

ISSN 0375-9660

ПРОБЛЕМЫ

ЭНДОКРИНОЛОГИИ

3
1748838

4

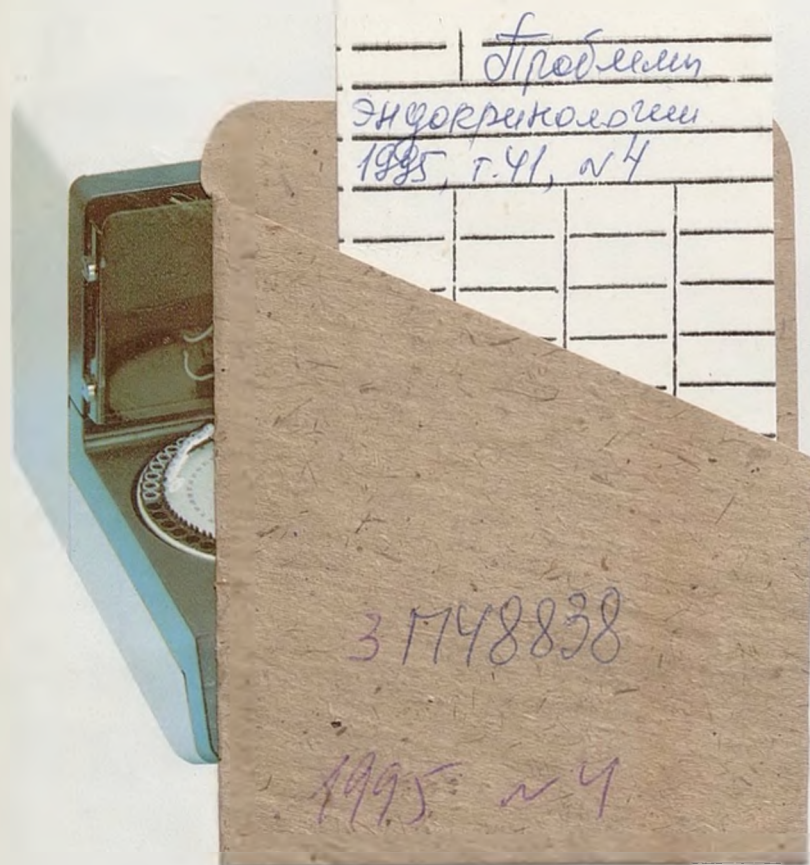
Том 41·1995
МОСКВА
МЕДИЦИНА

АНАЛИЗАТОР ГЛЮКОЗЫ ESAT 6660 — АВТОМАТ

Отделение медицинской техники "АГАТ" НИИ электромеханики (ОМТ "АГАТ" НИИЭМ) совместно с немецкой фирмой "Мединген" производит и поставляет анализатор ESAT—6660 с проточным энзимным датчиком для автоматизированного измерения глюкозы в цельной крови, сыворотке и плазме. Результат анализа выдается в миллимолях на литр.

Анализатор ESAT 6660 работает в биохимическом лабораторном заборе проб крови для анали-

запроем РФ и предлагается клиницистам, так и в стационаре.



ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ:

- **Диапазон измерения**
0,5—45 ммоль/л
- **Пробы**
цельная кровь, сыворотка, плазма
- **Количество пробы на анализ**
20 мкл
- **Производительность**
до 90 проб/час
- **Гарантия энзимной мембраны**
не менее 2000 анализов
- **Погрешность**
менее 1,5 %
- **Нумерация проб**
по порядку, отдельно для текущих и срочных проб
- **Индикация измеренных данных**
цифровая четырехзначная
- **Рабочая температура**
15—35°C
- **Питание от сети**
220 В/50 Гц
- **Потребляемая мощность**
не более 40 Вт
- **Габаритные размеры**
400 x 590 x 340 мм
- **Масса**
около 15 кг

ПРЕИМУЩЕСТВА АНАЛИЗАТОРА:

- высокая точность анализов и высокая производительность, которая обеспечивает плановые анализы биохимических лабораторий и позволяет дополнительно проводить работы на коммерческой основе;
- результаты анализов проб выводятся на дисплей и одновременно распечатываются на принтере;
- минимальные затраты по обслуживанию: измерение текущей серии проб полностью автоматизировано;
- рациональная организация труда: прибор имеет два диска для проб, каждый по 45 позиций загрузаемости (40—текущие пробы, 4—стандартные, 1—срочная), при автоматическом анализе проб одного диска второй диск может загружаться пробами;
- простота приготовления пробы: кровь берется с помощью капиллярной пипетки в объеме 20 мкл и смешивается с 1 мл буферного раствора в реакционном сосуде емкостью 1,5 мл;
- простота установки и смены энзимной мембраны;
- звуковая сигнализация оперативно указывает на ошибки или неисправности, возникшие в процессе измерения, которые одновременно отображаются на дисплее;
- прибор компактен, прост и надежен в эксплуатации, не требует длительного обучения персонала.

Анализатор ESAT 6660 комплектуется расходными материалами: мембранами, стандартным и буферным растворами.

Цена анализаторов глюкозы ESAT 6660 составляет 7000, 13500, 18000 немецких марок в зависимости от исполнения (конструкция, дизайн), что в несколько раз дешевле аналогичных приборов других фирм. Оплата в рублях по текущему курсу.

ОМТ "АГАТ" обеспечивает гарантийное (1 год) и послегарантийное сервисное обслуживание поставляемых приборов и оперативную поставку расходных материалов и запчастей.

Контактные телефоны: (095) 560 33 28, 560 33 53

Факс: (09631) 5-26-88

Адрес: 143500, г. Истра-2 Московской обл., ОМТ "АГАТ" НИИЭМ

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Том 41

июль—август

№ 4

Двухмесячный научно-практический журнал. Основан в 1955 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
БАБИЧЕВ В. Н.
БЕЛКИН А. И.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПОТЕМКИН В. В.
СТАРКОВА Н. Т.



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
АКМАЕВ И. Г. (Москва)
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)
ГОЛЬБЕР Л. М. (Москва)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
ЗЕЛИНСКИЙ Б. А. (Винница)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ЛЕВИТ И. Д. (Челябинск)
НАТАРОВ В. В. (Харьков)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)



Клиническая эндокринология

Clinical Endocrinology

Мерсиянова И. В., Князев Ю. А., Бурденко М. В., Себко Т. В., Евграфов О. В. Ассоциация инсулинзависимого сахарного диабета и аллелей локуса HLA-DQA1	3
Осокина И. В., Шербачева Л. Н., Лебедев Н. Б., Яздовский В. В., Дедов И. И. Иммуногенетические особенности инсулинзависимого сахарного диабета в младшем детском возрасте	5
Кудрякова С. В., Сунцов Ю. И., Рыжкова С. Г. Распространенность осложнений сахарного диабета по данным регистра	8
Терещенко И. В., Шевчук В. В. Оценка метаболических и гормональных сдвигов у больных в группах риска по сахарному диабету	11
Кравец Е. Б., Бирюлина Е. А., Миронова З. Г. Функциональное состояние гепатобилиарной системы у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом	15
Шшишко И. И., Древалъ А. В., Андрианова К. В. Готовые смеси препаратов человеческого инсулина в практике лечения сахарного диабета	17
Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Самойлова Е. Б., Коваленко И. Г. Применение метода биоэлектрического импеданса для оценки состава тела у людей с нормальной или избыточной массой тела	19
Зелинский Б. А., Сокур С. А. Патопфизиология микроциркуляторного русла при ожирении	21
Заметки из практики	24
В помощь практическому врачу	27
Принципы и методы самоконтроля при эндокринных заболеваниях	34
Экспериментальная эндокринология	
Науменко Е. В., Амикишиева А. В., Серова Л. И. Роль ГАМК-А- и ГАМК-В-рецепторов головного мозга в механизме обратной отрицательной связи гипоталамо-гипофизарно-семенниковой системы	36
Чурсина Я. Ю., Худавердян Д. Н. Влияние паратиреоидина на сопротивление мозговых сосудов	38
Бутнев В. Ю., Гончаров Н. П. Взаимосвязь функциональной активности надпочечников и гонад у обезьян в период пубертации	41
Обзоры	43

Mersiyanova, I. V., Knyazev, Yu. A., Burdenko, M. V., Sebko, T. V., Yevgrafov, O. V. Associations between insulin-dependent diabetes mellitus and HLA-DQA1 alleles	3
Osokina, I. V., Scherbacheva, L. N., Lebedev, N. B., Yazdovsky, V. V., Dedov, I. I. Immunogenetic characteristics of insulin-dependent diabetes mellitus in young children	5
Kudryakova, S. V., Suntsov, Yu. I., Ryzhkova, S. G. Incidence of diabetes mellitus complications as indicated by the register	8
Tereschenko, I. V., Shevchuk, V. V. Assessment of metabolic and hormonal shifts in patients at risk of diabetes mellitus	11
Kravets, Ye. B., Biryulina, Ye. A., Mironova, Z. G. Hepatobiliary function in children with insulin-dependent diabetes mellitus	15
Shishko, P. I., Dreval, A. V., Andrianova, K. V. Ready-made human insulin pools for the treatment of diabetes mellitus	17
Bershtein, L. M., Tsyrlina, Ye. V., Samoilova, Ye. B., Kovalenko, I. G. Assessment of body composition in normal-weighting and obese subjects by the bioelectrical impedance method	19
Zelinsky, B. A., Sokur, S. A. Pathophysiology of the microcirculatory bed in obesity	21
Clinical Notes	24
Guidelines for the Practitioner	27
Principles and Methods of Autocontrol in Endocrine Diseases	34
Experimental Endocrinology	
Naumenko, Ye. V., Amikishiyeva, A. V., Serova, L. I. Role of GABA-A and GABA-B receptors of the brain in the hypothalamo-pituitary-testicular regulation by the negative feedback mechanism	36
Chursina, Yu. Ya., Khudaverdyan, D. N. Parathyroidin effect on cerebrovascular resistance	38
Butnev, V. Yu., Goncharov, N. P. Relationship between functional activity of the adrenals and gonads in monkeys during puberty	41
Review of Literature	43

Спонсоры:

**Boehringer
Ingelheim**

**Берингер
Ингельхайм**
ELY LILLY
**«ЭЛИ ЛИЛЛИ»
(США)**

 Редактор Л. П. Поленова
 Технический редактор Л. В. Знакина

 Художественный редактор Н. И. Корнуова
 Корректор А. Д. Абрамова

 Оператор компьютерной
 верстки В. Е. Хамков

 Сдано в набор 06.05.95. Подписано в печать 13.06.95. Формат 60×88%. Печать офсетная.
 Усл. печ. л. 5,88. Усл. кр. отт. 7,84. Уч. изд. л. 7,75. Тираж 1188. Заказ 536

 Ордена Трудового Красного Знамени
 издательство «Медицина», Москва, 101000, Петровперицкий пер. 6/8
 Оригинал-макет изготовлен в компании ЭЛЕКТРОНИНФОРМ, тел. 120-80-82
 Отпечатано в Подольской типографии ЧПК
 142110, г. Подольск, ул. Кирова, 25

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-055.5/7-07

И. В. Мерсиянова, Ю. А. Князев, М. В. Бурденко, Т. В. Себко, О. В. Евграфов

АССОЦИАЦИЯ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И АЛЛЕЛЕЙ ЛОКУСА HLA-DQA1

Медико-генетический научный центр (дир. — член-корр. РАМН В. И. Иванов) РАМН, Российский государственный медицинский университет, Москва

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) является мультифакториальным заболеванием с выраженной генетической предрасположенностью, которая определяется генами II класса главного комплекса гистосовместимости (HLA). В популяциях белой расы была показана сильная ассоциация ИЗСД с HLA DR3 и DR4-антигенами [2]. При этом для гетерозигот DR3/DR4 отмечался значительно более высокий риск развития заболевания, чем для гомозигот DR3/DR3 или DR4/DR4 [5], что свидетельствовало в пользу существования двух генов, ответственных за предрасположенность к диабету и действующих синергично. Это не могли быть собственно гены локуса HLA DR, поскольку продукты генов, определяющих серологические фенотипы DR3 и DR4, не образуют между собой гибридных молекул.

Новое поколение молекулярно-генетических методов, связанных с появлением методики полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволило на уровне ДНК исследовать полиморфизм генов гистосовместимости [7]. Было показано неравновесие по сцеплению между аллелями близко расположенных локусов HLA, в частности DR и DQ [11]. Гены HLA DQ оказались единственным генетическим маркером, для определенных аллелей которого была не только доказана сильная ассоциация с ИЗСД в большинстве изученных популяций, но и обнаружена корреляция между частотой данных аллелей в популяции и заболеваемостью в ней диабетом [6].

Сравнение нуклеотидных последовательностей генов HLA DQA1 и DQB1 у больных ИЗСД и здоровых индивидуумов [9, 13], а также исследования на животных моделях [1] показали, что с ИЗСД ассоциируют аллели этих генов, кодирующих замену аспарагиновой кислоты в положении 57 DQB-цепи (DQB1 не-Asp57 аллели) и аргинин в положении 52 DQα-цепи (DQA1 Arg52 аллели). Присутствие у индивидуума обоих этих предрасполагающих аллелей приводит к образованию у него “диабетогенных” гетеродимеров (DQα Arg52/DQB не-Asp57), причем у гетерозигот такие гетеродимеры могут формироваться из продуктов DQA1- и DQB1-генов, находящихся в разных (гомологичных) хромосомах [12]. Не исключено, что гомозиготность по наиболее “опасным” с точки зрения развития ИЗСД аллелям может с большей вероятностью приводить к заболеванию или индуцировать заболевание в более ранний период или в более тяжелой форме.

Некоторые из существующих в настоящее время гипотез, касающихся генетической предрасположенности к ИЗСД, не вполне убедительны, и накопленные новые экспериментальные данные в ряде случаев с ними не согласуются. Например, не всегда имеются убедительные свидетельства того, что все Arg52 аллели гена DQA1 в равной степени ответственны за увеличение риска развития диабета. Остается открытым и не до конца ясным вопрос, достаточно ли для предрасположенности к заболеванию присутствия в геноме одного “диабетогенного” аллеля. Появились данные о том, что, возможно, большую роль играют “защитные” аллели, отрицательно ассоциирующие с заболеванием [3, 8]. Для выяснения этих вопросов мы использовали как традиционное сравнение частот аллелей в выборках больных ИЗСД и здоровых доноров, так и некоторые данные семейного анализа.

В настоящей работе ставились следующие основные задачи:

- сравнить частоты аллелей гена HLA DQA1 у больных и здоровых и выявить аллели, положительно и отрицательно ассоциирующие с диабетом;
- проверить, достаточно ли для предрасположенности к ИЗСД наличия одного ассоциирующего с заболеванием аллеля;
- проверить гипотезу о том, что в DQα-цепи за предрасположенность к диабету ответственен Arg52.

Материалы и методы

Были обследованы и генотипированы 51 больной ИЗСД, а в 31 семье — также родственники больного (54 человека). В контрольную группу вошли 57 здоровых доноров.

Для получения ДНК использовали венозную кровь, которую брали с консервантом следующего состава: 0,48% лимонной кислоты, 1,32% цитрата натрия, 1,47% глюкозы.

ДНК из крови выделяли методом фенол-хлороформной экстракции, предложенным В. Lindblom и G. Holmud [10].

Разделение аллелей гена HLA DQA1 проводили путем амплификации *in vitro* вариабельного 2 экзона этого гена с последующей обработкой амплификата рестриктазами HaeIII, RsaI, FokI и DdeI и дополнительно определяли делецию трех нуклеотидов, присутствующую в аллелях *0201, *0401, *0501, *0601. Данный метод полимеразной цепной реакции — полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР — ПДРФ) позволяет без применения олигонуклеотидных зондов, процедуры мечения и гибридизации определять 7 различных аллельных состояний гена DQA1 из 8 известных (не разделяя аллели *0101 и *0102). Для амплификации использовали следующие праймеры:

5' = GCCTCTACGGTGTAAACITG

5' = ATTGGTAGCAGCGGTAGAGTT.

Таблица 1

Частоты аллелей гена HLA DQA1 у здоровых доноров, у больных ИЗСД и членов их семей

Аллели DQA1	Количество хромосом с данным аллелем					
	здоровые (n = 114)		больные (n = 102)		члены семей (n = 84)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
*0101/*0102	34	29,8	20	19,6	24	28,6
*0103	9	7,9	2	2,0	7	8,3
*0201	21	18,4	2	2,0	5	6,0
*0301	14	12,3	43	42,2	22	26,2
*0401	4	3,5	5	4,9	6	7,1
*0501	31	27,2	30	29,4	20	23,8
*0601	1	0,9	0	0	0	0

Для проведения ПЦР применяли программируемый термощиклер РНС-2 фирмы "Techne". ПЦР с использованием термостабильной ДНК-полимеразы Biotag производства СП "Биомастер" проводили в буфере следующего состава: 16,6 мМ сульфат аммония; 67,0 мМ трис-НСl pH 8,8; 1,5 мМ хлорид магния; 0,01% твип-20. Амплификационная смесь содержала по 0,5 мкМ каждого олигонуклеотида, 200 мкМ каждого дезоксирибонуклеозидтрифосфата, 2-3 ед. полимеразы Biotag и 0,1-1 мкг геномной ДНК. К смеси добавляли 30-50 мкл вазелинового масла и проводили 28 циклов ПЦР со следующими параметрами: 94°C – 45 с, 50°C – 45 с, 72°C – 60 с.

Результаты ПЦР-ПДРФ оценивали после проведения электрофореза в 8% полиакриламидном геле, с последующим прокрашиванием в растворе бромистого этидия (концентрация 1 мкг/мл); в качестве маркера молекулярной массы использовали ДНК плазмиды pBR322, рестрицированную HaeIII.

Для статистической оценки достоверности различий по частоте встречаемости отдельных аллелей в двух сравниваемых выборках применяли *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

По предлагаемой схеме определения аллелей гена HLA DQA1 были генотипированы 57 неродственных человек, не страдающих ИЗСД, 51 больной ИЗСД, а также члены семей 31 больного сахарным диабетом. Полученные частоты аллелей гена DQA1 представлены в табл.1.

У больных ИЗСД повышена частота аллеля DQA1 *0301 и снижена частота аллеля *0201 по сравнению с контролем ($p_c < 0,001$), а частоты этих аллелей у родственников больных, как и ожидалось, имеют промежуточные значения. Среди аллелей гена HLA DQA1 аргинин в положении 52 кодируют *0301, *0401, *0501 и *0601, из них аллель *0301 кодирует два аргинина подряд – Arg52 и Arg53. Из табл.1 следует, что за предрасположенность к ИЗСД ответствен аллель DQA1 *0301, наиболее отличающийся от остальных в районе аминокислоты 52. В гене HLA DQB1 из не-Asp57 аллелей наиболее отличается от других в области "ключевой" 57 аминокислоты аллель DQB1 *0201. Именно для этих аллелей в европейских популяциях наблюдается неравновесие по сцеплению с DR4 (DQA1 *0301) и DR3 (DQB1*0201).

С целью проверки гипотезы о критическом значении Arg52 для предрасположенности к диабету нами проведен анализ ассоциации заболевания с Arg52 и не-Arg52 аллелями. Результаты этого анализа представлены в табл.2.

В сравниваемых группах наблюдается различие по частоте аллеля DQA1 *0301, но не обнару-

Таблица 2

Частоты Arg52 и не-Arg52 аллелей гена HLA DQA1 у здоровых доноров, у больных ИЗСД и членов их семей

Аллели DQA1	Количество хромосом с данным аллелем					
	здоровые (n = 114)		больные (n = 102)		члены семей (n = 84)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Все не-Arg52	64	56,1	24	23,5	36	42,8
*0201	21	18,4	2	2,0	5	6,0
Другие не-Arg52	43	37,7	22	21,6	31	36,9
Все Arg52	50	43,9	78	76,5	48	57,1
*0301	14	12,3	43	42,2	22	26,2
Другие Arg52	36	31,6	35	34,3	26	31,0

Таблица 3

Частоты встречаемости различных аллелей гена HLA DQA1 среди больных ИЗСД и здоровых лиц

Аллели DQA1	Количество индивидуумов-носителей				p*	RR
	здоровых (n = 57)		больных (n = 51)			
	абс.	%	абс.	%		
*0101/*0102	27	47,4	19	37,2		
*0103	9	15,8	2	3,9	>0,05	0,26
*0201	18	31,6	2	3,9	<0,001	0,11
*0301	13	22,8	40	78,4	<0,001	11,6
*0401	4	7,0	4	7,8		
*0501	29	50,9	26	51,0		
*0601	1	1,7	0	0		

* p_c — с поправкой на число определяемых аллелей гена DQA1.

Таблица 4

Частоты встречаемости Arg52 и не-Arg52 аллелей гена HLA DQA1 среди больных ИЗСД и здоровых лиц

Аллели DQA1	Количество индивидуумов-носителей				p*	RR
	здоровых (n = 57)		больных (n = 51)			
	абс.	%	абс.	%		
Все не-Arg52	54	94,7	23	45,1	<0,001	0,05
*0201	18	31,6	2	3,9	<0,001	0,11
Другие не-Arg52	34	59,6	21	41,2	>0,05	0,48
Все Arg52	39	68,4	50	98,0	<0,001	15,76
*0301	13	22,8	40	78,4	<0,001	11,61
Другие Arg52	32	56,1	30	58,8	>0,05	1,11

живаются различия по частотам других Arg52 аллелей, и, вероятно, отмеченная в ряде работ ассоциация Arg52 аллелей с ИЗСД обусловлена главным образом (или исключительно) ассоциацией заболевания с аллелем DQA1 *0301.

Если допустить, что для предрасположенности к диабету важно наличие лишь одного "диабетогенного" аллеля, то анализ частоты встречаемости индивидуумов-носителей данного аллеля должен выявить более очевидные закономерности (табл.3).

Аналогичный анализ был проведен и для Arg52 и не-Arg52 аллелей гена HLA DQA1. Результаты приведены в табл.4.

Из 51 больного 40 имели аллель *0301, из них лишь 3 (7,5%) были гомозиготны по данному ал-

лелю. В контрольной выборке наблюдалось такое же соотношение гомозигот и гетерозигот по аллелю *0301 (7,7%). Следовательно, можно практически исключить гипотезу о том, что гомозиготы по аллелю *0301 в большей степени подвержены диабету, чем гетерозиготы. Этот факт представляется интересным в свете имеющихся в настоящее время данных, что для стимулирования Т-клеточного ответа достаточно очень небольшого количества гетеродимеров подходящего типа [4].

Выводы

1. У больных диабетом наблюдается повышенная частота аллеля HLA DQA1 *0301 по сравнению со здоровыми людьми и не отмечается увеличения частот других Arg52 аллелей DQA1.

2. Среди пациентов с ИЗСД не наблюдается повышения встречаемости гомозигот по аллелю DQA1 *0301.

