечения) и до 0,32 (60-й и 90-й дни). Изменения в структуре липопротеина нашли отражение в уровне основных апопротеинов А и В: концентрация apoA возросла на 12,9 %, тогда как концентрация apoB уменьшилась на 15,9 % (по сравнению с 30-м днем).

Во 2-й группе также наблюдалось четкое уменьшение уровня атерогенных липидных фракций. Уровень общего ХС снизился с 330 до 272,3 мг/дл (60-й день) и снова повысился до 303,3 мг/дл через месяц после окончания терапии. Концентрация ТГ снизилась с 234,5 до 186,7 мг/дл (60-й день) и увеличилась до 209,1 мг/дл после окончания терапии. Концентрация ХС ЛПНП снизилась с 244,7 до 177,3 мг/дл (60-й день) и увеличилась до 209,2 мг/дл после окончания терапии. ХС ЛПВП был инвертирован: уровень его увеличился с 48,8 до 57,7 мг/дл (60-й день) и снизился до 52,3 мг/дл после окончания терапии. Концентрация apoA и apoB отражает динамику уровня ХС ЛПВП и ХС ЛПНП: после значительного увеличения уровня apoA и снижения уровня apoB на фоне терапии заметна тенденция к прежней концентрации в начале терапии. Во время исследования не было отмечено значительных изменений массы тела, а также уровня гликемии, глюкозурии и HbA<sub>1c</sub>.

Изучение связи между нарушенным метаболизмом углеводов и развитием дислипидемии явилось основой исследования, проведенного D. Djuric и D. Manojlovic. Авторы изучали влияние ЭФЛ на содержание сывороточных липидов и липопротеинов у тех пациентов, у которых, несмотря на контролируемый уровень глюкозы крови с помощью инсулина или пероральных АП, нормализации показателей сывороточных липидов не произошло. Обследовано 50 больных сахарным диабетом: 25 — принимавших пероральные АП и 25 — принимавших инсулин. У ряда пациентов содержание сывороточного ХС составляло более 300 мг/дл, ТГ — более 250 мг/дл, общих липидов — 1400 мг/дл, в соотношении а-липопротеины/β-липопротеины преобладала β-фракция. Лечение начинали с внутривенного введения липостабила (10 мл в день) и перорального его приема 3 раза в день по 2 капсулы в течение 14 дней, затем переходили только на пероральное лечение — по 2 капсулы 3 раза в день. После 30 дней терапии у больных обеих групп отмечена заметная тенденция к снижению уровня общих липидов, общего ХС и β-липопротеинов, а также повышение процентного содержания а-липопротеинов. Более заметный эффект наблюдался в группе больных, получавших инсулин. Эффект был значительным после 90 дней терапии. В группе больных, получавших инсулин, уровень липидов и липопротеинов приближался к норме; средний уровень общего ХС снизился с 321 до 242 мг/дл, ТГ — с 302 до 134 мг/дл. Так как параметры измерялись через 30, 60 и 90 дней лечения, сравнение между состоянием на 14-й день комбинированного (внутривенное и пероральное) применения липостабила и при последующем пероральном лечении, с одной

<sup>1</sup> Доложено на симпозиуме «“Эссенциальные” фосфолипиды в лечении сахарного диабета и дислипидемии». — Москва, 1993.

сторону, и при двух последующих периодах лечения до 30 дней каждый, с другой стороны, возможно. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что у больных сахарным диабетом пероральное лечение ЭФЛ оказывается таким же эффективным, как и внутривенное их введение, если весьма положительные результаты, особенно после 90 дней терапии, не рассматривать как отсроченный эффект нормализации нарушенного обмена липидов, вызванной внутривенным введением препарата.

На 11-м конгрессе Японского общества специалистов по атеросклерозу в Токио Н. Izumi и соавт. сообщили о результатах обследования 30 больных сахарным диабетом II типа, получавших по 1500 мг ЭФЛ ежедневно в течение 12 мес. До этого больные находились на лечении только диетой и пероральными АП. Под влиянием ЭФЛ уровень ХС в плазме снизился незначительно (с 225 до 215 мг/дл после 12 мес лечения), причем это снижение наблюдалось в основном у больных с исходным значением ХС 200 мг/дл. Этот результат подтверждается другими случаями, демонстрирующими, что ЭФЛ не влияют на нормальный уровень ХС. Изменение содержания ТГ и  $\beta$ -липопротеидов, наоборот, было значимым: уровень ТГ удалось снизить с 198 до 128 мг/дл (после 6 мес лечения) и до 134 мг/дл (после 12 мес),  $\beta$ -липопротеидов — с 623 до 460 мг/дл (после 12 мес). Эти результаты ясно показывают, что максимальный эффект достигается уже после 6 мес терапии. В то время как уровень свободных жирных кислот оставался неизменным, процентный состав фракции  $\alpha$ -липопротеинов в общих липидах увеличился с 1,3 до 2,1 (после 6 мес терапии) и до 2,3 (после 12 мес); одновременно снизился уровень  $\beta$ -липопротеинов.