3. Присутствие не-Arg52 аллелей и особенно *0201 снижает риск возникновения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acha-Orbea H., McDevitt H. O. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 2435-2439.
2. Barbosa J., Chern M. M., Reinsmoen N. et al. // Tiss. Antigens. — 1979. — Vol. 14. — P. 426-436.
3. Cavan D. A., Jacobs K. H., Penny M. A. et al. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36. — P. 252-257.
4. Demots S., Grey H. M., Sette A. // Science. — 1990. — Vol. 249. — P. 1028-1030.
5. Deshamps I., Lestrade H., Bonaiti C. et al. // Diabetologia. — 1980. — Vol. 19. — P. 189-193.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-053.3-078.33

И. В. Осокина, Л. Н. Щербачева, Н. Б. Лебедев, В. В. Яздовский, И. И. Дедов

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА В МЛАДШЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Институт иммунологии (дир. — член-корр. РАМН Р. М. Хаитов) Минздравмедпрома РФ, Москва, Институт медицинских проблем

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) является полиэтиологическим аутоиммунным заболеванием, существенная роль в развитии которого принадлежит генетической предрасположенности. В последние десятилетия наибольшие успехи в исследовании иммуногенетических механизмов развития ИЗСД получены при изучении связи заболевания с антигенами системы HLA (Human Leucocyte Antigen) [1, 2, 8, 15].

Первые маркеры ИЗСД относились к антигенам класса I. Ими являлись HLA B15 и B8 [9]. Впоследствии была установлена более выраженная по сравнению с классом I ассоциация с антигенами DR-локуса: HLA DR3 и DR4. Генетический анализ показал, что первично с предрасположенностью к ИЗСД связаны аллели класса II, в то время как аллели класса I ассоциированы с ним вторично за счет неравновесного сцепления аллелей HLA B8 с DR3 и HLA B15 с DR4. Было установлено также, что наибольший риск

6. Dorman J. S., LaPorte R. E., Stone R. A., Trucco M. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1990. — Vol. 87. — P. 7370-7374.
7. Erlich H. A., Bugawan T. L. // PCR Technology: Principles and Application for DNA Amplification. — New York, 1989. — P. 193-207.
8. Erlich H. A., Zeider A., Chang J. et al. // Nat. Genet. — 1993. — Vol. 3. — P. 358-364.
9. Khalil I., D'Auriol L., Gobet M. et al. // J. clin. Invest. — 1990. — Vol. 85. — P. 1315-1319.
10. Lindblom B., Holmud G. // Gene Anal. Techn. — 1988. — Vol. 5. — P. 97-101.
11. Morel C., Zwahlen F., Jeannot M. et al. // Hum. Immunol. — 1990. — Vol. 29. — P. 64-77.
12. Nepom B. S., Schwartz D., Palmer J. P., Nepom G. T. // Diabetes. — 1987. — Vol. 36. — P. 114-117.
13. Todd J. A., Bell J. I., McDevitt H. O. // Nature. — 1987. — Vol. 329. — P. 559-563.

Получено 01.11.94

I. V. Mersyanova, Yu. A. Knyazev, M. V. Burdenko, T. V. Sebko, O. V. Yevgrafov — ASSOCIATIONS BETWEEN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND HLA-DQA1 ALLELES

Summary. The incidence of HLA-DQA1 alleles was assessed in patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), their relatives, and healthy controls using HLA-DQA1 genotyping by digestion of PCR amplified DNA with allele-specific restriction enzymes. A significant increase in the incidence of HLA-DQA1*0301 allele was observed in diabetics although the ratio of DQA1*0301 homozygotes to heterozygotes was similar in the patients and controls. The presence of one DQA1*0301 allele in the genome appeared to be sufficient for susceptibility to IDDM. Comparison of the incidence of other DQA1 "Arg52" alleles in diabetics and healthy controls revealed no differences between the groups. The incidence of DQA1 "non-Arg52" alleles (specifically, DQA1*0201) was reduced in diabetics as compared to normal controls. The presence of these alleles may be considered as the "protective" factor.

развития ИЗСД имеется у гетерозигот HLA DR3/DR4 по сравнению с гомозиготами [12].

Большой прогресс в изучении генетической предрасположенности к ИЗСД в последние годы связан с использованием методов молекулярной биологии для анализа полиморфизма аллелей II класса HLA. Методами ДНК-типирования показано, что предрасположенность к ИЗСД связана с локусом HLA DQ. Положительно ассоциированные с ИЗСД гаплотипы имеют в позиции 57 HLA DQ β-цепи аланин, валин или серин, в то время как аспарагиновая кислота присутствует в гаплотипах, связанных с невосприимчивостью к болезни [3, 5, 6]. Однако имеются данные, противоречащие гипотезе о том, что аминокислотный состав в позиции 57 HLA DQ β-цепи является безусловным маркером предрасположенности или устойчивости к ИЗСД [10].

У больных ИЗСД обнаружено снижение частоты встречаемости антигена HLA DR2. Этот анти-

ген, а точнее его субвариант DPw15 (сцепленный DQw6), является основным HLA-маркером резистентности к болезни. Другими маркерами резистентности являются DR5 и DRw6, сцепленные с определенными DQ-антигенами. В случае отрицательной ассоциации первично-ассоциированными с ИЗСД также являются антигены HLA DQ-локуса [13].

Необходимо отметить, что значительные достижения в изучении иммуногенетики ИЗСД получены преимущественно при исследованиях у взрослых больных. Менее детально изучены иммуногенетические аспекты ИЗСД у детей, особенно первых лет жизни. В немногочисленных работах, посвященных исследованию данной проблемы, отмечается высокая частота встречаемости антигенов DR3, DR4, особенно DR3/DR4 у больных первых лет жизни [4, 7, 11, 14], положительная ассоциация между не-ASP DQ-гаплотипом и наличием диабета [11]. Протективный эффект характерен, как и у взрослых, для HLA DR2, DR5 [7]. В литературе нам не встретилось работ, посвященных изучению взаимосвязи антигенов системы HLA и развития ИЗСД в младшем детском возрасте в русской популяции.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей распределения HLA-антигенов у детей младшего возраста, больных ИЗСД, выявление маркеров развития диабета в первые годы жизни больных и возможной иммуногенетической гетерогенности.

Материалы и методы

Определение HLA-антигенов проводилось у 100 больных ИЗСД (50 девочек и 50 мальчиков). На 1-м году жизни ИЗСД развился у 10 детей, в возрасте от 1-3 лет — у 54, 3-6,5 лет — у 36. Средний возраст обследованных составил $5,9 \pm 2,3$ года, возраст к началу заболевания — $2,7 \pm 1,1$ года. Для определения HLA-антигенов использовались сыворотки из коллекции Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови Минздравмедпрома РФ с включением коммерческих сывороток фирм "Boehringer" и "Pel-Freez", а также сывороток из коллекции XI Международного воркшоп по гистосовместимости. В анализе учитывали 59 HLA-антигенов I и II классов: A-, B-, DR-, DQ-локусов. Для типирования по антигенам A- и B-локусов использовали полную суспензию лимфоцитов, по антигенам DR- и DQ-локусов — обогащенную суспензию В-лимфоцитов, полученную методом, основанным на элиминации Е-розеткообразующих клеток с использованием эритроцитов барана, обработанных нейраминидазой. HLA-фенотип устанавливался в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте (антигены II класса — в удлинненном тесте). Контролем нормального распределения HLA-антигенов служили результаты типирования 150 здоровых доноров крови, не состоящих в кровном родстве.

Результаты и их обсуждение

При сравнении частот HLA-антигенов у больных раннего возраста и в здоровой популяции выявлено достоверное повышение частот следующих антигенов: A25 (16% против 17,3% в контроле; $p = 0,04$), B8 (36% против 13,3%; $p = 4,4 \cdot 10^{-5}$), B16 (19% против 8,7%; $p = 0,02$), B39 (11% против 2,9%; $p = 0,04$), DR3 (58% против 22%; $p = 1,1 \cdot 10^{-8}$), DR4 (64% против 18%; $p = 1,3 \cdot 10^{-13}$), DRw52 (81% против 58,7%; $p = 0,0002$), DRw53 (65% против 46,7%; $p = 0,05$), DQw2 (51% против 32,7%; $p = 0,006$), DQw3 (82% против 41,3%; $p = 5,8 \cdot 10^{-7}$).

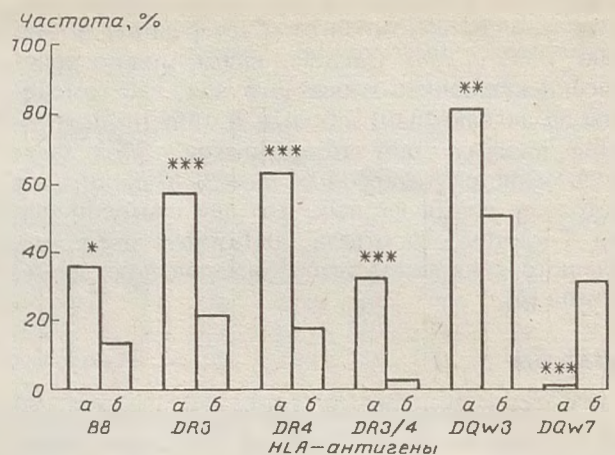


Рис. 1. HLA-маркеры ИЗСД в младшем детском возрасте. а — больные, б — популяция. Одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,0001$, три — $p < 0,00001$.

С меньшей частотой в группе больных ИЗСД встречались HLA B7 (11% против 21,3%; $p = 0,05$), DR2 (14% против 24,7%; $p = 0,05$), DR5 (7% против 22%; $p = 0,01$) и DQw7 (1% против 32%; $p = 1,8 \cdot 10^{-11}$).

Высокая степень достоверности различий в частоте встречаемости HLA-антигенов у больных детей и в популяции, выдержавшая поправку на число исследованных антигенов (p_{cor}), установлена для антигенов B8 ($p_{\text{cor}} = 2,6 \cdot 10^{-3}$), DR3 ($p_{\text{cor}} = 6,3 \cdot 10^{-7}$), DR4 ($p_{\text{cor}} = 7,8 \cdot 10^{-12}$), DR3/DR4 ($p_{\text{cor}} = 1,6 \cdot 10^{-9}$), DQw3 ($p_{\text{cor}} = 3,4 \cdot 10^{-5}$). Эти антигены являются маркерами высокого риска развития ИЗСД в раннем детском возрасте, а DQw7 ($p_{\text{cor}} = 1,1 \cdot 10^{-8}$) — маркером резистентности (рис. 1).

Следует отметить, что полученные маркеры характерны и для детей с более поздним началом диабета, но степень ассоциации с ИЗСД у больных первых лет жизни значительно выше. Это указывает на то, что в более раннем возрасте генетические факторы предрасположенности выступают более рельефно.

Выраженность ассоциации HLA-антигенов с заболеванием определялась по значению относительного риска (RR — Relative Risk), величина которого показывает, во сколько раз больше риск развития болезни при наличии конкретного антигена, чем при его отсутствии. Наиболее выраженная положительная ассоциация обнаружена для гетерозигот DR3/DR4 (RR = 18,0; $p = 2,7 \cdot 10^{-11}$). Наибольшая отрицательная ассоциация с ИЗСД выявлена для антигена DQw7 (RR = 0,02; $p = 1,8 \cdot 10^{-11}$).

Для определения первичности ассоциации HLA-антигенов с заболеванием использовали показатели этиологической (EF) и превентивной (PF) фракций. В результате анализа выявлено, что первично с ИЗСД связан DQw3 (EF = 0,63), а не DR3/DR4 (EF = 0,31). Наибольшие значения превентивной фракции (PF = 0,31) получены для антигена DQw7. Полученные значения этиологической фракции для маркеров предрасположенности и превентивной фракции для маркеров резистентности указывают на первичность связи аллелей DQ-локуса с ИЗСД по сравнению с DR-

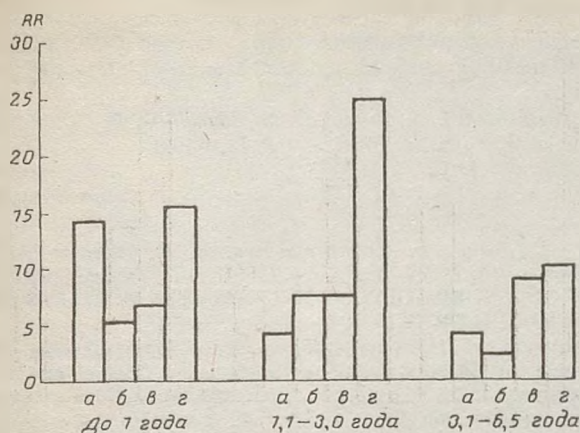


Рис. 2. HLA-ассоциации в зависимости от возраста начала ИЗСД у детей.

а - B12; б - DR3; в - DR4; г - DR3/DR4.

локусом, что согласуется с данными молекулярно-биологических исследований [13].

Обследованные больные представляли собой гетерогенную группу в зависимости от пола, возраста начала диабета, характера манифестации заболевания, наследственной отягощенности, тяжести течения, наличия диабетических осложнений. Нами был проведен дополнительный генетический анализ с учетом различий по данным признакам.

Известна роль наследственной предрасположенности в развитии ИЗСД. Проведено сравнение частот HLA-антигенов в 2 группах больных: с наличием у родственников I и II степени родства сахарного диабета и без наследственной отягощенности. В первой группе чаще встречались следующие HLA-антигены: B8, DR3, DR3/DR4, DRw52. Однако различия были статистически недостоверны.

В этиологии ИЗСД большое значение придается вирусной инфекции. При сравнении распределения HLA-антигенов в группе детей, у которых развитию ИЗСД предшествовали вирусные заболевания, с больными, у которых не прослеживалась связь диабета с вирусной инфекцией, достоверные различия частот были найдены для HLA B7 (3,8% против 19,1%; $p < 0,05$) и DRw52 (88,7% против 72,3%; $p < 0,05$). У обследованных детей манифестации диабета чаще всего предшествовали краснуха и ветряная оспа. У перенесших краснуху отмечалась сильная положительная ассоциация с HLA B13 (33,3% против 4,5%; $RR = 10,5$; $EF = 0,3$; $p < 0,01$) и отрицательная - с DQw3 (58,3% против 85,2; $RR = 0,24$; $PF = 0,65$; $p < 0,05$). У детей, перенесших ветряную оспу, достоверно чаще, чем в контроле, встречались антигены DQ1 (70% против 43,8% $RR = 3,0$; $EF = 0,33$; $p < 0,05$), DR1 (45% против 21,3%; $RR = 3,0$; $EF = 0,3$; $p < 0,05$), и B35 (45% против 17,5%; $RR = 3,86$; $EF = 0,33$; $p < 0,05$).

Проведен анализ возможных различий в частоте HLA-антигенов у больных ИЗСД младшего возраста в зависимости от половой принадлежности. У девочек с большей частотой встречался антиген HLA DR4 (74% против 54%; $p < 0,05$).

Известны особенности клинического течения ИЗСД у детей в зависимости от возраста в момент начала заболевания. Чем моложе ребенок, тем острее манифестация, тем чаще отмечаются кетоацидоз и кома при диагнозе, тяжелее течение диабета, меньше частота и продолжительность фазы ремиссии. Нами проведено сравнение частот HLA-антигенов в различных возрастных группах: с началом заболевания на 1-м году жизни, от 1 года до 3 лет и от 3 до 6 лет. Результаты показали, что в первой группе достоверно чаще встречался антиген B12 (40% против 4,4%; $p = 0,003$). У больных с началом ИЗСД от 1 года до 3 лет наиболее выраженная ассоциация установлена с HLA DR3 (68,5%; $RR = 7,7$; $p = 2,9 \cdot 10^{-9}$) и DR3/DR4 (40,7%; $RR = 25,1$; $p = 3,1 \cdot 10^{-11}$) (рис. 2). В целом у детей с дебютом диабета до 3 лет также чаще встречались DR3 (67,2% против 47%; $p < 0,05$) и DR3/DR4 (31,9% против 22,2%; $p = 0,02$).

Анализ распределения HLA-антигенов у детей с быстрым и медленным развитием диабета не выявил достоверных различий.

Среди обследованных больных ИЗСД младшего возраста отмечалась высокая частота (21%) аллергических заболеваний: пищевой и лекарственной аллергии, нейродермита, бронхиальной астмы. Сравнение частот HLA-антигенов у детей с наличием и отсутствием аллергических заболеваний показало, что в первой группе достоверно чаще встречались гетерозиготы DR3/DR4.

Проведенное исследование позволило выявить HLA-маркеры предрасположенности к ИЗСД, которые могут быть перспективны для изучения генетически контролируемых механизмов развития ИЗСД, служить критерием прогноза развития заболевания, указывать на возможные варианты течения диабета в младшем детском возрасте. Доказана иммуногенетическая гетерогенность ИЗСД у детей первых лет жизни.

Выводы

1. HLA-маркерами предрасположенности к развитию ИЗСД в младшем детском возрасте в русской популяции являются антигены DQw3, DR3/DR4, DR4, DR3, B8, а маркером резистентности - DQw7.

2. Выявлена иммуногенетическая гетерогенность ИЗСД, связанная с возрастом манифестации диабета, предшествующей вирусной инфекцией, тяжестью течения заболевания, наличием сопутствующих аллергических заболеваний.

3. Дополнительным маркером ИЗСД у детей 1-го года жизни является антиген B12; при манифестации диабета в возрасте от 1 года до 3 лет наиболее часто встречаются HLA DR3 и DR3/DR4.

4. HLA DR3/DR4 является предвестником тяжелого течения диабета и предрасположенности к аллергическим заболеваниям, B13 указывает на этиологическую связь диабета с краснухой, а DQ1, DR1 и B35 - на связь с вирусом ветряной оспы.

1. Алексеев Л. П., Хаимова И. М., Яздовский В. В. // Вестн. АМН СССР. — 1988. — № 5. — С. 30-38.
2. Яздовский В. В. Система HLA // Гематол. и трансфузиол. — 1991. — № 7. — С. 30-35.
3. Barbosa J., Rich S. S. // Immunogenetics of Endocrine Disorders / Eds N. R. Farid, A. R. Liss. — New York, 1988. — P. 163-202.
4. Fichna P., Rewers M., Sikora J. et al. // Diabetes in the Young: Abstracts Issue 18-th Annual Meeting ISGF. 1992. — P. 36.
5. Karjalainen I., Salmela P., Ilonen I. et al. // New Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320. — P. 881-886.
6. Khalil I., d'Auriol L., Gobet M. et al. // J. clin. Invest. — 1990. — Vol. 85. — P. 1315-1319.
7. Matsunaga M., Seki K., Mineta T., Todd J. A. // J. exp. Med. — 1990. — Vol. 171. — P. 577.
8. Morel P. A., Dorman J. S., Todd J. A. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1988. — Vol. 85. — P. 8111-8115.
9. Nerup J., Platz P., Andersen O. O. et al. // Lancet. — 1974. — Vol. 2. — P. 864-866.
10. Soffiati I., Tosu G., Lavarise G. et al. // Diabetes in the Young: Abstract Issue of the 17-th Annual Meeting of ISGD. — 1992. — P. 38.
11. Tiwari J. L., Terasaki P. I. HLA and Disease Associations. — New York; Berlin, 1985.
12. Todd J. A., Mijovic C., Fletcher J. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 338. — P. 587.
13. Todd J. A. // Immunol. Today. — 1990. — Vol. 11, N 4. — P. 122-129.
14. Type I diabetes in Italian children under three years old. Italian collaborative multicenter study // Diabetes in the Young: Abstract Issue of the 18-th Annual Meeting of ISGD. 1992. — P. 11.
15. Wagenknecht L. E., Roseman I. M., Herman W. H. // Amer. J. Epidemiol. — 1991. — Vol. 133. — P. 1024-1031.

Поступила 20.12.94

I. V. Osokina, L. N. Scherbacheva, N. B. Lebedev, V. V. Yazdovsky, I. I. Dedov - IMMUNOGENETIC CHARACTERISTICS OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS IN YOUNG CHILDREN

Summary. HLA phenotype was determined in 100 children (50 girls and 50 boys) with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) aged 5.9 ± 2.3 years, on an average, the mean age by the disease manifestation 2.7 ± 1.1 . Fifty-nine antigens belonging to classes I and II were analyzed. HLA markers of predisposition to IDDM in early childhood were revealed: DQw3 ($P_{\text{cor}} = 3.4 \cdot 10^{-5}$), DR3/DR4 ($P_{\text{cor}} = 1.6 \cdot 10^{-9}$), DR4 ($P_{\text{cor}} = 7.8 \cdot 10^{-12}$), DR3 ($P_{\text{cor}} = 6.3 \cdot 10^{-7}$), B8 ($P_{\text{cor}} = 2.6 \cdot 10^{-7}$), and the resistance marker DQw7 ($P_{\text{cor}} = 1.1 \cdot 10^{-9}$). HLA markers of predisposition to IDDM may hold promise for the study of genetically regulated mechanisms of IDDM development, serve the criteria for the prediction of disease course, and indicate the possible variants of diabetes in early childhood. Immunogenetic heterogeneity of IDDM in young children has been proved. In girls the DR4 antigen is more incident. B12 antigen is the key marker of IDDM in infants aged under 1. If diabetes manifests before the age of 3, the most frequent antigens are DR3 and DR3/4. DR3/4 is the precursor of grave course of diabetes and predisposition to allergic diseases. B13 indicates an etiologic relationship of diabetes with rubella. DQ1, DR1, and B35 point to relationships with varicella.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-036.2-07:313.13

С. В. Кудрякова, Ю. И. Сунцов, С. Г. Рыжкова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА

Лаборатория эпидемиологии сахарного диабета (руководитель — канд. мед. наук Ю. И. Сунцов)
Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования показали, что смертность среди больных сахарным диабетом (СД) в 2-7 раз выше таковой среди лиц без нарушений углеводного обмена [1, 8, 19]. Высокие показатели смертности среди больных СД объясняются развитием осложнений диабета. Так, 50-75% случаев смерти больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) связано с наличием макроангиопатий и в первую очередь с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 19]. В то же время ведущей причиной смерти больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) является хроническая почечная недостаточность как следствие диабетической нефропатии [1, 8].

Известно также, что наличие осложнений СД приводит к быстрой и стойкой утрате трудоспособности больных. У 30% больных ИЗСД и 10-15% больных ИНСД полная потеря зрения связана с диабетической ретинопатией [1]. Примерно у 5% больных СД имеется хроническое поражение стоп ног. Более половины ампутаций нижних конечностей (не связанных с травмой) производится у больных СД [1, 6].

С учетом вышесказанного разработка и активное внедрение современных методов профилак-

тики осложнений СД приобретают первостепенное значение. Однако успешное решение этих задач возможно только при четком представлении о реальной эпидемиологической ситуации в отношении СД и его осложнений.

Цель настоящего исследования — изучить по данным регистра распространенность осложнений среди больных СД в зависимости от типа диабета, его длительности, пола и возраста больных.

Материалы и методы

Регистр СД был сформирован в Ленинском районе Москвы. За основу были взяты все зафиксированные на момент создания регистра случаи СД среди взрослого населения района. На каждого больного была заведена регистрационная карта, в которую вносили фамилию, имя, отчество, адрес, дату рождения, пол больного, год установления диагноза, тип диабета, наличие СД у кровных родственников, антропометрические данные, АД, средние показатели гликемии и глюкозурии за 1 мес, вид терапии СД, наличие осложнений СД, карта заполнялась эндокринологами районных поликлиник. Наличие осложнений СД подтверждалось результатами обследования больных в поликлинике и/или стационаре по месту жительства. Полученные данные вводились в компьютер.

На первом этапе формирования регистра были зарегистрированы все случаи СД в избранном районе за период до 1

Таблица 1
Распространенность (в %) осложнений диабета среди больных
ИЗСД и ИНСД

Осложнение	Больные ИЗСД	Больные ИНСД	p
Ретинопатия	38,0 (30)	10,7 (149)	<0,0001
Нефропатия	16,5 (13)	3,1 (44)	<0,0001
Полинейропатия	31,6 (25)	18,2 (254)	<0,01
Триопатия (ретино-, нефро-, полинейропатия)	10,1 (8)	0,7 (10)	<0,0001
Ретинопатия + нефропатия	15,2 (12)	1,0 (14)	<0,0001
Ретинопатия + полинейропатия	22,8 (18)	3,7 (52)	<0,0001
Макроангиопатия нижних конечностей	5,1 (4)	7,4 (103)	>0,05
ИБС	10,1 (8)	50,2 (702)	<0,0001
Инфаркт миокарда	5,1 (4)	17,7 (247)	<0,001
АГ	13,9 (11)	61,9 (866)	<0,0001
Инсульт	2,5 (2)	9,6 (135)	<0,01

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: в скобках — абс. число.

января 1992 г. Затем ежегодно проводилась регистрация новых случаев заболевания СД и смерти больных, отслеживалась естественная миграция больных СД.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием критерия достоверности Фишера.

Результаты и их обсуждение

Согласно данным регистра на 1 января 1994 г., в Ленинском районе Москвы насчитывалось 1478 взрослых больных СД, в том числе 79 больных ИЗСД и 1399 больных ИНСД. Средний возраст больных составил $68 \pm 0,1$ года. Причем в группе больных ИЗСД преобладали больные в возрасте до 50 лет, в то время как большинство больных ИНСД приходилось на возрастные группы 60–69 и 70–79 лет.

Анализ распределения больных СД по полу показал, что ИЗСД одинаково часто встречался как у женщин, так и у мужчин. Вместе с тем в группе больных ИНСД женщин было почти в 3 раза больше, чем у мужчин. Такие же данные были получены в некоторых отечественных [2–4] и зарубежных [7, 16, 25] исследованиях.

Осложнения СД были зафиксированы у большинства больных: ретинопатия — у 179 (12%), катаракта — у 512 (35%), нефропатия — у 57 (4%), полинейропатия — у 279 (19%). Однако наиболее часто встречались различные формы макроангиопатий: ИБС и инфаркт миокарда — у 961 (65%) больного, артериальная гипертензия (АГ) и инсульт — у 1014 (69%) больных. Несколько реже — у 107 (7%) больных — встречалась диабетическая макроангиопатия нижних конечностей.

Анализируя распространенность осложнений СД в зависимости от типа диабета, мы обнаружили, что у больных ИЗСД наиболее часто встречались диабетическая ретинопатия, полинейропатия и нефропатия (табл. 1).

По данным литературы, распространенность ретинопатии среди больных ИЗСД составляет 20–70% [12]. В нашем исследовании наличие ретинопатии было зафиксировано у 38% больных ИЗСД. Распространенность ретинопатии, а также нефропатии и полинейропатии среди боль-

ных ИЗСД была достоверно выше, чем среди больных ИНСД (см. табл. 1). Аналогичные результаты были получены в исследованиях [5, 12, 17]. Однако не все авторы отмечают большую распространенность среди больных ИЗСД диабетической полинейропатии [24].

Известно, что ретинопатия у больных СД ассоциируется с наличием нефро- и полинейропатии. Так, по данным регистра Праги, диабетическая триопатия (ретинопатия + нефропатия + полинейропатия) встречалась у 8,2% больных ИЗСД и у 0,7% больных ИНСД. Распространенность сочетания ретинопатии с нефропатией составляла 8% среди больных ИЗСД и 1,5% среди лиц с ИНСД. Показатели распространенности в указанных группах составляли соответственно 10 и 1,6% [21].

Согласно нашим данным, диабетическая триопатия встречалась у 8 (10,1%) больных ИЗСД и лишь у 10 (0,7%) больных ИНСД (см. табл. 1). Распространенность ретинопатии в сочетании с нефропатией или полинейропатией среди больных ИЗСД была несколько выше, чем в других исследованиях [21] и достоверно превышала таковую среди больных ИНСД.

Другая группа осложнений у больных СД связана с поражением крупных сосудов — макроангиопатиями. Среди этих осложнений преобладали ИБС и АГ. Причем распространенность ИБС и АГ среди больных ИНСД была достоверно выше, чем среди больных ИЗСД. Инфаркт миокарда и инсульт как исход ИБС и АГ отмечены у 17,7 и 9,6% больных ИНСД. В то же время среди больных ИЗСД распространенность инфаркта миокарда и инсульта составляла 5,1 и 2,5% и была достоверно ниже, чем среди больных ИНСД (см. табл. 1). Макроангиопатия нижних конечностей встречалась несколько чаще у больных ИНСД, однако достоверных различий с больными ИЗСД не обнаружено.

В результате многочисленных популяционных исследований было установлено, что больные СД страдают чаще ИБС и АГ, чем лица без СД [9, 22]. К сожалению, в этих исследованиях не проводилось разделения диабета на ИЗСД и ИНСД. И лишь недавно появились сообщения об особенностях развития и течения ИБС и АГ у больных ИНСД и ИЗСД. Было показано, что распространенность ИБС, АГ, инфаркта миокарда и инсульта у больных ИНСД в 2–3 раза превышает таковую среди больных ИЗСД [9, 20, 21]. Мы получили аналогичные результаты.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о более высокой распространенности микроангиопатий среди больных ИЗСД по сравнению с больными ИНСД. Это может быть обусловлено генетической предрасположенностью больных ИЗСД к поражению мелких сосудов [14, 21], лабильностью течения этого типа СД и трудностями в достижении нормогликемии [13, 15, 17]. Преобладание макроангиопатий среди осложнений у больных, страдающих ИНСД, можно объяснить следующим: во-первых, больные ИНСД по возрасту были старше больных ИЗСД, во-вторых, среди больных ИНСД было больше лиц с

Распространенность (в %) осложнений среди больных ИЗСД и ИНСД в зависимости от пола

Осложнение	Больные ИЗСД		p	Больные ИНСД		p
	мужчины (n = 38)	женщины (n = 41)		мужчины (n = 399)	женщины (n = 1000)	
Ретинопатия	26,3 (10)	48,8 (10)	0,05	9,3 (37)	11,2 (112)	>0,05
Нефропатия	7,9 (3)	24,4 (10)	0,05	2,0 (8)	3,6 (36)	>0,05
Полинейропатия	26,3 (10)	36,6 (15)	0,05	15,5 (62)	19,2 (192)	>0,05
Макроангиопатия нижних конечностей	5,3 (2)	4,9 (2)	0,05	9,3 (37)	6,6 (66)	<0,05
ИБС	2,6 (1)	14,6 (6)	0,05	45,4 (181)	52,1 (521)	<0,05
Инфаркт миокарда	2,6 (1)	7,3 (3)	0,05	23,1 (92)	15,5 (155)	<0,01
АГ	13,2 (5)	14,6 (6)	0,05	48,4 (193)	67,3 (673)	<0,0001
Инсульт	2,6 (1)	2,4 (1)	0,05	10,5 (42)	9,3 (93)	>0,05

Таблица 3

Распространенность (в %) осложнений СД в зависимости от его длительности

Осложнение	Длительность СД				P I-IV	P II-IV	P III-IV
	1-5 лет (n = 375) — I	6-10 лет (n = 437) — II	11-15 лет (n = 313) — III	16 лет и более (n = 353) — IV			
Ретинопатия	7,5 (28)	9,8 (43)	14,7 (46)	17,6 (62)	<0,0001	<0,01	>0,05
Нефропатия	2,7 (10)	2,3 (10)	5,4 (17)	5,7 (20)	<0,05	<0,05	>0,05
Полинейропатия	8,0 (30)	20,6 (90)	20,1 (63)	27,8 (98)	<0,0001	<0,05	<0,05
Макроангиопатия нижних конечностей	4,0 (15)	6,9 (30)	6,7 (21)	11,6 (41)	<0,001	<0,05	<0,05
ИБС	43,2 (162)	45,8 (200)	49,5 (155)	54,7 (193)	<0,01	<0,05	>0,05
Инфаркт миокарда	13,1 (49)	17,4 (76)	18,2 (57)	19,5 (69)	<0,05	>0,05	>0,05
АГ	56,0 (210)	62,5 (273)	58,5 (183)	59,8 (211)	>0,05	>0,05	>0,05
Инсульт	8,0 (30)	8,7 (38)	9,6 (30)	11,0 (39)	>0,05	>0,05	>0,05

избыточной массой тела. И наконец, нельзя исключить влияние генетических факторов [10, 18].

Распространенность осложнений у больных СД была проанализирована в зависимости от пола и возраста больных. Установлено, что в группе больных ИЗСД распространенность ретинопатии, катаракты, нефропатии была достоверно выше у женщин, чем у мужчин (табл. 2). В то же время у женщин с ИНСД преобладали такие осложнения, как катаракта, ИБС, АГ. У мужчин с ИНСД достоверно чаще, чем у женщин с этим типом СД, встречался инфаркт миокарда. Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных в США [11], Финляндии [23], Чехии [21].

Рассматривая изменения показателей распространенности осложнений в различных возрастных группах больных СД, мы выявили следующее. Среди больных ИЗСД распространенность ретинопатии, полинейропатии достигала максимальных значений (44,4%) в возрастной группе 60-69 лет. В этой же группе были отмечены наиболее высокие показатели распространенности АГ. Распространенность ИБС среди больных ИЗСД была минимальной (7,1%) в возрастной группе 50-50 лет и максимальной (18,8%) — в группе 40-49 лет. Максимальные значения распространенности ангиопатии нижних конечностей были в группе больных 40-49 лет, а нефропатии — в возрастных группах 17-29 и 30-39 лет.

Несколько иными были изменения показателей распространенности осложнений у больных ИНСД. В возрастных группах 60-69 и 70 лет и

старше отмечены максимальные значения распространенности макроангиопатий. При этом у больных в возрасте 70 лет и старше распространенность ИБС достигала 59,8%, инфаркта миокарда — 24,6%, АГ — 64,5%. Что касается микроангиопатий, то максимальные значения распространенности ретинопатии и нефропатии были у больных в возрасте 50-59 лет, а полинейропатии — в возрастной группе 60-69 лет.

Таким образом, при ИЗСД отмечена высокая распространенность макроангиопатий в более молодых возрастных группах, чем среди больных ИНСД. Распространенность микроангиопатий как среди больных ИЗСД, так и среди больных ИНСД увеличивалась с возрастом.

Как известно, существенным моментом в развитии и прогрессировании осложнений СД является его длительность. Значения распространенности осложнений в зависимости от длительности СД представлены в табл. 3. Видно, что по мере увеличения длительности СД повышались и показатели распространенности осложнений. Так, если при длительности СД до 5 лет распространенность ретинопатии была 7,5%, то при длительности диабета более 16 лет она составила уже 17,6% ($p < 0,0001$). В группе больных с длительностью СД более 16 лет обнаружено и достоверное повышение значений распространенности катаракты, нефропатии, полинейропатии, ангиопатии нижних конечностей, ИБС и инфаркта миокарда. Почти в 2 раза увеличилась распространенность инсульта, хотя достоверных различий по сравнению с группой больных с длитель-

ностью СД до 5 лет найдено не было. Распространенность АГ существенно не изменилась. Эти данные согласуются с результатами ряда клинических и эпидемиологических исследований [9, 12, 13, 15-17, 21].

Выводы

1. Установлено, что распространенность микроангиопатий среди больных ИЗСД была достоверно выше, чем среди больных ИНСД. При этом у женщин с ИЗСД показатели распространенности ретинопатии и нефропатии значительно превышали таковые у мужчин.

2. У больных ИНСД по сравнению с больными ИЗСД обнаружены более высокие показатели распространенности макроангиопатий. Распространенность ИБС, АГ достигала максимальных значений у женщин с ИНСД.

3. Показатели распространенности осложнений среди больных как ИЗСД, так и ИНСД возрастали по мере увеличения длительности СД и возраста больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Доклад Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету: Пер. с англ. — М., 1987. — С. 32-74.
2. Камышева Е. П., Стронгина Л. Г., Романова Л. Н. и др. // Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. — Киев, 1987. — С. 167-168.
3. Сунцов Ю. Н., Мазовецкий А. Г., Жуковский Г. С. // Пробл. эндокринол. — 1984. — № 3. — С. 11-15.
4. Шубников Е. В., Гафаров В. В. // Эпидемиология и профилактика терапевтического профиля. — Новосибирск, 1987. — С. 14-15.
5. Andersen A., Christiansen J., Andersen J. et al. // Diabetologia. — 1983. — Vol. 25. — P. 496-501.
6. Crausaz F. M., Bour C. // Diabete et Metab. — 1988. — Vol. 14. — P. 372-376.
7. Di Cianni G., Benzi L., Giannarelli R. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — Suppl. 1. — P. 133A.
8. Dorman Y. S., Laporte R. E., Kuller L. H. et al. // Diabetes. — 1984. — Vol. 33. — P. 274-276.

9. Fuller J. H. // Diabetes and Hypertension. — Berlin, 1988. — P. 8-11.
10. Haffner S. M., Stern M. P., Hazuda H. P. et al. // J. A. M. A. — 1990. — Vol. 263. — P. 2893-2898.
11. Kannel W. B., McGee D. L. // Circulation. — 1979. — Vol. 59. — P. 8-13.
12. Klein R., Klein B., Mass S. et al. // Arch. Ophthalmol. — 1984. — Vol. 102. — P. 520-526.
13. Kohner E. M. // Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications. — Berlin; New York, 1989. — P. 75-91.
14. Krolewski A., Canessa M., Warram J. et al. // New Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 140-145.
15. Laffel L., Krolewski A. // Prevention and Treatment of Diabetic Late Complication. — Berlin; New York, 1989. — P. 13-27.
16. Matsuura N. // Japan-US Diabetes Epidemiology Training Courses. — Tokyo, 1992. — P. 50-54.
17. Mogensen C. E. // Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications. — Berlin; New York, 1989. — P. 41-73.
18. Owerbach D., Johansen K., Billesbolle P. et al. // Lancet. — 1982. — Vol. 2. — P. 1291-1293.
19. Panzram G. // Diabetologia. — 1987. — Vol. 30. — P. 123-131.
20. Passo P. // Diabete et Metab. — 1988. — Vol. 3. — P. 347-352.
21. Perusicova J., Neuwirt K. // Epidemiology of Diabetes Mellitus in Prague. — Prague, 1992. — P. 27-89.
22. Pyorala K., Laakso M., Uusitupa M. // Diabet. Metab.-Rev. — 1987. — Vol. 3. — P. 463-524.
23. Uusitupa M., Siitonen O., Aro A. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 22-27.
24. Vinik A., Mitchell B. // Diabet. Metab. Rev. — 1988. — Vol. 4. — P. 223-253.
25. Wagenknecht L., Roseman M., Allexander W. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — P. 629-633.

Поступила 25.11.94

S. V. Kudryakova, Yu. i. Suntsov, S. G. Ryzhkova — INCIDENCE OF DIABETES MELLITUS COMPLICATIONS AS INDICATED BY THE REGISTER

Summary. The incidence of diabetes mellitus complications was assessed on the basis of diabetes mellitus register in 1478 diabetics living in the Lenin district of Moscow. The incidence of microangiopathies was reliably higher in patients with insulin-dependent condition (IDDM) than in those with the non-insulin dependent (NIDDM) one. The incidence of retinopathies and nephropathies was much higher in women with IDDM than in men. The incidence of macroangiopathies was higher in NIDDM than in those with IDDM. The incidence of coronary disease and arterial hypertension was the highest in women with NIDDM. The incidence of complications increased with a longer standing of the disease and age of the patients.

© И. В. ТЕРЕЩЕНКО, В. В. ШЕВЧУК, 1995

УДК 616-379-008.64-092-07

И. В. Терещенко, В. В. Шевчук

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ СДВИГОВ У БОЛЬНЫХ В ГРУППАХ РИСКА ПО САХАРНОМУ ДИАБЕТУ

Кафедра внутренних болезней медико-профилактического факультета (зав. — проф. И. В. Терещенко) Пермской медицинской академии

Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ) являются факторами риска в отношении сахарного диабета (СД) [1, 2, 6, 7]. Однако метаболические и гормональные сдвиги, формирующиеся у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, но со значительно увеличенным риском развития СД, т.е. с потенциальными нарушениями толерантности к глюкозе (ВОЗ, 1985), изучены недостаточно, несмотря на очевидную актуальность этого вопроса. Требуется уточнение состояния системы гемостаза, липидного обмена при доклинических на-

рушениях углеводного обмена у больных ИБС и ГБ, особенностей секреции инсулина и контринсулярных гормонов, чему и посвящена настоящая работа. Безусловно, раннее выявление патологических изменений поможет предотвратить манифестирование СД, возникновение его осложнений, прогрессирование атерогенеза.

Материалы и методы

Проведено углубленное общеклиническое обследование 74 больных ИБС и ГБ (60 мужчин, 14 женщин) в возрасте 41-

67 лет, из них у 39 человек (1-я группа) выявлен повышенный уровень гликированных белков — гликированного гемоглобина (гли-Нб), а именно, его фракции HbA_{1c} и гликированного альбумина (гли-Ал); у 35 человек (2-я группа) содержание гликированных белков было в норме. Гли-Нб и гли-Ал определяли колориметрическим методом. Оценивали следующие параметры липидограммы сыворотки крови: общие липиды, триглицериды, общий, α и β-холестерин, пробу Бурштейна, β и пре-β-липопротеиды, пре-β-холестерин, коэффициент атерогенности. В сравниваемых группах исследовали спонтанную агрегацию тромбоцитов, состояние системы гемостаза: коагуляционный потенциал «внутреннего каскада» оценивали по показателям активированного парциального тромбoplastического времени (АПТВ), тромбинового времени (ТВ), аутокоагуляционного теста (АКТ), уровню фибриногена крови; активность «внешнего каскада» — с помощью протромбинового времени. О внутренней активации фибринолиза судили по Хагеманзависимому лизису (ХЗФ), о внешней — по плазменному лизису, индуцированному стрептозой (ПЛИС). Вязкость крови измеряли вискозиметром, средний диаметр эритроцитов — методом прямой микрометрии. Больным проводили оральный тест толерантности к глюкозе (ОТТГ) с нагрузкой 75 г глюкозы, пируватный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), исследовали суточную и порционную пируватирию [5]. Определяли в сыворотке крови содержание инсулина, кортизола, трийодтиронина (Т₃), тироксина (Т₄) радиоиммунологическим методом с использованием тест-наборов производства Белоруссии. Уровень инсулинемии оценивали натощак, через 45 и 120 мин после внутривенной нагрузки 50 мл 40% глюкозы, что отражает инсулин-секреторную функцию поджелудочной железы и степень нарушения углеводного обмена [4]. При проведении этой пробы подъем инсулинемии наблюдается у здоровых лиц на 30-45-й минуте исследования с последующей нормализацией концентрации гормона через 120 мин. Эта проба проводится тогда, когда необходимо оценить чувствительность β-клеток к глюкозе непосредственно, без учета других факторов, участвующих в модуляции секреции инсулина в ответ на глюкозу [4]. Для проверки состояния углеводного обмена на этапе скрининга при выявлении наиболее угрожаемой по развитию СД патологии изучали уровень гли-Нб (фракции HbA_{1c}) у 615 человек с различными острыми и хроническими заболеваниями, в том числе у 24 практически здоровых.

Результаты и их обсуждение

Известно, что уровень гли-Нб наиболее объективно отражает возможные нарушения углеводного обмена, в том числе скрытые [1-3]. В табл. 1 представлены результаты исследования HbA_{1c} в крови в группах риска.

Из табл. 1 видно, что риск развития СД оказался наибольшим у больных ИБС и ГБ, что и побудило нас углубленно изучать у них возможные метаболические и гормональные сдвиги при доклинических нарушениях углеводного обмена. Результаты определения гли-Нб и гли-Ал у больных в сравниваемых группах показаны на рис. 1. Все больные имели нормальный уровень гликемии натощак ($4,70 \pm 0,13$ и $4,34 \pm 0,12$ ммоль/л; $p > 0,05$) и стойкую агликозурию. Важно определение одновременно двух гли-белков, так как последние отражают состояние углеводного обмена за разное время: гли-Нб — за последние 3 мес, гли-Ал — за 2-3 нед. В 98% случаев при повышенном уровне гли-Ал также был повышен уровень гли-Нб. Коэффициент корреляции между ними составил $+0,39$ ($p < 0,05$).

ОТТГ был проведен у 54 больных (у 28 из 1-й группы и у 26 из 2-й). В среднем показатели гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой не превышали норм, рекомендованных ВОЗ (1981): в 1-й группе они составили соответственно $4,40 \pm 0,17$ и $5,25 \pm 0,27$ ммоль/л, во 2-й

Таблица 1
Содержание HbA_{1c} у 165 обследованных лиц при скрининге

Группа обследованных	n	Показатель гли-Нб, %	p	Количество (n %) обследованных с уровнем гли-Нб более 5,5%
Контрольная	24	$4,26 \pm 0,31$		
Больные:				
ожирением	150	$5,52 \pm 0,20$	$<0,001$	$36,0 \pm 3,92$
хроническими заболеваниями пищеварительного тракта	41	$4,90 \pm 0,32$	$>0,05$	$38,8 \pm 7,61$
заболеваниями системы дыхания	18	$5,26 \pm 0,62$	$>0,05$	$29,3 \pm 10,73$
ИБС	242	$5,72 \pm 0,10$	$<0,001$	$39,7 \pm 3,14$
ГБ	140	$5,95 \pm 0,25$	$<0,001$	$42,8 \pm 4,18$

группе — $4,41 \pm 0,14$ и $5,01 \pm 0,34$ ммоль/л (при норме натощак 3,5-5,5 ммоль/л, через 2 ч менее 7,8 ммоль/л). Однако мы расценили как патологический ход кривых у 9 человек из 1-й группы и у 4 человек из 2-й группы (всего у 13 человек), поскольку у 6 из них кривые оставались плоскими, что указывало либо на гиперинсулинизм, либо на повышение чувствительности к инсулину (гликемия натощак $4,66 \pm 0,32$ ммоль/л, через 1 ч $4,52 \pm 0,47$ ммоль/л, через 2 ч $5,66 \pm 0,41$ ммоль/л), у 1 больного зарегистрирована гипогликемия ($4,73-5,22-2,61$ ммоль/л), у 6 наблюдался рост уровня глюкозы в ходе теста (натощак $4,16 \pm 0,24$ ммоль/л, через 1 ч $6,96 \pm 1,12$ ммоль/л, через 2 ч $7,42 \pm 0,61$ ммоль/л). Проспективное наблюдение за больными показало, что через 1-3 года у 5 человек развился манифестный СД.