В длительном, двойном «слепом» исследовании, контролируемом с помощью плацебо, R. Kirsten и соавт. изучили эффект 2,7-месячного лечения больных ИНЗСД с помощью введения 2,7 г полиенилфосфатидилхолина (ПФХ — вариант ЭФЛ, более обогащенный фосфатидилхолином). Пациенты в течение 8 нед принимали по 6 капсул ПДХ 2,7 г ежедневно. Критерием эффективности был уровень общего ХС, общих ТГ, ХЛ ЛПНП и ХС ЛПВП. Липидный анализ был проведен за 4 нед до начала лечения, а также на 14, 28, 42 и 56-й дни лечения и спустя 4 нед после окончания лечения ПФХ. Уровень ХС ЛПНП снизился со 191 до 155 мг/дл (после 6 нед лечения) и до 159 мг/дл (после 8 нед). Этот показатель не изменялся в группе «плацебо». Уровень общего ХС снизился с 302 до 252 мг/дл (после 6 нед лечения) и до 255 мг/дл (после 8 нед), что составляет 16 %. В группе «плацебо» уровень ХС остался стабильным (286—297 мг/дл в течение всего периода наблюдения). В группе больных, получавших ПФХ, уровень сывороточных ТГ снизился со 194 до 172 мг/дл (после 6 нед лечения) и до 177 мг/дл (после 8 нед). Несмотря на это относительно небольшое изменение, разница между обеими группами была значительной, так как концентрация ТГ не менялась в группе «плацебо» ( $p=0,007$ ). Уровень ХС ЛПВП повысился с 50,4 до 55,5 мг/дл (после 6 нед лечения) и оставался затем относительно постоянным — 55,1 мг/дл (после 8 нед), т. е. увеличился на 12 %. Для этого параметра никаких изменений не было отмечено и в группе «плацебо». Спустя 4 нед после окончания лечения ПФХ средние величины ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПВП вернулись к их патологическим исходным уровням. Исследование, проведенное у 30 больных ИНЗСД, представляет особый интерес благодаря точному планированию и исполнению, двойному «слепому» методу и включению группы «плацебо». Кроме того, небольшие изменения, наблюдаемые в группе «плацебо», четко показывают, что у пациентов достигнуты отличные результаты по стабилизации диабета. При оценке результатов необходимо помнить, что перед началом исследований величины ТГ были только слегка увеличены и уровень ХС ЛПВП был относительно высоким, так что при применении ПФХ никаких значительных изменений этих параметров нельзя было ожидать.

И. Kniazev и соавт. назначали липостабил форте 10 больным ИНЗСД в период полового созревания и в течение первых лет после его завершения. Все пациенты получали как нормальный, так и депо-инсулин. Контрольными параметрами являлись концентрация лактата,  $\text{HbA}_1$ , малонового диальдегида, С-пептида, кортизола и прогестерона (у девушек), а также ХС и соотношение ХС/фосфолипид в мембранах эритроцитов. Дети старше 15 лет получали по 2 капсулы липостабила 3 раза в день, дети до 15 лет — по 1 капсуле 3 раза в день; 3 пациентам было назначено внутривенное введение липостабила (10 мл) в течение первых 5 дней, 5 пациентов принимали липостабил форте в течение 3—4 мес. Лечение с применением липостабила привело к снижению концентрации свободного ХС в мембранах эритроцитов и, таким образом, к умень-

шению ригидности клеточных мембран. Эти результаты соответствуют данным, полученным у пациентов, страдающих гиперлипидемией и ишемической болезнью сердца. Как известно, концентрация ХС в цитомембранах, приводящая к их ригидности, влияет не только на мембранозависимые реакции (такие, как связывание инсулина и интернализация инсулиновых рецепторных комплексов), но и на агрегацию клеток крови, играющую большую роль в развитии тромбоза.