Состояние пируватного обмена изучено у 39 больных ИБС и ГБ. Нормальный уровень (90-124 мкмоль/л) пируватемии натощак был у 5 человек, у остальных он был повышен ($241,69 \pm 24,8$ мкмоль/л, в контроле — $108,2 \pm 0,9$ мкмоль/л; $p < 0,001$). Через 1 ч после нагрузки глюкозой содержание пирувата возросло ($316,16 \pm 22,7$ мкмоль/л, в группе здоровых $162,7 \pm 1,38$ мкмоль/л; $p < 0,001$). Через 2 ч после нагрузки сохранялась высокая пируватемия ($284,5 \pm 29,3$ мкмоль/л, в контроле $109,2 \pm 1,17$ мкмоль/л; $p < 0,001$). Уровень пируватемии в ходе всего теста был особенно высоким у больных 1-й группы (рис. 2). Суточная пируватирия значительно превышала

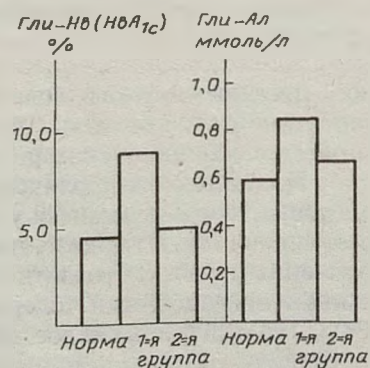


Рис. 1. Уровень гли-Нб и гли-Ал у больных ИБС и ГБ в 1-й и во 2-й группах.

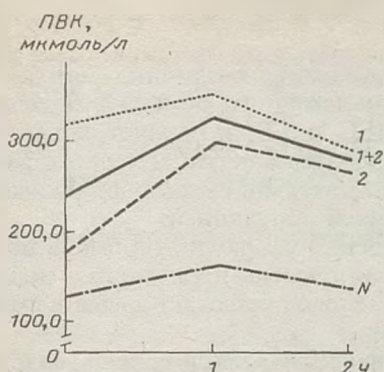


Рис. 2. Пируватный тест у больных ИБС и ГБ.
1 + 2 — у больных обеих групп, 1 — 1-я группа, 2 — 2-я группа. N — норма. ПВК — пирувиноградная кислота.

норму (12,0-18,6 мг), ее средний уровень составил $26,27 \pm 3,0$ мг (в контроле $15,4 \pm 0,05$ мг; $p < 0,05$). Порционная пируватурия у всех больных также превышала верхние границы нормы. Амплитуды колебаний утренней, дневной, вечерней, ночной пируватурии были высокими. Все это свидетельствует о нарушении циркадного ритма интеграции гликолиза и глюконеогенеза (патология цикла Кори). Выявлена положительная корреляция между пируватемией натощак и содержанием гли-Ал ($\rho = +0,32$; $p < 0,05$), что свидетельствует

Таблица 2

Липидный спектр сыворотки крови у обследованных больных

Показатель	Норма	1-я группа	2-я группа
Общие липиды, г/л	4,8-8,0	$8,27 \pm 0,20$	$8,32 \pm 0,16$
Триглицериды, ммоль/л	0-1,54	$2,35 \pm 0,12$	$2,37 \pm 0,10$
Общий холестерин, ммоль/л	3,9-5,17	$6,00 \pm 0,17$	$5,62 \pm 0,12$
α -Холестерин, ммоль/л	0,78-1,69	$1,03 \pm 0,04$	$1,02 \pm 0,07$
Коэффициент атерогенности	2,7-4,0	$5,34 \pm 0,29$	$5,27 \pm 0,28$
Проба Бурштейна, г/л	4,6-5,8	$6,29 \pm 0,23$	$6,58 \pm 0,29$
Пре- β -холестерин, ммоль/л	0,13-0,91	$0,47 \pm 0,03$	$0,47 \pm 0,02$
β -Холестерин, ммоль/л	1,82-4,94	$4,5 \pm 0,16$	$4,13 \pm 0,12$

Таблица 3

Показатели коагулограммы у обследованных больных ИБС и ГБ и корреляционная связь с уровнем гли-белков

Показатель	Нормальные величины	Все больные		1-я группа		2-я группа		Корреляционная связь			
		n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	гли-Нб	n	гли-Ал
АкТ 4 мин, с	34-36	42	$40,24 \pm 1,58$	23	$42,57 \pm 2,10$	19	$37,42 \pm 2,81$	37	+0,67*	40	+0,78*
АкТ 10 мин, с	7-11	54	$11,39 \pm 0,51$	26	$12,15 \pm 0,86$	28	$10,68 \pm 0,19$	37	+0,33*	52	+0,89*
ПТВ, с	$19,67 \pm 0,46$	25	$21,16 \pm 1,04$	13	$21,85 \pm 1,47$	12	$20,42 \pm 1,59$	17	+0,52*	23	+0,80*
АПТВ, с	$40,67 \pm 0,80$	16	$51,25 \pm 3,88$	8	$50,38 \pm 4,24$	8	$52,13 \pm 7,03$	12	+0,27	14	+0,25
ТВ, с	$11,30 \pm 0,13$	28	$16,61 \pm 1,19$	11	$14,91 \pm 0,90$	17	$17,71 \pm 1,74$	17	+0,65*	26	+0,85*
Фибриноген, г/л	$3,0 \pm 1,26$	44	$3,65 \pm 0,14$	24	$3,71 \pm 0,21$	20	$3,57 \pm 0,15$	35	+0,36*	42	+0,87*
ХЗФ, мин	$10,0 \pm 1,25$	32	$17,09 \pm 1,21$	11	$17,91 \pm 2,19$	21	$16,67 \pm 1,66$	13	+0,31	30	+0,88*
ПЛИС, %	$150,7 \pm 2,72$	30	$157,5 \pm 6,36$	17	$159,41 \pm 9,75$	13	$155,0 \pm 10,37$	21	+0,17	28	+0,84*
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	$18,1 \pm 1,5$	58	$46,59 \pm 2,07$	29	$50,21 \pm 3,30$	29	$42,97 \pm 3,07^*$	41	+0,59*	56	+0,62*
Вязкость крови	1,4-1,6	41	$1,60 \pm 0,02$	24	$1,66 \pm 0,02$	17	$1,51 \pm 0,03^*$	-	-	-	-
Этаноловый спирт	Отрицательный	13	6+	5	2+	8	4+	-	-	-	-
Прогамин сульфатный	»	14	4+	3	2+	11	2+	-	-	-	-

Примечание. Нормальные величины получены при обследовании контрольной группы (доноры, $n = 30$). Звездочка — $p < 0,05$.

о связи патологии пируватного обмена с процессами гликирования.

Таким образом, у больных ИБС и ГБ нарушены все три фазы обмена пирувата: 1) дефицит инсулина вызывает повышение уровня пирувата натощак; 2) нарушение пируватдегидрогеназной системы митохондрий вызывает повышение уровня пирувата в печеночную фазу регуляции углеводного обмена; 3) нарушение выделения или действия на уровне рецепторного аппарата инсулина является причиной гиперпируватемии в период преобладания действия инсулина (период сытости). Следует учесть, что пируватдегидрогеназная система также регулируется инсулином [5].

Не выявлено значительных различий в содержании липидных фракций в сравниваемых группах (табл. 2), существенное повышение содержания атерогенных липидов наблюдалось у больных обеих групп. IV тип дислипидемии встречался чаще (52%) в 1-й группе (во 2-й группе — 44%). Положительная корреляция между уровнем гли-Нб и содержанием липопротеидов обнаружена у больных 1-й группы. По-видимому, скрытые нарушения углеводного обмена ускоряют атерогенез.

В табл. 3 представлены результаты исследования коагулограммы у больных ИБС и ГБ. Спонтанная агрегация тромбоцитов у больных значительно превышала норму, особенно у пациентов 1-й группы. Существенно увеличена вязкость крови у больных 1-й группы, т.е. уже при скрытых нарушениях углеводного обмена отмечено формирование синдрома гипервязкости, характерного для СД [2, 3]. Обнаружена положительная корреляция показателей гемокоагуляции с уровнем гли-белков. Важное значение в изменении реологических свойств крови отводят изменениям эритроцитов. У больных ИБС и ГБ средний диаметр эритроцитов составил $7,44 \pm 0,05$ мкм (у 40), что не выходит за пределы нормы, однако у 35% больных средний диаметр клеток был более 7,5 мкм. Найдена положительная корреляция между уровнем гли-Нб и средним диаметром эритроцитов ($\rho = +0,38$; $p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении функциональной способнос-

ти эритроцитов уже на этапе скрытых нарушений углеводного обмена.

При проведении глюкозоинсулинового теста установлено, что средний уровень инсулина крови ($118,02 \pm 20,22$ пкмоль/л) натошак не выходил за границы нормы ($19,23-160,25$ пкмоль/л). Спустя 45 мин после нагрузки глюкозой выделение инсулина оказалось значительно сниженным по сравнению с нормой (в целом $209,2 \pm 24,2$ пкмоль/л; $p < 0,05$; в 1-й группе — $196,7 \pm 21,2$ пкмоль/л, во 2-й группе — $223,4 \pm 42,6$ пкмоль/л). Через 120 мин сохранялось сниженное выделение инсулина (в целом $91,4 \pm 14,7$ пкмоль/л, в 1-й группе — $75,2 \pm 8,9$ пкмоль/л, во 2-й группе — $109,7 \pm 25,9$ пкмоль/л, при норме $166,0 \pm 9,0$ пкмоль/л; $p < 0,05$). Как видно, в группе лиц с более высоким уровнем гли-белков секреция инсулина была ниже.

Состояние секреции контринсулярных гормонов на стадии скрытых нарушений углеводного обмена освещено в литературе недостаточно. У обследованных нами больных как в 1-й, так и во 2-й группе выявлена гиперкортизолемиа ($746,3 \pm 49,7$ нмоль/л ($n = 29$), в группе здоровых $358,23 \pm 9,8$ нмоль/л; $p < 0,001$). Возможно, в генезе гиперкортизолемии имеет значение индуцированный гипоксией метаболический стресс. Обнаружено снижение уровня T_3 в сыворотке крови у обследованных больных $1,46 \pm 0,07$ нмоль/л ($n = 29$) при норме $1,92 \pm 0,1$ нмоль/л; $p < 0,05$. Особенно выраженное угнетение выделения T_3 выявлено в 1-й группе ($1,42 \pm 0,1$ нмоль/л, $n = 14$) по сравнению с показателями во 2-й группе ($1,49 \pm 0,09$ нмоль/л, $n = 15$; $p > 0,05$). Уровень T_4 был соответственно $112,57 \pm 7,24$ и $131,73 \pm 7,7$ нмоль/л ($p > 0,05$) при норме $131,65 \pm 3,53$ нмоль/л. Обнаружена положительная корреляция T_3 уровня и T_4 с уровнем гли-Нб ($r = +0,44$; $p < 0,05$) и гли-Ал ($r = +0,86$; $p < 0,05$). Дефицит гормонов щитовидной железы тормозит гликогенез в печени, вызывает снижение секреции инсулина, замедление скорости утилизации и рециклирования глюкозы в цикле Кори и глюкозоаланиновом цикле, уменьшение активности футильных циклов.

Таким образом, угнетение секреции инсулина после нагрузки глюкозой при нормальном исходном уровне инсулинемии, снижение выделения T_3 , гиперкортизолемиа являются важными патогенетическими звеньями возникновения механизма глюкозотоксичности у больных ИБС и ГБ на фоне нормогликемии. Учитывая, что у больных ИБС и ГБ при целенаправленном обследовании при нормогликемии, стойкой аглюкозурии, отсутствии субъективных признаков СД часто выявляется повышенный уровень гли-белков крови, неадекватный ход гликемической кривой, нарушение пируватного обмена, можно говорить о том, что при данной патологии высок риск манифестирования СД. Накопление гли-Нб приводит к гипоксии из-за его повышенного сродства к кислороду в свою очередь гипоксический стресс вызывает гиперкортизолемию, реактивно сужение капилляров, что нарушает микроциркуляцию. Можно предположить, что у больных ИБС и ГБ формируется своеобразный Х-синдром [8], в который наряду с инсулярными нарушениями входят нарушения липидного обмена и гипертензия.

Выводы

1. Использование различных методик оценки состояния углеводного обмена у больных, страдающих ИБС и ГБ, позволяет констатировать, что риск заболеваемости СД у лиц с данной патологией значительно превышает таковой в сравнении с общей популяцией.

2. Нарушения углеводного обмена при ИБС и ГБ в первую очередь проявляются повышением уровня гли-белков крови и нарушением пируватного обмена.

3. Гликирование белков крови у больных ИБС и ГБ способствует увеличению вязкости крови, спонтанной агрегации тромбоцитов, снижению фибринолиза и сопровождается параллельным увеличением концентрации липидов сыворотки крови.

4. У больных ИБС и ГБ нарушена секреция инсулина после нагрузки глюкозой, снижена функция щитовидной железы с дефицитом выделения T_3 , имеется гиперсекреция кортизола; гормональная дисфункция способствует формированию механизма глюкозотоксичности при сохранении базальной нормогликемии и отсутствии клинических проявлений нарушенной глюкозотолерантности.

5. Больным, страдающим ИБС и ГБ, для профилактики манифестирования СД целесообразно предусмотреть ограничение в диете легкоусвояемых углеводов, рекомендовать замену диабетогенных препаратов (тиазидных мочегонных, производных раувольфии) препаратами, не ухудшающими углеводный обмен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. // Тер. арх. — 1993. — № 10. — С. 4-9.
2. Дедов И. И. // Врач. — 1991. — № 1. — С. 13-15.
3. Галенок В. А., Ханыкина Н. В. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 1. — С. 20-22.
4. Комаров Ф. Н., Коровкин Б. Ф., Меньшиков В. В. Биохимические исследования в клинике. — 2-е изд. — Л., 1981.
5. Томашевский Я. И., Томашевская Н. Я., Еришова Т. А. и др. // Пробл. эндокринол. — 1989. — № 5. — С. 45-47.
6. Ferrannini E., Natali A. // Amer. Heart J. — 1991. — Vol. 121. N 4. — Pt 2. — P. 1274-1282.
7. Ferrari P., Weidmann P. // J. Hypertens. — 1990. — Vol. 8, N 6. — P. 491-500.
8. Reaven G. M., Hollenbeck C. B., Jeng C. J. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 8. — P. 1020-1024.

Поступила 15.12.94

I. V. Tereschenko, V. V. Shevchuk - ASSESSMENT OF METABOLIC AND HORMONAL SHIFTS IN PATIENTS AT RISK OF DIABETES MELLITUS

Summary. Coronary patients and patients with essential hypertension were found to have the highest levels of glycated hemoglobin (gly-Hb), specifically, of its HbA1c fraction, as was shown in screening of 615 subjects. Measurements of blood levels of gly-Hb and gly-albumin, study of pyruvate metabolism, oral glucose tolerance test, and glucose-insulin test in 74 patients with coronary disease and essential hypertension revealed a high prevalence of latent disorders of carbohydrate metabolism in this patient population, with disorders of carbohydrate metabolism manifesting primarily by an increase of blood levels of glycated proteins and by disorders of pyruvate metabolism. Glycation of blood proteins in patients with coronary disease and essential hypertension increases blood viscosity (1.6 ± 0.02), spontaneous platelet aggregation ($46.59 \pm 2.07\%$ vs. $18.1 \pm 1.5\%$ in control), reduces fibrinolysis, and is conducive to a parallel increase of the concentration of blood serum lipids. These patients develop disorders of insulin secretion after glucose loading, thyroid function is reduced with the deficit of tri-iodothyronine production (1.46 ± 0.07 nmol/liter vs. 1.92 ± 0.1 nmol/liter in health, $p < 0.05$); hydrocortisone hypersecretion is observed (746.25 ± 49.74 nmol/liter vs. 358.23 ± 9.8 nmol/liter in health, $p < 0.001$); hormonal dysfunction favors the formation of glucose toxicity mechanism in normal glycemia when no clinical signs of impaired glucose tolerance are seen.

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-анамнестических 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, обследования 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 гепатобилиосцинтиграфия 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	B	21,22 $\pm$ 0,97	9,59 $\pm$ 2,99*	9,83 $\pm$ 1,41**	9,67 $\pm$ 1,94**	9,69 $\pm$ 1,39**
	C	4,7 $\pm$ 0,04	4,68 $\pm$ 1,38	3,18 $\pm$ 0,89*	2,79 $\pm$ 0,73*	2,63 $\pm$ 0,52*
Холестерин, ммоль/л	B	2,52 $\pm$ 0,04	3,50 $\pm$ 1,17	3,40 $\pm$ 1,04	3,46 $\pm$ 1,03	4,07 $\pm$ 1,14
	C	0,43 $\pm$ 0,01	1,05 $\pm$ 0,44*	1,01 $\pm$ 0,35*	1,26 $\pm$ 0,31	1,57 $\pm$ 0,68*
Общие липиды, г/л	B	7,05 $\pm$ 0,35	10,4 $\pm$ 1,7*	11,4 $\pm$ 2,1*	12,35 $\pm$ 1,69*	12,92 $\pm$ 2,9*
	C	2,72 $\pm$ 0,24	3,7 $\pm$ 0,5*	4,48 $\pm$ 1,15*	5,2 $\pm$ 1,2*	4,04 $\pm$ 0,9*
Фосфолипиды, ммоль/л	B	4,45 $\pm$ 0,06	2,42 $\pm$ 0,57*	1,61 $\pm$ 0,28**	1,12 $\pm$ 0,24**	2,14 $\pm$ 0,49**
	C	1,79 $\pm$ 0,02	0,76 $\pm$ 0,18**	0,52 $\pm$ 0,13**	0,44 $\pm$ 0,1**	0,75 $\pm$ 0,3**
Билирубин, ммоль/л	B	2,93 $\pm$ 0,1	2,55 $\pm$ 1,32	2,11 $\pm$ 0,77	1,76 $\pm$ 0,53*	2,05 $\pm$ 0,34*
	C	0,68 $\pm$ 0,03	0,51 $\pm$ 0,22	0,42 $\pm$ 0,07	0,34 $\pm$ 0,16*	0,49 $\pm$ 0,28
ХХК	B	8,85 $\pm$ 0,16	4,26 $\pm$ 1,35	4,08 $\pm$ 0,8**	2,84 $\pm$ 0,69**	3,78 $\pm$ 0,6**
	C	6,97 $\pm$ 0,4	3,65 $\pm$ 1,07*	3,9 $\pm$ 1,05**	2,61 $\pm$ 0,3**	3,6 $\pm$ 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 эктогенность 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. Ефимов А. С., Кач 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

© 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 контроля 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 cholerisis 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-

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 протаминна, 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_{1c}), 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

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 ИСЗД	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_{1c} , %	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)

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев Н. Б., Смирнова О. М., Демидова И. Ю. // Клин. фармакол. и терапия. — 1993. — № 3. — С. 27-29.
2. Bell D. S., Soffer S. C., Porixin P. C. // Arch. intern. Med. — 1991. — Vol. 151, N 11. — P. 2265-2269.
3. Davis S. N., Drowider P. N., Cothorfox 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.

Л. И. Берштейн, Е. В. Цырлина, Е. Б. Самойлова, И. Г. Коваленко

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ИМПЕДАНСА ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТАВА ТЕЛА У ЛЮДЕЙ С НОРМАЛЬНОЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (дир. — член-корр. РАМН К. П. Хансон), Санкт-Петербург

Исследование состава тела — важный способ оценки гормонально-метаболического статуса человека, находящий широкое применение в эндокринологии и в ряде связанных с ней дисциплин. Здесь достаточно упомянуть о том, что состав тела — один из факторов, определяющих чувствительность тканей к инсулину, и что на основании состава тела могут быть выделены различные формы ожирения (связанные как с увеличением только жировой массы, так и с одновременным увеличением доли жира и безжировой (тощей) массы в теле) [4, 5, 10]. Существует пять различных уровней, на которых может изучаться состав тела (атомный, молекулярный, клеточный, тканевый, организменный) и которые все связаны между собой. Так, на соответствующих уровнях общее содержание углерода в теле, жир, жировые клетки, жировая ткань и толщина подкожного жирового слоя являются параметрами, так или иначе имеющими отношение к наличию или отсутствию ожирения [5]. С другой стороны, когда речь идет об оценке состава тела, то чаще всего условно предполагается, что тело представляет собой два “пространства” (компартамента), существенно различающихся по свойствам: а) жир (нейтральный жир и липиды тела) и б) свободная от жира масса. Условно допускается также, что “жировое пространство” безводно, не содержит калия и имеет плотность 900 кг/м³. “Безжировое пространство” (тощая масса) в свою очередь имеет плотность 1100 кг/м³, а содержание в нем калия находится в среднем на уровне 62 (у женщин) — 68 (у мужчин) мэкв/кг [4].

Тощая масса включает в себя кости, связки, сухожилия, базальные мембраны, однако ее наиболее активным и динамичным компонентом является мышечная ткань. Изменение объема последней при ряде физиологических и патологических состояний настолько типично, что наряду с гипертрофией был даже предложен термин “саркопения” для обозначения потери мышечной массы при некоторых заболеваниях, в том числе эндокринных [8].

Методы, используемые для оценки состава тела, могут быть подразделены на основании того, направлены ли они преимущественно на определение содержания жира или доли тощей массы в теле. С другой стороны, некоторые известные методы, хотя они и считаются весьма точными, требуют сложного лабораторного оборудования, что ограничивает возможность их широкого применения. В этом смысле метод биоэлектрического импеданса (БЭИ), имеющий достаточно долгую историю, но лишь недавно начавший применяться для оценки состава тела в том аспекте, о котором говорилось выше, и

ориентированный преимущественно на определение тощей (безжировой) массы, привлекает к себе внимание прежде всего своей относительной несложностью и неинвазивностью. Принципы данного метода изложены в ряде работ [6, 9]. Задача настоящего исследования сводилась к тому, чтобы сопоставить результаты двух других методов (нередко используемых до сих пор для оценки состава тела) у людей с нормальной и избыточной массой тела.

Материал и методы

Обследованы 32 женщины в возрасте от 21 года до 78 лет. У всех измеряли рост (в см) и массу (в кг).

На основании этих данных рассчитывали величину индекса Брока (в %):

$$\frac{\text{Масса, кг} - (\text{рост, см} - 100)}{\text{рост, см} - 100} \cdot 100$$

С помощью специального калипера (тип Harpenden) измеряли толщину подкожной жировой складки в 4 точках (на трицепсе, бицепсе, над лопаткой и на пересечении срединной подмышечной линии с крестцовой костью), на основании чего рассчитывали содержание жира в теле [3].