И. Kniazev и соавт. провели еще одно исследование у 11 детей с ИНЗСД, которым назначали по 3 капсулы липостабила форте 2 раза в день в течение 1 мес, а затем по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3—4 мес. Были определены те же параметры, что и в первом исследовании. Среди наиболее важных результатов можно назвать также уменьшение концентрации ХС в мембранах эритроцитов.

Е. Petrucci и С. Chiostri из Института геронтологии и гериатрии университета Флоренции (Италия) провели исследование у 20 больных диабетом обоего пола с хорошо контролируемым содержанием глюкозы в крови, но страдающих периферическими сосудистыми заболеваниями. Кроме анализа состояния тромбоцитов до и после 30-дневного внутривенного назначения фосфолипидов (500 мг ежедневно), было осуществлено разделение фракций липидов плазмы крови с помощью тонкослойной хроматографии и газохроматографического анализа. Уровень общего ХС снизился с 293 до 252 мг/дл, ТГ с 330 до 290 мг/дл, свободных жирных кислот — с 22 до 14 мг/дл. Снижение уровня ХС и свободных жирных кислот было значительным ( $p<0,05$ ). Сравнение соотношения полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот в сывороточных липидах у больных и молодых здоровых лиц показало значительное его уменьшение у первых ПНЖК/НЖК (0,59 против 0,81 для фосфолипидов и 3,88 против 4,30 для фракций эфиров холестерина (ЭХС). После 30-дневного лечения с применением липостабила это соотношение повысилось, причем в значительной степени для ЭХС с 3,88 до 4,01;  $p<0,05$ ). Содержание линолевой кислоты увеличилось как во фракциях фосфолипидов, так и в ЭХС.

В 1973 г. N. Shimizu и S. Sakajiri опубликовали результаты двух исследований, посвященных изучению влияния ЭФЛ в капсулах на содержание сывороточных липидов при диабете. Первое исследование было проведено у 43 больных сахарным диабетом (у 22 мужчин и 21 женщины, средний возраст 56 лет). Лечение инсулином получали 3 больных, препаратами сульфонилмочевины — 31, бигуанидами — 4, сочетанием сульфонилмочевины и бигуанидов — 4, диетой — 1. Во втором исследовании принимали участие 33 пациента (21 мужчина и 12 женщин) в возрасте от 21 года до 74 лет. 4 пациента нуждались в инсулиновых инъекциях, 26 получали пероральные АП, 3 — достаточно было диеты. Фосфолипиды назначались в виде 2 капсул 3 раза в день после еды в течение 3—34 мес (исследование 1) и 1—11 мес (исследование 2). Принимая во внимание тот факт, что сроки лечения разные, были приведены результаты обследования каждого пациента. Статистическая оценка не проводилась, но получены очень интересные выводы: если воздействие фосфолипидов на содержание сывороточного ХС разделить на три категории (эффективное — уменьшение более чем на 20 %, среднеэффективное — уменьшение на 15—19 %, неэффективное — уменьшение менее чем на 15 %), то терапия эффективной оказалась у 17 больных, среднеэффективной — у 9 и неэффективной — у 17; для  $\beta$ -липопротеинов — соответственно у 18, 5 и 20 больных. Если проанализировать зависимость эффективности лечения от первоначальной концентрации ХС, затем у пациентов с исходным уровнем ХС более 300 мг/дл, то можно отметить, что у большинства больных с исходным уровнем ХС ниже 250 мг/дл не было указано снижения по меньшей мере на 15 %. Среднее уменьшение показателей при исходной концентрации ХС более 300 мг/дл составило 28 %, при 250—300 мг/дл — 15 %, при 200—249 мг/дл — 9 %, а в случае исходных данных ниже 200 мг/дл — только 6 %. Эти результаты показывают, что чем выше уровень ХС до начала терапии, тем значительнее ожидаемый эффект ЭФЛ. Среднее снижение уровня общего ХС у всех 43 больных составило 16 %. Не установлено корреляции между сниженным уровнем ХС и другими параметрами диабета, терапией, качеством самоконтроля или изменением массы тела. У всех пациентов с печеночной дисфункцией удалось ее устранить. Не было зарегистрировано ни одного случая побочных явлений. Во втором исследовании уровень общего ХС был снижен с помощью ЭФЛ от средней величины 267,3 до 220,2 мг/дл, т. е. на 17,6 %. В данном случае уменьшение было более значительным при более высоких исходных данных. Уровень сывороточных ТГ снизился со 197,1 до 136,1 мг/дл, т. е. на 30,9 %, уровень  $\beta$ -липопротеинов снизился на 17,6 %.