В моче, собранной в течение 24 ч, определяли содержание креатинина реакцией Яффе [2] и по формуле, рекомендованной для людей, питающихся *ad libitum* [1], рассчитывали величину тощей массы (в кг). Для измерения БЭИ всего тела использовали прибор ML 9402, изготовленный лабораторией АПРИ фирмы “Электронные медицинские системы” (Санкт-Петербург) с учетом методики, разработанной компанией “RJL Systems” (Детройт, США). Входная часть прибора была выполнена по схеме электроплетизмографа с четырехэлектродной системой измерения. Генератор тока обеспечивал следующие характеристики: частота — 50 кГц, действующее значение тока 800 мкА. Электроды, вводящие сигнал, размещались на границе фалангометакарпального сочленения тыльной поверхности правой руки и по середине метатарзальной дуги верхней стороны правой ноги, а детекторные электроды — вблизи гороховидной кости на задней поверхности правого предплечья и вентрально в области щиколотки правой ноги [9]. Прибор подключали к IBM-совместимому компьютеру, имеющему свободный последовательный порт RS232C, и для перехода от данных измерения электропроводности к величине, характеризующей тощую массу тела (в кг), использовали формулу, рекомендованную для женщин фирмой “RJL Systems”: тощая масса, кг = 5,091 + + 0,6483 (рост/сопротивляемость, Ом) + 0,1699 × масса (формула 1), а также формулы, скорректированные соответственно для женщин с нормальной (формула 2) и избыточной (формула 3) массой [9].

Статистическая обработка данных осуществлялась компьютеризованным методом с помощью стандартного пакета программ.

Результаты и их обсуждение

Средние данные, характеризующие основные изучавшиеся показатели у женщин с избытком массы тела (индексом Брока) меньше и больше 20% (по отношению к “идеальному” значению), представлены в табл. 1. Обе группы оказались близки по возрасту пробандов, и потому сравне-

Таблица 1

Основные антропометрические показатели у обследованных женщин при использовании различных методов исследования

Группа	Число больных	Возраст, годы	Масса тела, кг	Рост, см	Усредненный избыток массы тела, %	Тошная масса (в кг), определенная	
						по креатинину	с учетом толщины подкожных жировых складок
С избытком массы тела $< +20\%$	21	$49,5 \pm 3,2$	$61,3 \pm 1,6$	$160,7 \pm 1,0$	$+1,5 \pm 2,7$	$42,0 \pm 1,2$	$36,3 \pm 0,8$
С избытком массы тела $\geq +20\%$	11	$49,9 \pm 4,1$	$79,9 \pm 10,5^*$	$159,5 \pm 1,7$	$+34,2 \pm 3,9^*$	$45,5 \pm 4,1$	$43,9 \pm 2,3^*$

Группа	Тошная масса (в кг), определенная			Содержание жира в теле (в %), определенное			
	при оценке БЭИ			с учетом толщины подкожных жировых складок	при оценке БЭИ		
	формула 1	формула 2	формула 3		формула 1	формула 2	формула 3
С избытком массы тела $< +20\%$	$47,1 \pm 1,9$	$41,9 \pm 0,9$	$41,6 \pm 0,9$	$35,3 \pm 1,5$	$21,1 \pm 1,6$	$30,4 \pm 1,8$	$30,8 \pm 1,7$
С избытком массы тела $\geq +20\%$	$53,9 \pm 2,6$	$46,8 \pm 1,4^*$	$46,1 \pm 1,5^*$	$43,8 \pm 0,3^*$	$32,4 \pm 2,2^*$	$40,6 \pm 0,9$	$42,1 \pm 0,5^*$

* Отличие от данных у женщин с избытком массы тела $< +20\%$ достоверно ($p < 0,05$).

ние величины остальных показателей, свойственных этим группам, между собой вполне оправдано. Из табл. 1 следует, что женщины с избыточной массой тела достоверно отличаются от женщин с нормальной массой по величине тошней массы в том случае, если для оценки этого показателя учитывается толщина подкожных жировых складок или используются формулы 2 и 3 при измерении БЭИ; при оценке содержания жира в теле разница выявляется при использовании как сведений о толщине подкожного жирового слоя, так и всех трех формул, рекомендованных для преобразования значений БЭИ. В группе женщин с нормальной массой тела привлечение формул 2 и 3 давало значения величины тошней массы, промежуточные по отношению к результатам, полученным с помощью формулы 1 и измерения толщины подкожных жировых складок; в группе женщин с избыточной массой наблюдалась аналогичная закономерность. В группе женщин как с нормальной, так и с избыточной массой использование формулы 1 давало наименьшие значения содержания жира в теле; промежуточные значения были получены с помощью формулы 2 (см. табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ выявил отсутствие связи между величиной тошней массы, рассчитанной на основании измерения БЭИ, с одной стороны, и определения содержания креатинина в моче — с другой (табл. 2). В то же время была обнаружена прямо пропорциональная зависимость между значениями тошней массы, полученными путем измерения БЭИ или пересчитанными на основании сведений о толщине подкожных жировых складок. Наиболее значимой эта зависимость оказалась у лиц моложе 50 лет, при индексе Брока от 0 до $+19\%$ и при использовании формулы 2 (см. табл. 2). Несколько иные закономерности были выявлены (табл. 3) при сопоставлении результатов оценки не величины тошней массы, а содержания жира в теле, полученных на основе измерения подкожного жирового слоя и БЭИ: выраженность связей (даже в случае их достоверности) не столь высока (за исключением возраста старше 50 лет), эти связи не выявляются при индексе Брока свыше

Таблица 2

Сопоставление (коэффициент линейной корреляции) результатов определения величины тошней массы по измерению БЭИ с данными двух других методов

Метод измерения тошней массы	Измерение БЭИ		
	формула 1	формула 2	формула 3
Определение креатинина в моче			
все обследуемые	0,07	0,14	0,10
Расчет на основании сведений о толщине жировых складок			
все обследуемые	0,83*	0,94*	0,88*
возраст > 50 лет	0,29	0,65	0,59
50 лет и моложе	0,89*	0,95*	0,89*
индекс Брока:			
$< 0\%$	0,34	0,82*	0,63
$> 0\%$	0,91*	0,96*	0,96*
$> 10\%$	0,91*	0,96*	0,96*
$> 20\%$	0,09*	0,95*	0,96*

Примечание. Здесь и в табл. 3 звездочкой отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таблица 3

Коэффициент корреляции между результатами определения содержания жира в теле по толщине подкожных жировых складок и данным измерения БЭИ

Метод определения содержания жира в теле	Измерение БЭИ		
	формула 1	формула 2	формула 3
Измерение толщины подкожных жировых складок			
все обследуемые	0,72*	0,87*	0,84*
возраст:			
> 50 лет	0,51	0,80*	0,79*
≤ 50 лет	0,80*	0,91*	0,86*
индекс Брока:			
$< 0\%$	0,39	0,70*	0,49
$> 0\%$	0,77*	0,70*	0,68*
$> +10\%$	0,74*	0,71*	0,73*
$> +20\%$	0,23	0,21	0,23

$+20\%$, а “преимущества” формулы 2 в целом менее заметны, чем по данным табл. 2.

По существу все методы прижизненного изучения состава тела у человека являются непрямыми. В связи с этим нередко возникает вопрос

об их точности и специфичности [7]. Ранее было показано, что данные метода изучения состава тела (величина тощей массы) путем измерения БЭИ с высокой степенью достоверности коррелируют с результатами измерения тощей массы с помощью денситометрии [6]. В результате настоящей работы выяснилось, что хотя средние (групповые) абсолютные значения, характеризующие величину тощей массы при измерении БЭИ и экскреции креатинина, практически совпадают (см. табл. 1), коррелятивной связи между этими данными не отмечается. В то же время данные, полученные путем измерения БЭИ и толщины подкожного жирового слоя, коррелируют весьма значимо, причем, когда речь идет о величине тощей массы, эта корреляция выражена в большей степени, чем когда определяется содержание жира в теле. Помимо этого, степень данной взаимосвязи модифицируется в зависимости от возраста обследуемых и, отчасти, от величины индекса Брока (см. табл. 2, 3). Не все формулы, рекомендованные для пересчета данных измерения БЭИ, оказались, по нашим наблюдениям, пригодными в этих целях. В целом же использование БЭИ для изучения состава тела представляется удобным, надежным и адекватным методом, который может широко применяться в эндокринологической практике (ожирение, болезни щитовидной железы, корковой части надпочечников и т.д.) в процессе диагностики и лечения больных и при исследовании различных типов макросомии [1].

Выводы

1. Использование метода БЭИ позволяет оценить величину тощей (безжировой) массы, и полученные при этом данные коррелируют в большей степени с результатами, основанными на измерении толщины подкожного жирового слоя, чем с результатами определения содержания креатинина в моче.

© Б. А. ЗЕЛИНСКИЙ, С. А. СОКУР, 1995

УДК 616-056.257-092:616.16-005-07

Б. А. Зелинский, С. А. Сокур

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Кафедра клинической эндокринологии (зав. — проф. Б. А. Зелинский) факультета усовершенствования врачей и лечебного факультета Винницкого государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова

Роль нейроэндокринной системы в создании необходимого для жизни тканевого гомеостаза и гемокинеза делает проблему микроциркуляции при различных эндокринных заболеваниях особенно важной. Микрососудистое русло — конечное звено сердечно-сосудистой системы, где реализуется ее транспортная функция, обеспечивающая трансапиллярный обмен [4, 8, 9]. Этим и объясняется большое внимание, уделяемое исследованию микроциркуляции при сахарном ди-

2. Наиболее оптимальной из расчетных формул для перехода от результатов измерения БЭИ к величине тощей массы является формула К. Segal и соавт. [9] для лиц с нормальной массой тела.

3. Метод БЭИ может быть использован для оценки состава тела у больных с различной эндокринной патологией как до начала лечения, так и для контроля за его эффективностью при некоторых заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л. М. // Успехи соврем. биол. — 1991. — Т. 111. — С. 765-781.
2. Комаров Ф. И., Коровкин Б. Ф., Меньшиков В. В. Биохимические исследования в клинике. — М., 1981.
3. Durin J. V. G. A., Womersley J. // Brit. J. Nutr. — 1974. — Vol. 32. — P. 77-97.
4. Forbes G. B. Human Body Composition: Growth, Aging, Nutrition and Activity. — New York, 1987.
5. Heymsfield S. B., Gallagher D., Poehlman E. T. // Exp. Geront. — 1994. — Vol. 29. — P. 377-389.
6. Lukaski H. C., Johnson P. E., Bolonchuk W. W., Lykken G. I. // Amer. J. clin. Nutr. — 1985. — Vol. 41. — P. 810-817.
7. Lukaski H. C. // Ibid. — 1987. — Vol. 46. — P. 537-556.
8. Roubenoff R., Kehayias J. J. // Nutr. Rev. — 1991. — Vol. 49. — P. 163-175.
9. Segal K. R., Van Loan M., Fitzgerald P. I. et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1988. — Vol. 47. — P. 7-14.
10. Yki-Jarvinen H., Koivisto V. A. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32. — P. 965-969.

Поступила 08.12.94

L. M. Bershtein, Ye. V. Tsyrlina, Ye. B. Samoilova, I. G. Kovalenko - ASSESSMENT OF BODY COMPOSITION IN NORMAL-WEIGHING AND OBESE SUBJECTS BY THE BIOELECTRICAL IMPEDANCE METHOD

Summary. Body composition (lean mass, fat content) was assessed in 32 women aged 21 to 78 by measuring the thickness of subcutaneous fat in 4 typical sites and urinary excretion of creatinine, and estimating whole-body bioelectrical impedance (BI) by tetrapolar analyzer attached to personal computer. Results of BI measurements better correlated with body composition values assessed from the thickness of subcutaneous fat (particularly so in subjects aged under 50 and with Broca's index from 0 to +19%). Hence, BI assessment may be used to evaluate body composition in patients with various endocrine diseases before the treatment and to monitor its efficacy in some diseases.

абете [2], атеросклерозе, ишемической болезни сердца [5, 7, 10].

Известно, что одним из важнейших этиопатогенетических факторов развития указанных заболеваний является ожирение [1, 3, 6]. В то же время на фоне многочисленных работ по исследованию функционального состояния мышц сердца, сердечно-сосудистой системы в целом при ожирении остается малоизученным микроциркуляторное русло, что, несомненно, влияет

на поиски путей профилактики и лечения ожирения и его осложнений.

Цель настоящей работы — оценить состояние микроциркуляции, трансапикалярного обмена и кислородного обеспечения тканей у больных алиментарно-конституциональным ожирением (АКО) и гипоталамическим ожирением (ГО) в зависимости от его степени, продолжительности заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 207 больных ожирением (98 — АКО и 108 — ГО, в том числе 86 мужчин и 121 женщина) в возрасте от 18 до 62 лет. Продолжительность АКО до 5 лет была у 26 больных, от 5 до 10 лет — у 27, более 10 лет — у 45, при ГО — соответственно у 30, 32 и 47 больных.

Наряду с общеклиническим обследованием у больных исследовали микроциркуляторное русло с помощью фотошейлевой лампы фирмы "Carl Zeiss" (ГДР) с 64-кратным увеличением. Результаты оценивали по шкале (в баллах) [8]. Определяли такие показатели микроциркуляции, как внутрисосудистый (ВнуКИ), сосудистый (СКИ), внесосудистый (ВнеКИ) и общий (ОКИ) конъюнктивальный индекс.

Трансапикалярный обмен изучали методом капиллярно-венозной разницы по общему белку и величине гематокрита [4]. Для определения адаптивных возможностей и скрытых нарушений трансапикалярного обмена использовали гидростатическую пробу.

Кислородное обеспечение тканей оценивали по определению напряжения кислорода в коже предплечья методом полярографии с использованием полярографа ЛП-7 (ЧССР) и открытого остекленного платинового игольчатого электрода диаметром 0,2 мм. Для оценки доставки и потребления кислорода тканям проводились кислородная и ишемическая пробы. При этом изучали следующие показатели: pO_2 — начальное напряжение кислорода (в кПа), t_1 — латентный период начала увеличения напряжения кислорода при ингаляции кислородом (в с), $pO_{21'}$ и $pO_{22'}$ — величина прироста pO_2 соответственно за 1-ю и 2-ю минуты кислородной пробы, pO_2^{max} — максимальное pO_2 на высоте кислородной пробы, t_2 — время достижения максимального pO_2 , t_1 — латентный период начала потребления кислорода при ишемической пробе, $pO_{21'}$ и $pO_{22'}$ — величина pO_2 за 1-ю и 2-ю минуты ишемической пробы, t_4 — время достижения стабильного уровня pO_2 , pO_3 — конечное напряжение pO_2 , t_5 — латентный период начала прироста pO_2 в тканях после прекращения ишемической пробы, t_6 — время достижения исходного уровня pO_2 .

Контрольную группу составили практически здоровые лица (24) аналогичного возраста.

Результаты и их обсуждение

Как показали проведенные исследования, у больных ожирением имели место выраженные нарушения различных звеньев системы микроциркуляции. Внесосудистые изменения проявлялись периваскулярным отеком, кровоизлияниями в сетчатую оболочку, при этом если при I-II степени ожирения они имели место у отдельных больных, то при IV степени они отмечались у 75% больных. Более ранние изменения претерпевали сами сосуды, которые отмечались у 45% больных ожирением I степени и характеризовались неравномерностью калибра, извитостью, сетевидной структурой, наличием микроаневризм. Частота и степень изменения сосудов нарастали по мере увеличения массы тела, такие изменения наблюдались у всех больных ожирением IV степени. Внутрисосудистые изменения проявлялись прерывистостью кровотока, микротромбозом, сладж-феноменом, увеличивались

с прогрессированием ожирения и имели место у 95% обследованных с IV степенью ожирения. Следует отметить, что как сосудистые, так и внесосудистые изменения были более выражены при ГО (СКИ при I и IV степени ожирения составил $3,06 \pm 0,10$ и $8,35 \pm 0,25$ соответственно при норме $1,68 \pm 0,05$, ВнеКИ — $0,45 \pm 0,05$ и $2,65 \pm 0,12$ при норме $0,18 \pm 0,05$; у больных АКО — соответственно $2,45 \pm 0,06$ и $5,53 \pm 0,18$, $0,25 \pm 0,06$ и $1,75 \pm 0,12$). Это же относится к внутрисосудистым нарушениям микрогемодинамики, особенно у больных ожирением IV степени (при ГО ВнуКИ — $7,50 \pm 0,25$, АКО — $2,75 \pm 0,18$ при норме $0,63 \pm 0,08$; $p < 0,01$). Нарушения различных звеньев микроциркуляции были тесно связаны между собой, о чем свидетельствует корреляционная связь между изучаемыми конъюнктивальными индексами ($r = +0,55-0,41$).

Величина проницаемости сосудистой стенки для жидкости и белка зависела от степени ожирения и его формы. У больных АКО I степени проницаемость стенки капилляров для жидкости была в 2 раза больше нормы ($5,32 \pm 0,56$ при норме $2,74 \pm 0,19$ мл; $p < 0,01$) и увеличивалась при II степени ожирения с последующей стабилизацией (при II степени — $7,11 \pm 0,65$ мл, IV степени — $7,56 \pm 0,90$ мл).

Проницаемость стенки капилляров для белка также была значительно увеличенной, однако не зависела от степени ожирения (при I степени — $8,40 \pm 0,82\%$, при II и IV степени соответственно $9,39 \pm 1,10$ и $9,54 \pm 1,34\%$, $p > 0,05$). У больных ГО проницаемость сосудистой стенки как для жидкости, так и для белка также была увеличенной (соответственно $8,33 \pm 1,20$ мл и $9,28 \pm 1,59\%$), однако по мере увеличения массы тела проницаемость снижалась и при IV степени ожирения не отличалась от нормы ($3,52 \pm 0,55$ мл и $4,69 \pm 0,98\%$; $p > 0,05$), что, вероятно, было связано с превалированием органических изменений стенок капилляров. Проведенный анализ состояния проницаемости стенки сосудов и внесосудистых изменений показал, что внесосудистые изменения во многом зависели от состояния сосудистой стенки (между проницаемостью стенок капилляров и внесосудистыми изменениями имела место прямая корреляционная связь $r = +0,26$). Состояние проницаемости стенки капилляров для жидкости и белка влияло на внутрисосудистую гемокциркуляцию (коэффициент корреляции между ВнуКИ и проницаемостью для жидкости составлял $r = -0,26$ и для белка $r = -0,20$, при этом между проницаемостью стенок капилляров для жидкости и белка была прямая корреляционная связь $r = +0,34$, $r = +0,44$).

Вектор проницаемости как для жидкости, так и для белка у больных ожирением чаще (у 62,30%) был отрицательным — кровь — ткань.

При проведении гидростатической пробы прирост проницаемости для жидкости и белка стенок капилляров у больных АКО составил соответственно $3,24 \pm 0,21$ мл и $3,93 \pm 0,46\%$ при норме $2,23 \pm 0,15$ мл и $3,52 \pm 0,42\%$, однако в процентном отношении к исходной величине он был существенно снижен (на 25-36%) по сравне-

нию с контролем. У больных ГО абсолютная величина прироста проницаемости для жидкости не отличалась от нормы, для белка была снижена (соответственно $2,59 \pm 0,30$ мл и $2,32 \pm 0,41\%$). Следует отметить, что если у больных АКО и ГО IV степени прирост проницаемости для жидкости после гидростатической пробы по сравнению с I степенью ожирения не изменился, то для белка у больных АКО — увеличился ($5,32 \pm 1,22\%$), у больных ГО — уменьшился ($2,0 \pm 0,63\%$).

Увеличение степени проницаемости стенок капилляров ведет к накоплению в интерстициальном пространстве жидкости с низкомолекулярными белками, что, с одной стороны, нарушает транспортную функцию капилляров, ухудшает диффузию кислорода в ткани, с другой — ухудшает реологические свойства крови, гемомикроциркуляцию, усугубляет гипоксию тканей, метаболические процессы, в том числе в самих капиллярах.

Исследование кислородного баланса тканей показало, что базальное напряжение кислорода в коже больных АКО практически не отличается от контроля, в то же время у больных ГО оно было существенно снижено (у больных АКО — $3,73 \pm 0,20$ кПа, у больных ГО — $2,56 \pm 0,12$ кПа соответственно: $p > 0,05$ и $p < 0,05$, у здоровых — $3,84 \pm 0,22$ кПа). Латентный период начала увеличения напряжения кислорода при ингаляции кислородом у всех больных был удлинен, напряжение кислорода через 1,2 мин и максимальное было снижено, латентный период начала потребления кислорода увеличен, его утилизация на протяжении всей ишемической пробы снижена. Период восстановления начального уровня кислорода в тканях после прекращения ишемической пробы был увеличен, а величина pO_2 была существенно ниже контроля (см. рисунок).

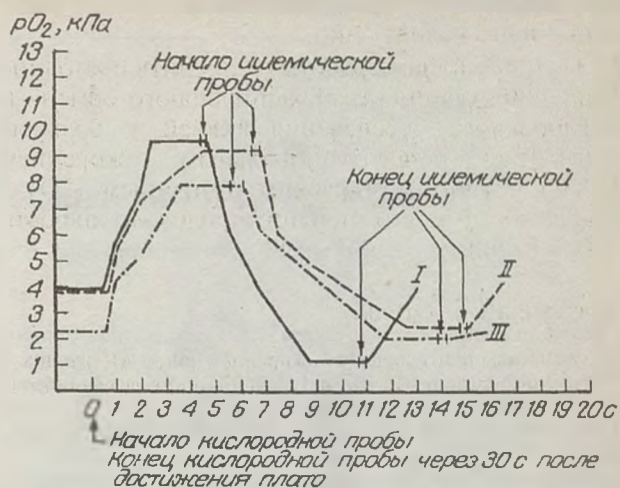
Нарушение кислородного обеспечения тканей нарастало по мере увеличения степени ожирения и зависело от состояния микроциркуляции и проницаемости стенок капилляров, о чем свидетельствовала прямая корреляционная связь между начальным напряжением кислорода в коже и состоянием стенок капилляров, гемомикроциркуляцией (соответственно $r = +0,32$ и $r = +0,37$).

Таким образом, несмотря на увеличение времени доставки и потребления кислорода, у всех больных ожирением имели место гипоксия тканей, снижение потребления ими кислорода (микроциркуляторная и тканевая гипоксия).

Выводы

1. При ожирении возникают существенные нарушения микроциркуляции, которые проявляются изменениями капиллярного кровотока, стенок сосудов и в большей степени внесосудистого пространства. Повышается проницаемость стенок капилляров для жидкости и белка с преимущественным направлением субстратов из крови в ткань, существенно снижаются их адаптивные резервы.

2. У больных АКО и ГО нарушается кислородное обеспечение тканей, которое проявляется



Кислородное обеспечение тканей в контроле (I), у больных АКО (II) и ГО (III).