Нарушения	Механизм	Причина	Потенциальный терапевтический подход
Повышенная концентрация ТГ (повышенный уровень ЛПОНП)	Повышенный липолиз в жировой ткани с повышенным гепатическим липидным синтезом в печени; уменьшенный липолиз ЛПОНП в результате повышения активности ЛПЛ	Инсулиновая недостаточность или резистентность	1) Инсулин или улучшение эффекта инсулина 2) Активация ЛПЛ
Сниженный уровень ХС ЛПВП	Сниженное образование дисковидного ЛПВП из хиломикронов из-за пониженной активности ЛПЛ; пониженная трансформация в сферические частицы	Инсулиновая недостаточность или резистентность, пониженная активность ЛХАТ	1) Инсулин или улучшение эффекта инсулина 2) Активация ЛПЛ 3) Активация ЛХАТ
Более жесткая поверхность ЛПВП с ослабленной функцией	Высокое соотношение сфингомиелин/лецитин	Инсулиновая недостаточность или периферическая гиперинсулинемия (?)	Повышение концентрации ДХ ЛПВП
Пониженная способность ХС усваивать ЛПВП	Высокое соотношение ХС/ФХ в ЛПВП2 и ЛПВП3 (ИЗСД) после применения инсулина	Периферическая гиперинсулинемия (?)	То же
Усиленный переход ЭХС от ЛПВП2 к ЛПОНП и ЛПНП	Измененный состав поверхностей ЛПОНП и ЛПВП (т. е. повышенное ХС/ФХ)	Инсулиновая недостаточность или периферическая гиперинсулинемия (?)	Уменьшение соотношения ХС/ФХ путем увеличения уровня ФХ; стимуляция ЛПЛ (уменьшение количества ТГ); стимуляция образования ЭХС (ЛХАТ)
Повышенное соотношение ХС/ФХ в ЛПОНП, ЛПНП (ИНЗСД, ИЗСД) и ЛПВП2 и ЛПВП3 (ИЗСД)		Периферическая гиперинсулинемия (?)	Уменьшение соотношения ХС/ФХ путем увеличения компонента ФХ

Примечание. ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ХС — свободный холестерин, ЭХС — эфир холестерина, ЛХАТ — лецитинхолестеринацилтрансфераза, ЛПЛ — липопротеиновая липаза, ФХ — фосфатидилхолин.

В рамках широкомасштабного исследования V. Spesivtseva и соавт. из Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова изучали влияние липостабила форте на липидный обмен и микроциркуляцию у пациентов, страдающих сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца. Обследовано 40 больных с ишемической болезнью сердца и 53 больных (возраст от 16 до 68 лет) со среднетяжелой или тяжелой формой диабета, с клиническими проявлениями диабетической макро- и микроангиопатии. Контрольная группа состояла из 10 больных с ишемической болезнью сердца и 15 — больных сахарным диабетом, не получающих средств, понижающих уровень липидов, а также из 21 здорового добровольца. Кроме многочисленных клинических параметров, для оценки состояния сердечно-сосудистой системы до и после терапии (300 мг липостабила форте 2—4 раза ежедневно в течение 30 дней) были определены показатели липидов плазмы крови и перекисного окисления липидов. Наиболее важные результаты — снижение уровня ХС плазмы с 256 до 201 мг/дл и  $\beta$ -липопротеинов с 638 до 437 мг/дл. Эти эффекты очень значительны по отношению к результатам, полученным у пациентов контрольной группы, страдающих сахарным диабетом, у которых наблюдалось небольшое снижение концентрации ХС (с 241 до 232 мг/дл) и  $\beta$ -липопротеинов (с 621 до 557 мг/дл).