ухудшением как доставки, так и утилизации кислорода, прогрессирует по мере увеличения степени ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейл Е. А., Оленева В. А., Шатерников В. А. Ожирение. — М., 1986.
2. Ефимов А. С., Карабун П. М., Эпштейн Е. В. Ожирение и сахарный диабет. — Киев, 1987.
3. Иванов С. И. // Патология внутренних органов при нейрогормональных и обменных нарушениях. — Л., 1988. — С. 118-128.
4. Казначеев В. П., Дзизинский А. А. Клиническая патология транскapиллярного обмена. — М., 1975.
5. Коваленко Е. А., Березовский В. А., Эпштейн И. М. // Кардиология. — 1971. — № 3. — С. 134.
6. Коваленко Е. А. // Актуальные вопросы нарушений гемодинамики и микроциркуляции в клинике и эксперименте. — М., 1984. — С. 26.
7. Копытов Ю. Л., Кузько П. В. Профилактика ожирения в поликлинических условиях. — Киев, 1985.
8. Малая Л. Т., Микляев И. Ю., Кравчун П. Г. Микроциркуляция в кардиологии. — Харьков, 1977.
9. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. — М., 1984.
10. Vacherow A. // Rev. Palais Lecouv. — 1991. — Vol. 19, N 185. — P. 47-56.

Поступила 11.11.94

B. A. Zelinsky, S. A. Sokur - PATHOPHYSIOLOGY OF THE MICROCIRCULATORY BED IN OBESITY

Summary. A total of 207 patients with alimentary constitutional and hypothalamic obesity were examined in order to assess the status of the microcirculatory bed, including the status of capillary walls, hemocirculation, transcapillary metabolism, oxygen delivery to tissues in patients with various forms of obesity. Bulbobiomicroscopy, assessment of capillary wall permeability by the hydrostatic test, polarographic study of oxygen tension in the skin using oxygen and ischemic test were employed. Obese patients were found to develop appreciable microcirculatory disorders (vascular, intravascular, extravascular); capillary walls became better penetrable for liquid and proteins and the adaptation reserve of these vessels decreased, with the substrate movement from blood to tissues predominating. A correlation has been traced between the status of the circulation and capillary walls, and extravascular shifts, on the one hand, and capillary permeability, on the other. Oxygen delivery to tissues was disordered in obese patients, this manifesting by deterioration of both oxygen delivery and consumption. The degree of impairment of various components of microcirculation and oxygen supply of tissues augmented with body mass increase.

© О. В. ФОФАНОВА, 1995

УДК 616-007.119-053.2(048.8)

О. В. Фофанова

СИНДРОМ ГЕТЧИНСОНА-ГИЛФОРДА (ПРОГЕРИЯ)

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Синдром Гетчинсона—Гилфорда (Hutchinson—Gilford Progeria Syndrome), или прогерия (сенильный пазизм) — исключительно редкое генетическое заболевание детей с клиническими чертами преждевременного старения.

Впервые этот синдром был описан двумя английскими врачами — хирургом, офтальмологом и дерматологом J. Hutchinson (1828-1913) в 1886 г. и Н. Gilford (1861-1941) в 1897 г. Термин “прогерия” к этому синдрому впервые применил Gilford в 1904 г.

Частота заболевания составляет 1 на 8 млн новорожденных (De Busk, 1972). К настоящему времени в мировой литературе описано около 70 пациентов с этим синдромом.

Этиология прогерии неясна.

Генетическая модель наследования неизвестна в связи с крайней редкостью встречаемости синдрома и отсутствием потомства у больных. Однако исследования зарубежных ученых [2-4, 7] позволяют говорить о спорадической доминантной мутации как генетической основе данного синдрома. Отмечается влияние возраста отца как возможной причины новых мутаций. Так, средний возраст отцов составляет 35-37 лет.

Аутосомно-рецессивный тип наследования синдрома также обсуждается в литературе [7, 8, 11]. Этот тип наследования был впервые предположен Gahr и соавт. в 1960 г. при описании двух монозиготных сестер, а впервые сообщил о семейном случае прогерии Paterson в 1922 г., хотя описание двух больных братьев было неполным и без фотографий.

Клиническая картина прогерии представлена симптомами прогрессирующего преждевременного старения.

Дети рождаются нормальными, но к 1-му году жизни наблюдается выраженная задержка роста и массы тела. Конечный рост в среднем достигает 100 см. В первые годы жизни развивается тотальная алопеция. Кожа тонкая, лоснящаяся, сухая, тугонатянутая (на кистях и стопах, наоборот, морщинистая). В нижней части живота и бедрах кожные изменения напоминают склеродермию. С возрастом появляются коричневые пигментные пятна. Потовые и сальные железы атрофируются.

Подкожный жировой слой полностью отсутствует, за исключением лобковой области. На черепе выражена подкожная венозная сеть. Ногти дистрофичные, вплоть до аплазии. Зубы прорезываются с задержкой, аномально расположены, с ранним разрушением как молочных, так и постоянных зубов.

Характерен вид лица: с экзофтальмом, тонким клювовидным носом, большим мозговым и малым лицевым черепом. Голос тонкий.

Скелетные аномалии включают резорбцию ключицы с замещением фиброзной тканью, резорбцию конечных фаланг кистей (acroosteolysis), истончение длинных трубчатых костей и ребер, тугоподвижность суставов пальцев, увеличение локтевых и коленных суставов. Часты асептические некрозы головки бедренной кости и вывих тазобедренного сустава.

Пубертат обычно не наступает, наружные гениталии гипоплазированы.

Интеллект средний или выше среднего.

Для данного синдрома характерны распространенный атеросклероз с поражением коронарных и мезентериальных сосудов, аорты, сосудов головного мозга, с гиперлипидемией. Следует отметить, что заболевания, характерные для нормального процесса старения (катаракта, опухоли, сахарный диабет), встречаются при прогерии крайне редко.

Прогноз для жизни неблагоприятный: продолжительность жизни колеблется от 7 до 28 лет, в среднем составляя 12-13,5 года [1, 4, 5, 7, 10]. Основные причины летальных исходов — острый инфаркт миокарда, стойкая сердечная недостаточность, инсульты. На аутопсии выявляются распространенный

атеросклероз, гипоплазия гонад, иногда гипоплазия надпочечников и значительная гиперплазия тимуса, истончение коркового слоя костей.

Прогерия как модель преждевременного старения изучается в разных аспектах: метаболическом, гормональном, гистологическом, иммунологическом, молекулярном.

Гормональные исследования у детей [4] выявляют нормальную почечную секрецию соматотропного гормона гипофиза, но крайне низкий уровень инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в плазме крови. Это позволяет предполагать наличие у данных больных бioneактивного пула СТГ в крови, либо периферическую резистентность к эндогенному СТГ, либо выраженный дефицит питания. Трехмесячный период высококалорийного питания не увеличивает уровень ИФР-1 в крови, но ускоряет линейный рост.

Прогерия считается состоянием, связанным с инсулинорезистентностью умеренной степени. В 1983 г. [9] впервые была описана девочка, у которой в 2-летнем возрасте уровень инсулина в крови натощак составлял 20-40 мкг/дл. В 4 года через 3 мес после удаления кисты яичника развилась гипергликемия натощак (до 250 мкг/дл) с высоким уровнем инсулина (более 2200 мкЕД/мл) и С-пептида (32,4 нг/мл) в крови. Уровень гемоглобина A₁ достигал 10%. Связывание инсулина с рецепторами эритроцитов было в пределах нормальных значений.

Иммунологический аспект в патогенезе прогерии впервые был выдвинут Walford в 1970 г. В 1973-1976 г. Singal и Goldstein выявили отсутствие либо резкое снижение экспрессии HLA культурой фибробластов кожи у детей с прогерией. Вместе с тем другие исследователи, анализируя экспрессию HLA у детей с прогерией и их здоровых родственников [2], не выявили ни количественного, ни качественного дефицита в экспрессии HLA в фибробластах кожи. Различия в частоте встречаемости ряда HLA-антигенов у больных прогерией и здоровых людей не дает право в настоящее время говорить о специфической ассоциации HLA и прогерии в связи с малым числом исследуемого материала.

Цитогенетический анализ выявил инвертированную вставку хромосомы 1 в 70% клеток биоптата кожи у 8-летнего мальчика с прогерией. Это первая описанная аномалия в изучаемой группе из 10 детей [4].

Биохимическими исследованиями показано, что одним из биомаркеров старения является моченая экскреция гиалуроновой кислоты. В норме у детей и подростков содержание ее составляет менее 1% от уровня общих гликозаминогликанов и увеличивается с возрастом до 5-6%. У детей с прогерией выявлено значительное повышение (до 10-20%) экскреции гиалуроновой кислоты с мочой по сравнению со здоровыми людьми [4]. Данное повышение не наблюдается ни при одном генетическом заболевании, кроме синдрома Вернера, или “прогерии взрослых” [4]. Считается, что гиалуроновая кислота является ключевым фактором ангиогенеза в процессе созревания и старения.

Изучение культуры фибробластов кожи от пациентов с прогерией выявляет значительное снижение клеточного роста вследствие подавления митотической активности. С другой стороны, отмечается нормальное распределение типов коллагена в коже, характерное для детей, а именно, преобладание коллагена 3-го типа над коллагеном 1-го типа [8].

Имеются данные, что в основе прогерии лежит дефицит метаболизма витамина E [7].

Ряд исследователей связывают прогерия с генетически обусловленной ошибкой в синтезе внутриклеточных белков. Так, показано, что эритроциты больных детей содержат повышенную термолабильную фракцию ферментов: глюкозо-6-

фосфатдегидрогеназу и 6-фосфоглюкопатдегидрогеназу [6]. Другие работы не подтверждают эту концепцию [3].

Данные о лечении детей с прогерией крайне малочисленны.

Имеются сообщения об успешном использовании рекомбинантного гормона роста, в результате чего было достигнуто увеличение скорости роста [4].

Патогенетически оправданными считаются терапия витамином Е для восполнения его дефицита (Ayres и Milhan, 1974) и усиленное белковое питание.

Значительный интерес представляет единственное в литературе сообщение об аортокоронарном шунтировании и транслюминальной ангиопластике у 14-летней девочки с прогерией [5]. В 7-летнем возрасте она перенесла 2 эпизода транзиторной правосторонней гемиплегии. Агиография выявила полную окклюзию внутренней сонной артерии слева. Первые приступы стенокардии появились у нее в 7-летнем возрасте, а в 11 лет девочка перенесла инфаркт миокарда. В 14 лет, на фоне 20-30 эпизодов стенокардии в сутки, коронароангиография выявила 60-100% атеросклероз коронарных артерий. Через 2 нед после операции аортокоронарного шунтирования приступы стенокардии возобновились. При коронароангиографии отмечалась 90% обструкция дистального анастомоза. В связи с этим у девочки произведена транслюминальная баллонная катетеризация места стеноза, с положительным эффектом.

Приводим описание собственного клинического случая.

Больная Н., 3 лет 9 мес., поступила в детское отделение ЭНЦ РАМН с жалобами на отставание в росте и массе, сниженный аппетит, облысение, резкую головную боль.

Из анамнеза жизни: девочка от 1-й беременности, протекавшей с токсикозом первой половины, с угрозой выкидыша на 5-6-й неделе. Роды на 38-й неделе, в головном предлежании. Закричала сразу, асфиксия не наблюдалась. Оценка состояния по шкале Апгар 8 баллов. Масса тела при рождении 3100 г, длина — 54 см. После рождения отмечалась кефалогематома обеих теменных областей. К груди приложена на 2-е сутки жизни, сосала активно. Из родильного дома выписана в срок.

Раннее развитие: держит голову с 1 мес жизни, сидит с 6 мес жизни, ходит с 1 года 2 мес, зубы появились в 1 год 1 мес, говорит с 1,5 лет. Грудное вскармливание — до 1 года 8 мес.

Перенесенные заболевания: дисплазия тазобедренных суставов (в 1 мес жизни), двусторонний врожденный вывих бедер (диагностирован в 6 мес жизни), стоматит, легкая форма (в 3 года).

Аллергологический анамнез неотягощен.

Наследственность по низкорослости не отягощена. Мать 24 лет, рост 165 см, родственники со стороны матери: бабушка — рост 157 см, дедушка — 180 см, тетя — 168 см. Отец 26 лет, рост 176 см; родственники со стороны отца: бабушка — рост 157 см, дедушка — 170 см. Отягощена наследственность по сахарному диабету II типа, который имеется у бабушки со стороны отца и у прабабушки со стороны матери. Отягощена наследственность по бронхиальной астме, тяжелая форма которой имеется у прадедушки со стороны матери и у двоюродной прабабушки со стороны матери.

Анамнез заболевания: с 2-месячного возраста замечены уплотнение кожных покровов и подкожной жировой клетчатки, лоснящаяся кожа на бедрах, животе, ягодицах, цианоз носогубного треугольника. В 3-месячном возрасте диагностирована легкая форма склеродермии. При исследовании биоптата кожи выявлен гиперкератоз эпителия и умеренный склероз дермы. Консультирована дерматологом: диагноз склеродермии был снят, больше данных, свидетельствующих о склеродерме. Получала лечение преднизолоновой мазью в течение 3 мес с умеренным эффектом — блеск и плотность кожных покровов уменьшились. В возрасте 1 года появилась венозная сеть на голове. Отмечалась гипотрофия II-III степени. Невропатолог диагностировал перинатальную энцефалопатию, компенсированную гидроцефалию. В 1 год 7 мес девочка была впервые консультирована эндокринологом: диагностирована задержка физического развития смешанного генеза. Масса тела 7800 г, костный возраст соответствовал паспортному. В 1 год 10 мес начали выпадать волосы на голове. В 1 год 11 мес впервые консультирована генетиком, поставлен диагноз: "Синдром Гетчинсона-Гилфорда". Девочка была обследована в стационаре по месту жительства: рост 73 см, масса 7900 г. На ЭКГ: метаболические изменения миокарда



Больная Н.

желудочков, нагрузка на левый желудочек. Фонокардиография выявила систолический шум в четвертом межреберье у левого края грудины, не связанный с тонами, средней амплитуды, занимающий 1/3-2/3 систолы, веретенообразный по форме. В 3-летнем возрасте у ребенка появилась головная боль. При ультразвуковом исследовании печени обнаружено повышение эхогенности паренхимы по всему срезу за счет плотных мелких эхо-сигналов. На ЭКГ сохранялись гипоксические изменения в миокарде. На ФКГ патологический шум зарегистрирован не был. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня АСТ до 48,5 Е/л. В 3-летнем возрасте девочка получала лечение тиреоидином (1 мес), диакарбом — 0,08 г/сут (3 курса по 5 дней), аспаркамом — 1 таблетка в сутки, ферментами (панкреатин, эссенциале, карсил).

Данные обследования в ЭНЦ РАМН. Хронологический возраст 3,9 года. Рост 81,2 см. Коэффициент стандартного отклонения (SDS роста) — 4,35. Масса тела 9,5 кг. Рост сидя 48,5 см, коэффициент "верхний сегмент/нижний сегмент" 1,48. Окружность головы 49 см.

Отмечаются ярко выраженные черты синдрома Гетчинсона — Гилфорда: 1) крупная голова с диспропорционально большим мозговым черепом и малым лицевым. Вдавленность височных костей; 2) выраженная венозная сеть на голове; 3) тотальная алопеция; 4) узкий, деформированный нос с истончением кожи на нем, цианоз носогубного треугольника; 5) истончение кожи на туловище, конечностях, морщинистость кожи на ладонях и ступнях. Склеродермоподобные изменения кожи на животе, спине и ягодицах — очаги депигментации диаметром 0,5-0,7 см, множественные, уплотненные. Депигментация сосков; 6) подкожная жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно; 7) гипоплазия ногтей кистей и стоп; утолщение межфаланговых суставов и концевых фаланг кистей и стоп; варусная девиация верхней трети предплечий, короткая шея (см. рисунок).

Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 104 удара в минуту, АД 80/50 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Зев чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Стул регулярный. Дизурических расстройств нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Эндокринный статус: щитовидная железа не увеличена, симптомов нарушения функции нет. Симптомы гипокортицизма отсутствуют. Половой статус препубертатный: Ах 0, Р 0, Ма 0, Ме 0.

Данные лабораторно-инструментальных исследований. Общ. анализ крови: Нб 132 г/л, эр. $4,41 \cdot 10^{12}/л$, цв. пок. 0,9, л. $7,7 \cdot 10^9/л$, п. 1%, с. 33%, э. 2%, лимф. 57%, мон. 7%; СОЭ 3 мм/ч. Биохимический анализ крови: белок 72 г/л, мочевина 4,9 ммоль/л, креатинин 33,4 мкмоль/л, билирубин 16,4 ммоль/л,

триглицериды 0,45 ммоль/л, холестерин общий 4,5 ммоль/л, α -холестерин 1,18 ммоль/л, β -холестерин 3,2 ммоль/л, апоА-1 1,30 г/л, АЛТ 11,5 Е/л, АСТ 23,2 Е/л, щелочная фосфатаза 233 Е/л, неэстерифицированные жирные кислоты 0,84 ммоль/л, кальций ионизированный 1,24 ммоль/л, калий 4,2 мэкв/л, натрий 139 мэкв/л, фосфор 1,44 ммоль/л, хлориды 100 ммоль/л. Гликемический профиль: 6 ч — 6,5 ммоль/л, 12 ч — 5,7 ммоль/л, 14 ч — 3,9 ммоль/л, 18 ч — 6,6 ммоль/л, 21 ч — 4,6 ммоль/л. Общий анализ мочи: плотность — 1024, следы белка, лейкоцитов 8-12 в поле зрения.

Гормональное исследование крови: кортизол 321,4 нмоль/л, общий трийодтиронин 2,48 нмоль/л, общий тироксин 100,0 нмоль/л, ТТГ 2,10 мкЕД/л, пролактин 248,0 мкЕД/л, ЛГ 1,60 ЛД/л, ФСГ 5,50 ЕД/о, 17-оксипрогестерон 1,5 нг/мл. Соматотропный гормон на фоне стимуляционной пробы с клофелином: 0 мин — 1,7 нг/мл, 30 мин — 1,5 нг/мл, 60 мин — 2,3 нг/мл, 120 мин — 71,0 нг/мл, 150 мин — 29,3 нг/мл.

Гормональное исследование мочи: свободный кортизол 1115,0 нмоль/л на 1 г креатинина (креатинин 0,24 г/л). Дегидроэпиадростерон-сульфат — следы.

Показатели гуморального аутоиммунитета: у больного ребенка не выявлено антител ни к тиреоглобулину человека, ни к микросомальному антигену тиреоцитов, ни к поверхностным антигенам клеток аденогипофиза и клеток коры надпочечников крысы.

Вместе с тем у матери ребенка обнаружены антитела к поверхностным антигенам клеток аденогипофиза крысы, а у бабушки по материнской линии — слабо положительная реакция на наличие антител к микросомальному антигену тиреоцитов при отсутствии антител к другим изучаемым антигенам.

Рентгенографическое исследование: на рентгенограмме черепа и кистей структура костей не изменена. Форма и размеры турецкого седла обычные. Сосудистый рисунок костей свода усилен. Дифференцирование скелета соответствует 12-15 мес. Ногтевые фаланги деформированы, треугольной формы. На рентгенограмме стоп отмечается небольшое уплотнение стенок *arteria dorsalis pedis*.

Компьютерная томография головного мозга: на серии компьютерных томограмм изменения плотности мозговой ткани не выявлено. Желудочковая система не изменена. Хиазмальная цистерна расширена. Несколько расширена межполушарная щель. Данных, свидетельствующих об объеме процессе головного мозга, не выявлено.

ЭКГ: ЧСС 120 в минуту, ритм синусовый. Электроэнцефалограмма: на фоне умеренных диффузных изменений биоритмики с признаками дизэнцефальной заинтересованности отмечаются признаки ирритации стволово-дизэнцефальных структур с легким акцентом справа, в теменно-затылочной области. Эхоэнцефалограмма: эхо-пульсация неустойчиво усилена до 55%, смещения срединных структур нет, легкое расширение III желудочка (до 6 мм), вентрикулярный индекс умеренно выше нормы. Заключение: смещения срединных структур не выявлено. Расширение боковых желудочков.

Ультразвуковое исследование: щитовидная железа: типично расположена, контуры ровные, структура гомогенная. Правая доля 2,3×1,1×0,9 см, слева — 2,4×1,2×0,9 см, толщина перешейка 0,4 см. Объем щитовидной железы 2,55 мл. Надпочечники: не увеличены. Органы малого таза: размеры матки и яичников соответствуют возрастной норме. Матка: 3,1×1,3×1,1 см, правый яичник: 1,6×1,2×0,8 см, левый яичник: 1,4×1,2×1,0 см. Печень: увеличена правая доля — 8,5 см, левая доля 2,6 см. Структура паренхимы гомогенная, внутрипеченочные протоки не расширены. Воротная вена не рас-

ширена. Желчный пузырь конкрементов не содержит. Почки: топография не изменена, размеры в пределах возрастной нормы. Структуры хорошо дифференцированы, без гидро-нефротических изменений и достоверных эхо-признаков дополнительных объемных включений. Паренхима гомогенна, толщина ее соответствует возрастной норме.

Консультация окулиста: моторно-зрительных нарушений не выявлено. Передний отрезок и среды без патологии. Глазное дно: диски бледно-розовые, сосуды умеренно расширены, полнокровны, извиты по всей протяженности сетчатки. Сетчатка на периферии разряжена, небольшие отеки. Заключение: повышение внутричерепного давления.

Консультация невропатолога: субкомпенсированная гидроцефалия на фоне скудной церебральной симптоматики.

Консультация дерматолога: Alopecia totalis. Рекомендованы курсы лечения препаратами, улучшающими микроциркуляцию (трентал, троксевазин), поливитамины (В₁, В₂, В₆, В₁₅, А, Е); наружно — втирание с массажем головы геля эктоветина, геля троксевазина, димексида, Ol. Ricini.

Учитывая имеющиеся в литературе данные об эффективности применения гормона роста у детей с прогерией [4], для увеличения линейного роста девочке был назначен пробный 3-месячный курс лечения рекомбинантным гормоном роста человека "SAIZEN" (ARES-SERONO). Недельная доза составила 15 ЕД/м², суточная доза — 1 ЕД, подкожно, ежедневно, 7 раз в неделю.

Лечение рекомендовано проводить под контролем гликемии и суточной глюкозурии.

Помимо гормона роста, девочке назначено лечение, рекомендованное дерматологом, и полноценное белковое питание.

Таким образом, представленный материал, основанный на данных анамнеза, жалоб, результатах клинического обследования и лабораторно-инструментальных исследований, подтверждает наличие у ребенка классического синдрома Гетчинсона-Гилфорда (прогерии).

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова С. И., Семанова Е., Демикова Н. С., Блиникова О. Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — Л., 1987.
2. Brown W. T., Darlington G. J., Arnold A. et al. // Clin. Genet. — 1980. — Vol. 17, N 3. — P. 213-219.
3. Brown W. T., Darlington G. J. // Amer. J. hum. Genet. — 1980. — Vol. 32, N 4. — P. 614-619.
4. Brown W. T. // Amer. J. clin. Nutr. — 1992. — Vol. 55, N 6. — Suppl. — P. 1222S-1224S.
5. Dyck J. D., David T. E., Burke B. et al. // J. Pediat. — 1987. — Vol. 111, N 3. — P. 407-410.
6. Goldstein S., Moerman E. J. // Amer. J. hum. Genet. — 1978. — Vol. 30, N 2. — P. 167-173.
7. Mc Kusick A. V. Mendelian Inheritance in Man. — 9-th Ed. — London, 1990. — P. 797-798.
8. Rautenstrauch T., Snigula F., Krieg T. et al. // Europ. J. Pediat. — 1977. — Vol. 124, N 2. — P. 101-112.
9. Rosenbloom A. L., Kappy M. S., DeBusk F. L. et al. // J. Pediat. — 1983. — Vol. 102, N 3. — P. 400-402.
10. Saik D. // Hum. Genet. — 1982. — Vol. 62, N 1. — P. 1-15.
11. Viegas J., Soura P. L. R., Saizano F. M. // J. med. Genet. — 1974. — Vol. 62, N 1. — P. 1-15.

Поступила 16.08.94

© А. В. ДРЕВАЛЬ, 1995
УДК 616.379-008.64-085.07

А. В. Древаль

ЛЕЧЕНИЕ НЕОСЛОЖНЕННОГО ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА (ЛЕКЦИЯ)

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Сахарный диабет II типа, или инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) — распространенное эндокринное заболевание, им страдают до 5-10% населения в возрасте 60-70 лет, частота ИНСД быстро нарастает у лиц старше 40 лет, хотя он встречается и в более раннем возрасте. Смертность среди больных ИНСД примерно в 2 раза выше, чем среди лиц, не страдающих диабетом. В частности, у заболевших ИНСД в возрасте до 50 лет ожидаемая продолжительность жизни уменьшается на 5-10 лет. При этом продолжительность жизни у женщин меньше, чем у мужчин, но это различие стирается с возрастом. Основная причина смерти при ИНСД — сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания. Вместе с тем прогноз заболевания зависит не только от степени нормализации обмена веществ, но и от эффективности лечения таких часто сопутствующих ИНСД состояний, как гипертензия, ожирение, гиперлипидемия, а также от устранения вредных привычек, в частности курения.

Патофизиология ИНСД

Для ИНСД характерно снижение чувствительности к инсулину печени и периферических тканей, а также нарушение секреции инсулина в ответ на глюкозный стимул. Секреция инсулина может быть повышенной при легкой степени сахарного диабета, но у больных с выраженными метаболическими нарушениями, при высокой гипергликемии она обычно снижена. Если принять во внимание, что на начальном этапе заболевания в патогенезе доминирует инсулинорезистентность инсулинзависимых тканей, которая вторично ведет к компенсаторной гиперинсулинемии, то очевидно, что явный сахарный диабет с гипергликемией натощак и посталиментарной не развивается до тех пор, пока не происходит истощения β -клеток. Следовательно, для явного ИНСД характерно развитие секреторной инсулиновой недостаточности, которая сопровождается инсулинорезистентностью инсулинзависимых тканей. Генетически детерминированная при ИНСД инсули-

норезистентность усиливается такими факторами, как ожирение, переедание, особенно жирной пищи, а также при пониженной физической активности, и поэтому они способствуют проявлению сахарного диабета. Таким образом, инсулинорезистентность, с одной стороны, и недостаточная секреция инсулина, — с другой, патогенетически связаны с развитием заболевания, поэтому идеальным средством лечения ИНСД мог быть препарат, стимулирующий секрецию инсулина и одновременно снижающий резистентность тканей к инсулину. Показано, что такое действие оказывают у больных ИНСД сульфаниламидные сахаропонижающие средства (сульфаниламиды), повышающие главным образом секрецию инсулина и в меньшей степени снижающие инсулинорезистентность как печени, так и периферических тканей. Альтернативные таблетированные сахаропонижающие средства (ТСС) — бигуаниды — снижают главным образом инсулинорезистентность тканей.

Цели лечения ИНСД

С точки зрения больного, эффективное лечение сахарного диабета должно устранить его симптомы, а на фоне лечения сульфаниламидами или инсулином — не сопровождаться гипогликемическими реакциями, причем оно не должно существенно сказываться на качестве жизни и ее продолжительности (рис. 1). Цели врача несколько отличаются от требований больного и заключаются в достижении нормогликемии (поскольку в эпидемиологических исследованиях показано, что полная компенсация диабета предупреждает возникновение и прогрессирование его осложнений), предотвращении развития микро- и макроангиопатий, поддержании нормальной массы тела у каждого больного, лечении сопутствующих заболеваний, предотвращении побочных эффектов терапии. Вышеуказанные идеальные цели обычно корректируются в клинической практике в зависимости от реальных возмож-



Рис. 1. Терапевтические цели лечения сахарного диабета.
В идеальном случае цели больного и врача полностью совпадают.

ностей и желания больного им следовать. Это особенно касается пожилых и ряда других категорий больных.

Критерии эффективности лечения

Во многих ретроспективных и проспективных исследованиях показано, что поддержание гликемии на нормальном уровне или близком к нормальному снижает частоту развития поздних осложнений, в частности микро- и макроангиопатий. Поддержание гликемии на уровне, близком к нормальному, означает, что концентрация глюкозы в крови в течение суток максимально приближена к нормальным значениям, т.е. колеблется между 4,4 и 6,7 ммоль/л (80-160 мг%). Если достигнут такой уровень компенсации диабета и одновременно с этим нормализована масса тела, тогда не наблюдается глюкозурии и нормализуется уровень холестерина и триглицеридов при условии, что у больного нет сопутствующей первичной гиперлипидемии. Современные критерии компенсации сахарного диабета, рекомендуемые в Европейском согласительном сообщении, приведены в табл. 1.

Для достижения поставленных целей лечения ИНСД врач и больной должны тесно взаимодействовать. Особенно важно стремиться к достижению хороших показателей компенсации диабета у тех категорий больных ИНСД,

— кому предстоит долгая жизнь с сахарным диабетом, т.е. у относительно молодых и недавно заболевших лиц,

— кто в силу достаточно сохраненного общего состояния здоровья способен следовать терапевтическим, диетическим и другим специфическим и диктуемым болезнью требованиям.

У пожилых лиц, страдающих кроме сахарного диабета многими сопутствующими заболеваниями, и особенно у лиц с бедственным социальным статусом, приходится отклоняться от указанных строгих критериев компенсации, допуская более высокие показатели гликемии. У больных с ограниченным интеллектом или физическое состояние которых не позволяет рассчитывать на тщательное соблюдение образа жизни, которого требуют болезнь и назначаемая терапия, можно считать вполне допустимой гликемию в пределах 6,5-11,0 ммоль/л (120-200 мг%). У тяжелобольных с множественными сопутствующими заболеваниями, нуждающихся в постоянном постороннем уходе, уровень гликемии, поддерживаемый в пределах 8-16 ммоль/л (150-300 мг%), можно рассматривать как адекватный ситуации.

Основное побочное действие сахаропонижающих средств связано с из передозировкой. Гипогликемия, особенно у пожилых больных, стимулируя симпатико-адреналовую систему, провоцирует гипертонический криз, приступ стенокардии, развитие инсульта или инфаркта, что может привести к фатальным последствиям. У больных, которые не в состоянии вовремя обнаружить и устранить симптомы гипогликемии, необходимо поддерживать гликемию на достаточно высоком уровне. Гипогликемия у пожилых может быть обусловлена недостаточным питанием, что следует иметь в виду при подборе адекватной сахаропонижающей терапии.

Неблагоприятные экзогенные факторы, эндогенный стресс, интеркуррентная инфекция и несоблюдение диеты, взаимно отягощая друг друга, могут привести к развитию метаболической констелляции, включающей гипергликемию, полиурию, дегидратацию и гипернатриемию, т.е. к гиперосмолярной коме.

Вышеуказанные метаболические осложнения сахарного диабета и сахаропонижающей терапии можно предотвратить лишь при регулярной врачебной оценке общего состояния больного и адекватности проводимой терапии с обязательным самоконтролем гликемии и глюкозурии в домашних условиях.

Важным элементом эффективного лечения ИНСД является обучение больных принципам лечения и контроля заболевания в домашних условиях и, при необходимости, самостоятельной оперативной коррекции назначенной врачом терапии. Но, к сожалению, далеко не всегда после курса обучения больные ИНСД меняют привычное, но нерациональное питание и начинают регулярно самостоятельно исследовать гликемию и глюкозурию в домашних условиях.

Терапия ИНСД

С учетом патогенеза сахарного диабета стратегия его лечения включает следующие направления:

— восстановление нарушенной функции β -клеток, что достигается за счет:

Таблица 1

Критерии компенсации сахарного диабета (Европейское согласительное сообщение)

Параметр	Степень компенсации		
	хорошая	приемлемая	плохая
Гликемия:			
натощак:			
мг%	80-120	<140	>140
ммоль/л	4,4-6,7	<7,8	>7,8
посталиментарная:			
мг%	80-160	<180	>180
ммоль/л	4,4-8,8	<10	>10
HbA _{1c}	<ср. + 2 с. о. <ср. + 4 с. о. >ср. + 4 с. о.		
Глюкозурия, г%	0	<0,5	>0,5
Холестерин общий:			
мг%	<200	<250	>250
ммоль/л	<5,2	<6,5	>6,5
Холестерин ЛПВП:			
мг%	>40	>35	<35
ммоль/л	>1,1	>0,9	<0,9
Триглицериды:			
мг%	<150	<200	>200
ммоль/л	<1,7	<2,2	>2,2
Индекс массы тела, кг на 1 м² поверхности тела (индекс Кетле):			
у мужчин	<25	<27	>27
у женщин	<24	<26	>26

Примечание. Представленные показатели не всегда достижимы, а у некоторых больных и не должны быть целью лечения; значения гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) пока не стандартизованы, поэтому даны средние (ср.) и стандартные отклонения (с. о.) от средней; у молодых больных желательны более низкие показатели триглицеридов.

стимуляции секреции инсулина β -клетками, например сульфаниламидами, снижения гипергликемии;

— снижение резистентности инсулинзависимых тканей к циркулирующему инсулину под влиянием:

ТСС (например, сульфаниламидов или метформина), снижения гипергликемии;

— ограничение приема моносахаридов, что позволяет снизить гипергликемию после приема пищи, частично восстановить дисфункцию β -клеток и повысить чувствительность инсулинзависимых тканей к инсулину.

Традиционная тактика лечения ИНСД представлена на рис. 2. В начальной стадии болезни чрезвычайно важно обучить больных лечению и контролю заболевания в домашних условиях, подобрать оптимальную диетотерапию и по возможности расширить физическую активность. Если это лечение не компенсирует нарушенный обмен веществ, назначаются ТСС, сульфаниламиды или бигуаниды, а в случае их неэффективности — комбинация сульфаниламидов с бигуанидами или ТСС с инсулином. При полном истощении остаточной секреции инсулина переходят на монотерапию инсулином.

Диетотерапия и физические упражнения

Диетотерапия является базисом лечения ИНСД и ее принципы были подробно изложены ранее. Отметим лишь, что строгое соблюдение диеты (особенно при ожирении) и повышение физической активности больного могут существенно снизить потребность в сахаропонижающих препаратах при ИНСД. Физические упражнения, уменьшая инсулинорезистентность, способствуют снижению гиперинсулинемии и улучшают толерантность к углеводам. Кроме того, липидный профиль становится менее атерогенным — снижается содержание общего холестерина и триглицеридов в плазме, повышается уровень холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Но, к сожалению, ряд больных, обычно пожилого возраста, не в состоянии существенно расширить объем физических нагрузок вследствие заболевания суставов,

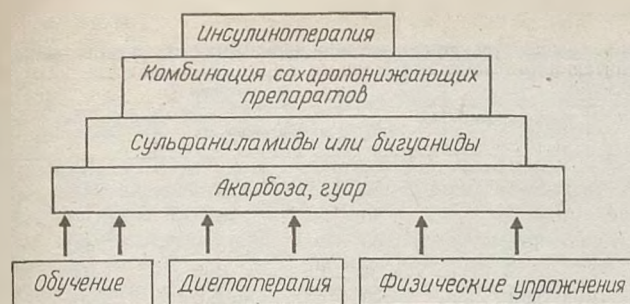


Рис. 2. Обычная последовательность назначения сахаропонижающих средств при ИНСД.

ишемической болезни сердца, выраженного поражения глаз или почек.

Значение снижения массы тела у тучных больных ИНСД нельзя переоценить, поскольку наличие ожирения ставит перед эндокринологом ряд трудноразрешимых терапевтических проблем. Во-первых, ожирение препятствует достижению нормогликемии диетическими средствами. Во-вторых, установлена четкая прямая связь между ожирением и инсулинорезистентностью, ведущей вначале к гиперинсулинемии, а затем и к развитию явного сахарного диабета. В свою очередь инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют развитию гипертензии и дислипидемии, что увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых болезней. В этой связи выделен так называемый "синдром Х", который включает сочетание инсулинорезистентности, гипертензии, повышенного уровня липопротеинов очень низкой плотности и повышенного содержания ЛПВП и при нем наблюдается повышенная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В-третьих, лечение тучных больных сульфаниламидами или инсулином в еще большей степени повышает гиперинсулинемию, что способствует прибавке в массе тела и нарастанию инсулинорезистентности. Все эти факторы врач вынужден учитывать при выборе оптимального лечения тучных больных ИНСД.

Снижения гипергликемии при ИНСД можно достичь, снижая скорость и степень всасывания углеводов из тонкой кишки. Это направление в лечении ИНСД интенсивно и успешно развивается в последнее время; к препаратам такого типа относятся гуар(гумми) и акарбоза.

Гуар (гумми)

Гуар представляет собой так называемый бескрахмальный полисахарид. Благодаря гелеобразующему свойству он значительно увеличивает вязкость жидкой пищи, замедляя тем самым всасывание нутриентов из желудочно-кишечного тракта. Гуар следует рассматривать как вспомогательное средство в диетотерапии сахарного диабета, которое не исключает одновременного лечения сульфаниламидами, бигуанидами или инсулином.

Гуар выпускается в гранулах и добавляется в пищу как гелеобразующий наполнитель, не всасывающийся в желудочно-кишечном тракте, который, увеличивая объем химуса, замедляет опорожнение желудка. Он также вызывает утолщение диффузионного слоя углеводов около ворсинок мукозы тонкой кишки. Оба эти эффекта ведут к замедлению всасывания принятых углеводов, что снижает посталиментарный пик гликемии. Помимо гликемии, гуар также снижает уровень холестерина в крови.

Вместе с тем гуар оказывает слабое сахаропонижающее действие. В большинстве случаев не следует ожидать снижения гликемии более чем на 10-20%. Поскольку препарат имеет высокую водопоглощающую емкость, его следует принимать с достаточным количеством жидкости, иначе могут образовываться плотные пищевые комки, доставляющие больному значительное беспокойство. Рекомендуется включать гуар в 1-3 приема пищи в течение дня.

Акарбоза

Как известно, дисахариды и олигосахариды не всасываются. Вначале они расщепляются кишечными α -гликозидазами до моносахаридов и последние абсорбируются в тонкой кишке. Отсюда очевидно, что ингибиторы интестинальных α -глико-

зидаз должны снижать уровень посталиментарной гликемии. Акарбоза — псевдотетрасахарид микробного происхождения — и является таким конкурентным и обратимым ингибитором интестинальных α -гликозидаз: замедляя образование из углеводов моносахаридов в тонкой кишке, она снижает скорость поступления глюкозы в кровь. Однако следует подчеркнуть, что акарбоза не блокирует утилизацию глюкозы, а также других моносахаридов и не снижает энергоемкость питания. На фоне лечения акарбозой сложные углеводы поступают в повышенных количествах в толстую кишку и расщепляются там микрофлорой до утилизируемых организмом энергоемких субстратов.

Акарбоза назначается как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими сахаропонижающими средствами. При этом наиболее существенно она снижает посталиментарную гликемию. Кроме того, при регулярном ее применении у больных ИНСД наблюдается снижение гликемии натощак, содержания гликозилированного гемоглобина, триглицеридов и гиперинсулинемии. Однако акарбоза заметно снижает уровень гликемии лишь тогда, когда углеводы в диете представлены главным образом в виде сложных сахаров, например крахмала, и лечение ею практически неэффективно при обильном потреблении простых сахаров, в частности сахарозы, фруктозы или глюкозы.

Замедление акарбозой процессов переваривания углеводов ведет к их повышенному поступлению в дистальные отделы тонкой кишки и в толстую кишку, что может вызвать такие побочные явления, как метеоризм, боли в животе, понос. Эти симптомы возникают в той или иной мере у половины больных и развиваются вследствие ферментативного разрушения углеводов кишечными бактериями, что ведет к повышению в просвете кишечника содержания короткоцепочечных жирных кислот, углекислого газа и водорода. Частота побочных эффектов снижается, если дозу акарбозы увеличивают до полной постепенно.

Акарбоза выпускается в виде таблеток с дозировкой 50 и 100 мг, принимается во время еды. Период полувыведения около 3 ч, но достаточная эффективность препарата может сохраняться и до 9 ч. Лечение начинают с низкой дозы (не более 5 мг), принимаемой во время завтрака, а при хорошей переносимости — обеда и ужина. Доза постепенно повышается под контролем гликемии, пока не будет достигнут оптимальный сахаропонижающий эффект, не вызывающий при этом побочных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная однократная доза составляет 200 мг и принимается до 3 раз в день.

Когда одна диетотерапия оказалась безуспешной при ИНСД, акарбоза может рассматриваться как препарат выбора, поскольку в отличие от сульфаниламидных сахаропонижающих препаратов она не увеличивает гиперинсулинемию и снижает потребность в эндогенном инсулине.

Акарбоза снижает посталиментарную гликемию примерно на 20-30%, или на 2,2 ммоль/л (40 мг%), а содержание гликозилированного гемоглобина на 1%, что позволяет прогнозировать эффект лечения акарбозой, когда она назначается в виде сахаропонижающей монотерапии ИНСД. Хотя акарбоза сама по себе и не вызывает гипогликемии, но у больных, получающих акарбозу, устраняя гипогликемию нужно приемом глюкозы, а не сахарозы, так как переваривание последней акарбозой нарушается.

Эффективность лечения акарбозой определяется сочетанием следующих условий:

- посталиментарная гипергликемия не устраняется традиционными лекарствами или модификацией диеты;
- больной диабетом склонен соблюдать диетические рекомендации;
- диета больного содержит достаточное количество сложных углеводов (крахмала более 100 г, а простых углеводов не менее 40% от всех углеводов в диете);
- доза акарбозы подбирается индивидуально;
- больные обучены самоконтролю диабета в домашних условиях.

Принципы лечения ТСС

Одна диетотерапия, без ТСС, часто не устраняет симптомы сахарного диабета и не снижает существенно гипергликемию у больных ИНСД, нередко вследствие недостаточно строгого соблюдения больным диетических рекомендаций врача. Когда в течение 3 мес не удается достичь удовлетворительных результатов лечения диетой, целесообразно назна-

Фармакокинетика и фармакодинамика распространенных сахаропонижающих сульфаниламидов

Препарат	Средняя суточная доза (пределы), мг	Всасывание в кишечнике	Биологическое действие			Элиминация, %		
			начало, мин	пик, ч	продолжительность, ч	в печени	в почках	с калом
Толбутамид	1600 (600-2000)	Быстро	60	2-3	6-10	30	90	6-8
Хлорпропамид	200 (100-600)	»	-	-	>24	80	>76	9
Глибенкламид	10 (2,6-20)	»	-	2-6	16-24	100	50	60
Гликвидон	60 (16-180)	»	60-90	2-3	8	100	0	100
Глипизид	10 (2,6-20)	»	30	1	8-10	90	60-90	16
Гликлазид	160 (40-240)	Медленно	-	2	6-12	90	60-70	10-20

чить ТСС. Но если симптомы сахарного диабета достаточно выражены на момент диагностирования болезни и уровень гликемии находится в пределах 13-17 ммоль/л, то лечение ТСС не следует откладывать более чем на 6-8 нед. При развернутой клинической картине декомпенсации диабета, сопровождающейся, например, быстрой потерей массы тела, или при уровне гликемии более 17 ммоль/л и отсутствии кетоза кроме диетотерапии целесообразно сразу назначить ТСС. Хотя инсулинотерапия обычно не является первым средством лечения после неэффективной диетотерапии, острые тяжелые метаболические нарушения, приведшие к госпитализации больного, следует устранять исключительно инсулином. При этом желательны короткие курсы инсулинотерапии проводить человеческими препаратами инсулина, к которым не вырабатываются антитела.

Сульфаниламиды

Сульфаниламиды (препараты сульфанилмочевины) являются производными молекулы мочевины, в которой атом азота замещается различными химическими группами, что определяет фармакокинетические и фармакодинамические различия этих препаратов. Они стали применяться в лечении сахарного диабета с середины 60-х годов. Первые четыре вида этих препаратов — толбутамид, ацетогексамид, толзамид, хлорпропамид — получили название препаратов первой генерации. Позже были предложены более активные сульфаниламиды с общим названием "препараты второй генерации". Из последних наиболее распространены глибенкламид, глипизид, гликлазид и гликвидон (табл. 2). В настоящее время в Европе около 40% больных диабетом получают сульфаниламиды, причем чаще всего гликлазид или глибенкламид.

Выделяют следующие механизмы сахаропонижающего действия сульфаниламидов:

- повышают чувствительность β -клеток к стимуляции глюкозой секреции уже синтезированного инсулина (главный эффект!);
- подавляют секрецию глюкагона;
- снижают элиминацию инсулина печенью;
- в печени усиливают опосредованный инсулином синтез гликогена и подавляют гликогенолиз и глюконеогенез;
- способствуют поступлению глюкозы в мышцы;
- в жировой ткани влияют на связывание инсулина, транспорт глюкозы и ее утилизацию, стимулируя липогенез.

Дадим краткую характеристику наиболее распространенных сульфаниламидов (см. табл. 2).

Толбу та мид (Tolbutamide), син. бутамид, орабет; таблетки по 0,25 и 0,5 г — наименее активный среди сульфаниламидов и обладает самой короткой (6-10 ч) продолжительностью действия, в связи с чем может назначаться 2-3 раза в день. Хотя это один из первых препаратов сульфанилмочевины, он до сих пор применяется достаточно широко, так как дает мало побочных эффектов.

Хлорпропамид (Chlorpropamide), син. диабетез; таблетки по 0,1 и 0,25 г — имеет наибольшую продолжительность действия — более 24 ч и принимается поэтому 1 раз в день, утром. Его прием сопровождается наибольшей частотой побочных эффектов, самым серьезным из них является длительная и трудно устранимая гипогликемия. Наблюдались также развитие выраженной гипонатриемии и аптабусоподобные реакции. В настоящее время он используется относительно редко и в Европейском согласительном сообщении рекомендуется по возможности избегать его назначения.

Глибенкламид (Glibenclamide), син. манинил, бенгапаз, даонил, эуглюкон; таблетки по 5 мг — один из наиболее часто используемых в Европе сульфаниламидов. Продолжительность действия до 24 ч. Назначается, как правило, 2 раза в день.

Глипизид (Glipizide), син. диабетез, минидиаб; таблетки по 5 мг. Подобно глибенкламиду этот препарат в 100 раз активнее толбутамида, длительность действия достигает 10 ч, поэтому он обычно назначается 2 раза в день.