М. Tomasevic провел обследование 30 больных сахарным диабетом с IV типом гиперлипопротеинемии, которые ежедневно принимали 1800 мг липостабила форте в течение 3—4 нед. У 2 больных был I тип сахарного диабета, у остальных — II тип. Одна треть пациентов в прошлом время от времени принимали липидопонижающие средства, что давало переменный успех. Изучение состояния липидного обмена, включающее определение содержания общего ХС, ТГ и фракций липопротеинов с помощью электрофореза на ацетате целлюлозы, проводилось перед госпитализацией (контроль за соблюдением диеты не был строгим), после госпитализации и через 3 нед после окончания терапии липостабилем форте. Уровень общего ХС снизился с 7,3 до 7,1 ммоль/л (диета) и до 6,0 ммоль/л (липостабил форте+диета), содержание ТГ — с 8,2 до 6,7 и 3,6 ммоль/л соответственно, а соотношение  $\beta$ - и  $\alpha$ -липопротеинов — с 6,1 до 5,0 и 3,8. У 22 пациентов наблюдалось снижение концентрации ТГ на 20 % и более. Уменьшение уровня ХС плазмы не было таким четким, поскольку у этих пациентов была только гиперлипопротеинемия IV типа (Fredrikson), что означает прежде всего повышенное

содержание ТГ и обычно среднеповышенный уровень ХС. Кроме того, электрофорез показал, что уже во время назначения соответствующей диеты (после госпитализации) наблюдалось уменьшение содержания пре- $\beta$ -фракции; этот эффект стал очевиднее после дополнительного назначения ЭФЛ.

Исследование M. Tomasevic и S. Zulic было подобным. Авторы обследовали 30 пациентов с ИЗСД и IV типом гиперлипопротеинемии. Среднее снижение уровня общего ХС составило 11,5 %, ТГ — 38,4 %, пре- $\beta$ -липопротеинов — 16,3 %, увеличение доли  $\alpha$ -липопротеинов в общих липидных фракциях достигло 16,3 %.

Одно из самых первых исследований было проведено H. Warembourg и J. Jaillard в 1968 г. 40 больных сахарным диабетом в возрасте от 27 до 65 лет с диабетическими и сосудистыми осложнениями принимали капсулы липостабила в течение 4—7 нед. В течение первых 4 нед они получали 2 капсулы липостабила 3 раза в день, затем 4 капсулы ежедневно. У 21 пациента из этой группы было аномальное содержание плазменных липидов, у 4 больных был ИЗСД, у 17 — ИНЗСД. При лечении липостабилем у 12 из них уровень общего ХС снизился, концентрация ТГ уменьшилась у 12 из 16 больных гипертриглицеридемией, содержание фракции этерифицированных жирных кислот снизилось у 16 из 21 пациента. Авторы наблюдали улучшение клинических характеристик ретинопатии, почечного гломерулосклероза, сосудистых заболеваний нижних конечностей и коронарной недостаточности.

Были обнаружены три основных вида действия ЭФЛ на состав липидов в мембранах эритроцитов: 1) значительное повышение содержания фосфолипидов ( $p < 0,01$ ), сохраняющееся до 3-го дня после окончания лечения, и соответствующее значительное снижение соотношения ХС/фосфолипиды ( $p < 0,05$  на 3-й день), которое было аномально высоким вначале; 2) статистически незначительные изменения в пропорции фосфолипидных классов после лечения: компонент фосфатидилхолина незначительно возрос, уровень сфингомиелина и фосфатидилэтаноламина незначительно уменьшился; 3) усиление ненасыщенности (линолевая, арахидоновая кислоты), фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина, а также фосфатидилинозитола. Эти изменения хорошо коррелировали со способностью эритроцитов влиять на инсулиновые рецепторы: была определена интернализация снижающей регуляции, вызываемой инсулином. До начала лечения в эритроцитах обычно не обнаруживалась снижающая

регулирующая способность инсулина. На 3-й и 6-й дни исследования она улучшалась прогрессивно ( $p < 0,01$  на 3-й день;  $p < 0,001$  на 6-й день). На 14-й день снижающая регуляция уменьшилась снова, не достигая, однако, низких исходных величин.

В заключение приведем таблицу с перечнем основных нарушений липидного обмена при нелеченном и леченном ЭФЛ сахарном диабете.

Суммируя изложенное выше, можно сказать, что субстанция ЭФЛ, или липостабил, является важным дополни-

тельным фактором в терапии больных диабетом, когда обмен углеводов и липидов нельзя контролировать должным образом с помощью диеты, инсулина или пероральными АП для избежания или по крайней мере сведения к минимуму поздних осложнений, таких, как гангрена и инфаркт миокарда. Переносимость субстанции ЭФЛ очень хорошая; незначительные побочные эффекты, такие, как желудочно-кишечные расстройства, имеют место лишь в отдельных случаях.

Поступила 15.12.93