Гликлазид (Gliclazide), син. диабетон, преднан; таблетки по 80 мг — один из новейших сульфаниламидов второй генерации со средней продолжительностью действия 6-12 ч, т.е. его фармакокинетические параметры находятся где-то между параметрами глибенкламида и глипизидом. Обычно назначается 2 раза в день, но подобно глибенкламиду часто эффективен и при приеме 1 раз в день.

Гликвидон (Gliquidone), син. глюренорм; таблетки по 30 и 60 мг. Препарат быстро всасывается, начало действия через 60 мин, средняя продолжительность действия 8 ч, пик 2-3 ч, период полувыведения 1,5 ч. Метаболизируется печенью полностью до неактивной формы, поэтому может применяться при почечной недостаточности. Его прием практически не сопровождается развитием тяжелой гипогликемии, и поэтому он особенно показан пожилым больным.

Побочные эффекты. Тяжелые гипогликемии встречаются нечасто при лечении сульфаниламидами, главным образом у больных, получающих хлорпропамид или глибенкламид. Особенно высок риск развития гипогликемии у пожилых больных с почечной недостаточностью или на фоне острого интеркуррентного заболевания, когда сокращается прием пищи, причем у пожилых гипогликемия может проявляться в основном психическими или неврологическими симптомами, затрудняющими ее распознавание. В связи с этим в Европейском согласительном сообщении не рекомендуется назначать длительно действующие сульфаниламиды пожилым больным.

Ранее полученные данные о том, что толбутамид может способствовать развитию инфаркта миокарда, в работах последних лет не подтвердились, а наоборот, показано их кардиопротективное действие у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. Очень редко в первые недели лечения сульфаниламидами развиваются диспепсия, кожная гиперчувствительность или реакция системы кроветворения.

Взаимодействие сульфаниламидов с другими лекарствами. Сахаропонижающее действие сульфаниламидов усиливают препараты, конкурентно вытесняющие их из связи с циркулирующими белками плазмы, снижающие их метаболизм в печени или экскрецию с мочой или же оказывающие самостоятельное сахаропонижающее действие. Основные группы таких препаратов представлены в табл. 3.

Поскольку алкоголь подавляет глюконеогенез в печени, что его прием может вызвать гипогликемию у больного, получающего сульфаниламиды. Резерпин, клопидин и кардионеселективные β -блокаторы также способствуют развитию гипогликемии, подавляя в организме контринсулиновые механизмы регуляции и, кроме того, могут маскировать ранние симптомы гипогликемии. Снижают действие сульфаниламидов мочегонные, глюкокортикоиды, симпатомиметики и никотиновая кислота.

Бигуаниды

Около 25% больных ИНСД получают лечение бигуанидами, которые являются производными гуанидина. Сахаропо-

Таблица 3

Препараты, усиливающие сахаропонижающее действие сульфаниламидов

Механизм действия	Препараты
Вытесняют сульфаниламид из связи с циркулирующими белками плазмы	Фенилбутазол, салицилаты, сульфаниламиды, клофибрат
Снижают обмен сульфаниламидов в печени	Ингибиторы моноаминоксидазы, фенилбутазон
Снижают экскрецию сульфаниламидов с мочой	Аллопуринол, пробенецид, фенилбутазон, салицилаты, сульфаниламиды
Снижают гликемию, повышают чувствительность к инсулину	Инсулин, салицилаты, β -блокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы, алкоголь

понижающее действие реализуется через следующие механизмы:

- усиление поглощения глюкозы скелетными мышцами (главный эффект!);
- замедление скорости всасывания глюкозы из кишечника, что улучшает биологический эффект эндогенного инсулина;
- подавление глюконеогенеза в печени, что снижает продукцию глюкозы печенью, особенно в ночные часы.

Бигуаниды стимулируют продукцию лактата в мышцах и/или органах брюшной полости и поэтому у многих больных, получающих бигуаниды, повышен уровень лактата. Однако молочнокислый ацидоз развивается лишь у больных со сниженной элиминацией бигуанидов и лактата или при повышенной продукции лактата, в частности у больных с повышенной функцией почек (они противопоказаны при повышенном уровне креатинина в сыворотке), с болезнями печени, алкоголизмом и с сердечно-легочной недостаточностью. Молочнокислый ацидоз особенно часто наблюдался на фоне приема фенформина и буформина, которые поэтому были сняты с производства. В настоящее время только мет-

формин используется в клинической практике, но его применение ограничено длинным списком противопоказаний.

Метаболические и клинические эффекты (рис. 3) метформина подробно исследованы в последнее время. Связываясь с фосфолипидами мембран клетки и меняя поверхностный потенциал, метформин дает разнообразные метаболические эффекты. Главным из них при ИНСД является снижение гликемии. Это связано прежде всего с уменьшением инсулинорезистентности, что повышает утилизацию глюкозы мышечной тканью, и, кроме того, с подавлением в некоторой степени глюконеогенеза в печени. Метформин усиливает биологические эффекты инсулина как на рецепторном, так и на пострецепторном уровне. Метформин способствует утилизации глюкозы и помимо инсулиновых механизмов, например через снижение окисления свободных жирных кислот (СЖК). В результате подавления глюконеогенеза концентрация в крови его субстратов (аланина и лактата) может незначительно повышаться. Концентрация лактата в крови увеличивается как при снижении его элиминации, так и на фоне повышенной утилизации глюкозы в кишечнике. Пониженное или замедленное всасывание глюкозы в кишечнике под действием метформина хотя и снижает гипергликемию, но в очень умеренной степени. Из побочных желудочно-кишечных эффектов метформина следует отметить нарушение всасывания витамина B_{12} и фолиевой кислоты, а также его неблагоприятное влияние на секрецию и моторику. Улучшение биологического действия инсулина, снижая гипергликемию без стимуляции секреции инсулина, ведет к уменьшению гиперинсулинемии при ИНСД; это может способствовать в свою очередь снижению уровня липидов, массы тела при ожирении и повышению фибринолиза. Понижение гиперлипидемии (особенно гипертриглицеридемии) на фоне лечения метформином объясняется его прямым влиянием на синтез липопротеинов очень низкой плотности. Предполагают, что он также влияет на гемостаз (агрегацию тромбоцитов).

Метформин (Metforminum), син. глюкофог, диформин; таблетки по 0,25 г. Лечение метформином показано тем больным ИНСД, у которых одна диетотерапия не привела к нормогликемии. Поскольку метформин снижает аппетит и не стимулирует гиперинсулинемию, его применение наиболее оправдано у тучных больных ИНСД, облегчая им соблюдение

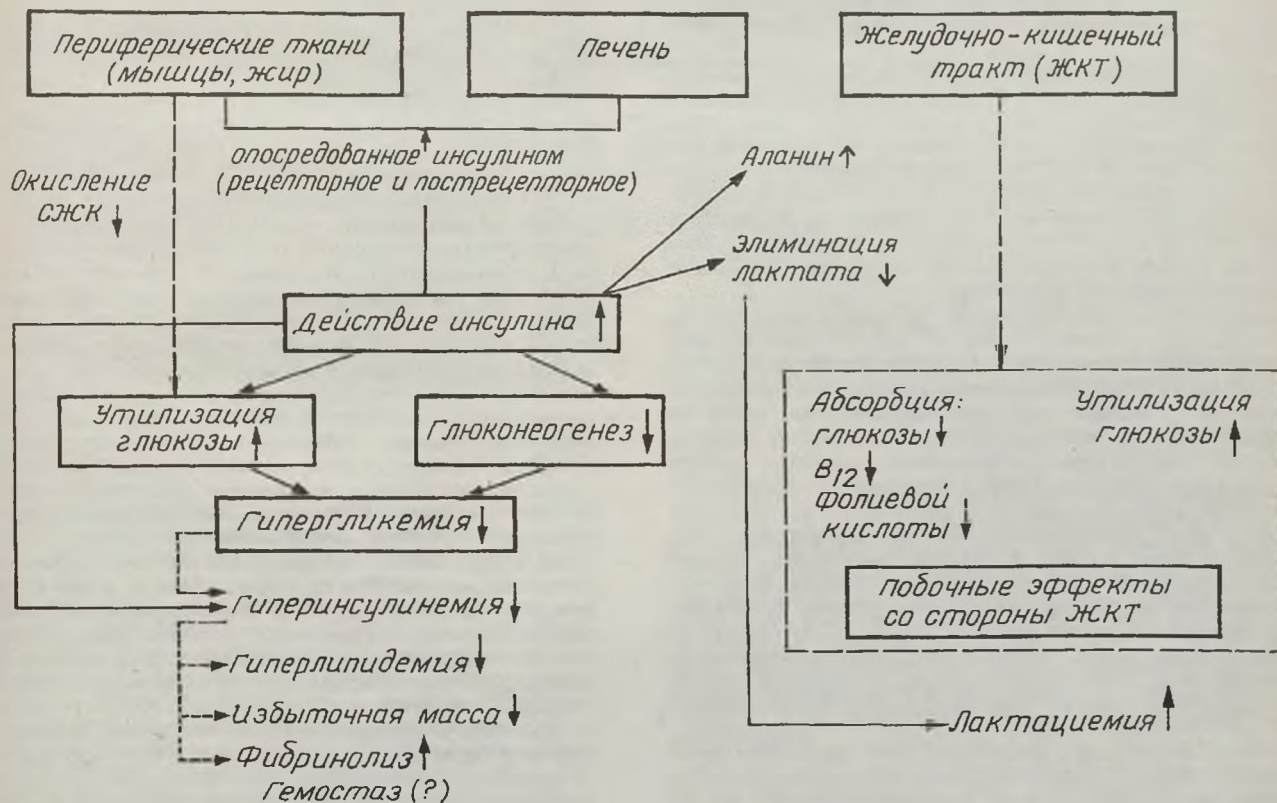


Рис. 3. Метаболические и клинические эффекты метформина.

диеты и способствуя тем самым снижению массы тела. Метформин также улучшает липидный обмен, снижая уровень липопротеинов низкой плотности.

Период полувыведения метформина, который полностью всасывается в кишечнике и метаболизируется в печени, составляет 1,5-3 ч, поэтому он назначается 2-3 раза в день во время или после еды. Лечение начинают с минимальных доз (0,25-0,5 г), утром, чтобы предотвратить развитие побочных реакций — диспепсических явлений, которые наблюдаются у 10% больных, но у большинства быстро проходят. В дальнейшем при необходимости дозу можно увеличить до 0,5-0,75 г на прием, назначая препарат 3 раза в день. Поддерживающая доза принимается по 0,25-0,5 г 3 раза в день. Следует подчеркнуть, что лечение бигуанидами необходимо сразу отменить, когда у больного остро развиваются заболевания почек, печени, сердечно-легочная недостаточность, а также при выраженных побочных эффектах.

Комбинированная терапия ТСС

Поскольку сульфаниламиды в основном стимулируют секрецию инсулина, а метформин улучшает главным образом действие инсулина, то они могут дополнять сахаропонижающее действие друг друга. Комбинация этих препаратов не повышает риск побочных эффектов, не сопровождается неблагоприятным их взаимодействием, поэтому они с успехом комбинируются при лечении ИНСД.

Преимущества каждого из рассмотренных ТСС в зависимости от клиники ИНСД представлены в табл. 4.

Вторичная резистентность к сульфаниламидным препаратам

Несмотря на то что ведущим механизмом развития ИНСД является инсулинорезистентность тканей, секреция инсулина больных ИНСД с годами также снижается и поэтому эффективность лечения сульфаниламидами уменьшается со временем: у 5-10% больных ежегодно и у большинства — через 12-15 лет терапии. Такая потеря чувствительности называется вторичной резистентностью к сульфаниламидам, в противоположность первичной, когда они оказываются неэффективными с самого начала лечения.

Резистентность к сульфаниламидам проявляется развитием гипергликемии натощак, посталиментарной гипергликемии, повышением уровня гликозилированного гемоглобина, нарастанием глюкозурии и прогрессирующей потерей массы тела.

Ранее принятый максимальный допустимый при лечении сульфаниламидами уровень гликемии натощак 11 ммоль/л (200 мг%) на сегодня считается завышенным. С учетом индивидуальных различий уровня гликемии натощак величина 7,5-10 ммоль/л (140-180 мг%) может рассматриваться как пороговая для диагностики вторичной резистентности к сульфаниламидам, хотя надежность этого критерия относительна, и лишь низкий уровень инсулина натощак, не повышающийся в ответ на введение сульфаниламидов, указывает на полную резистентность к сульфаниламидам.

Несмотря на развитие вторичной резистентности к сульфаниламидам, нередко уровень инсулина у таких больных нормален или даже повышен, т.е. инсулиновые резервы поджелудочной железы в определенной степени сохранены. В этом случае лечение сульфаниламидами, сохраняемое на фоне назначения инсулинотерапии, направлено на стимуляцию поступления сниженных резервов инсулина в портальную систему печени, что может устранить гипергликемию в ответ на прием пищи, а небольшой дефицит эндогенного инсулина между приемами пищи покрывается экзогенным пролонгированным инсулином. В этом заключается принцип комбинированной терапии вторичной резистентности к сульфаниламидным препаратам, которая позволяет добиться компенсации диабета при минимальной гиперинсулинемии. Вместе с тем предпосылкой для эффективности такого лечения является, очевидно, возможность, хотя бы в минимальной степени, стимулировать остаточную секрецию инсулина сульфаниламидами.

Вероятность положительного эффекта комбинированной терапии высока лишь в том случае, когда она назначается на самых ранних этапах развития вторичной резистентности, т.е. при уровне гликемии натощак 7,5-9 ммоль/л (140-180 мг%). Это требование важно соблюдать у относительно молодых больных, которым предстоит долгая жизнь будучи больными

Таблица 4

Сравнительная фармакодинамическая характеристика ТСС в лечении ИНСД

Клинический признак	Акарбоза	Метформин	Сульфаниламиды
Преклонный возраст	+++	-	-
Сочетанная патология	++	-	+
Ожирение	+	++	-
Повышена гликемия натощак	+	+++	++
Повышена гликемия после еды	+++	+	+
Гиперинсулинемия	+++	+++	-
Снижена секреция инсулина	-	-	+++
Гипертриглицеридемия	+	+	-

Примечание. + лечение предпочтительно, - лечение неpreferируемо.

диабетом и у которых особенно актуально предотвращение развития поздних осложнений сахарного диабета.

Основные показания к инсулинотерапии при ИНСД:

— неустраиваемая декомпенсация обмена, несмотря на строгое соблюдение диетотерапии и максимальную дозу ТСС;

— тяжелое интеркуррентное заболевание;

— обширное хирургическое вмешательство;

— гиперосмолярная (некетонемическая) кома;

— диабетическая амиотрофия и острая болевая форма диабетической нейропатии;

— эволюция ИНСД в склонный к кетоацидозу сахарный диабет.

Наиболее распространенная схема комбинированного лечения состоит в том, что ранее назначенное лечение сульфаниламидами дополняется небольшими дозами (4-6 ЕД) препаратов средней продолжительности действия (например, НПХ — нейтральный протамин Хагедорна, или смесь простого инсулина с НПХ, или готовые "миксты" — смеси препаратов короткого и пролонгированного действия) перед завтраком и доза постепенно повышается с шагом 2-4 ЕД каждые 2-4 дня. При этом доза сульфаниламидов должна быть максимальной, и такое лечение может сочетаться с гипокалорийной диетой (1000-1200 ккал/сут) при ИНСД у тучных больных. При неэффективности режима однократного введения инсулина он вводится 2 раза в сутки с контролем гликемии в критических точках: натощак и в 17 ч. Обычно необходимая доза инсулина составляет 10-20 ЕД/сут. Когда потребность в инсулине выше, это свидетельствует о полной резистентности к сульфаниламидам, и тогда назначается монотерапия инсулином, т.е. сульфаниламидные препараты отменяются.

Монотерапия инсулином при ИНСД, т.е. не комбинируемая с сульфаниламидами, обязательно назначается при выраженной декомпенсации обмена, развившейся на фоне лечения сульфаниламидами, а также при болевой форме периферической нейропатии, амиотрофии или диабетической стопе, гангрене.

Инсулинотерапия при ИНСД

Несмотря на определение сахарного диабета II типа как инсулиннезависимого, у большого числа больных с этим типом диабета в конце концов развивается абсолютная инсулиновая недостаточность, что требует назначения инсулина. Лечение инсулином в виде монотерапии показано прежде всего при первичной резистентности к сульфаниламидам, когда лечение диетой и сульфаниламидами не приводит к оптимальным показателям гликемии в течение 4 нед, а также при вторичной резистентности к сульфаниламидам на фоне истощения резервов эндогенного инсулина, когда необходимая для компенсации обмена доза инсулина, назначаемая в комбинации с сульфаниламидами, оказывается высокой (более 20 ЕД/сут).

Как минимум двукратное введение инсулина показано не только при I, но и при II типе сахарного диабета. Чтобы добиться адекватной компенсации обмена в течение 24 ч однократным утренним введением инсулина средней продолжительности действия, например "Легит", нередко требуется чрезмерно высокая его доза, что повышает риск развития гипогликемии в вечерние и ночные часы при отклонении от строгого диетического

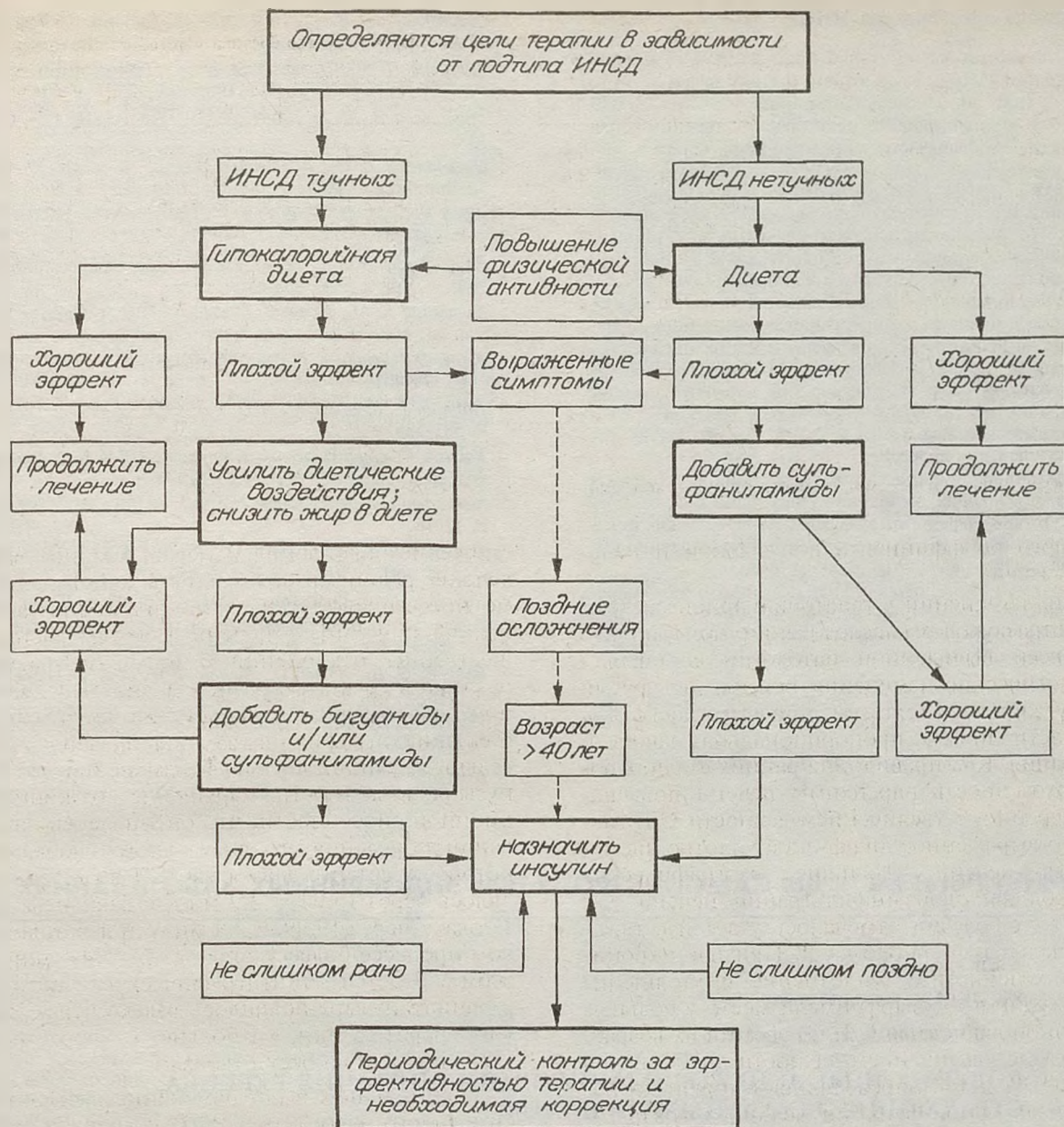


Рис. 4. Тактика сахаропонижающей терапии при ИнсД.

го режима. Однократное введение инсулина может рассматриваться лишь как вынужденная мера, когда из-за особых обстоятельств инъекцию инсулина проводит не сам больной, а поликлиническая медицинская сестра или родственники больного, которые по тем или иным причинам не в состоянии ее делать в вечерние часы. В указанных обстоятельствах требования к терапевтическим целям лечения диабета, очевидно, снижаются.

Больных сахарным диабетом II типа целесообразно лечить готовой смесью простого и пролонгированного инсулинов ("миксты", "премиксы" препаратов инсулина) или комбинируя препараты инсулина короткого действия и средней продолжительности в соотношении 0,3:0,7, 0,25:0,75 или 0,2:0,8, которые вводятся 2 раза в сутки с интервалом 12 ч. Комбинация простого и пролонгированного инсулинов обеспечивает, благодаря быстродействующему инсулину, снижение уровня посталиментарной гипергликемии в утренние и вечерние часы, а пролонгированный инсулин снижает гликемию в дневные и ночные часы, имитируя постоянную базальную (фоновую) секрецию инсулина между приемами пищи. При хороших показателях компенсации сахарного диабета на фоне комбинированной терапии простым и пролонгированным препаратами инсулина можно попытаться упростить терапию, назначив дважды в сутки препарат только средней

продолжительности действия, и нередко при ИнсД такая терапия оказывается вполне успешной.

Руководящее правило для распределения суточной дозы инсулина: 2/3 дозы назначаются в утренние часы, а 1/3 — в вечерние. Однако распределение дозы должно быть индивидуализировано по критическим точкам гликемии: натощак и в 17 ч.

Лечение сахарного диабета не ограничивается только соблюдением диеты, назначением сахаропонижающих препаратов и определением гликемии; у больного регулярно необходимо исследовать состояние внутренних органов и систем, подверженных поражению при диабете, в частности глаз, почек, периферических сосудов, гемодинамики и следить за состоянием стоп. В последние годы неоднократно отмечалась патогенетическая роль артериальной гипертензии в развитии и прогрессировании диабетических осложнений, особенно почечной недостаточности на фоне микроальбуминурии или протеинурии.

Итак, длительное лечение ИнсД требует регулярного наблюдения внимательным и чутким семейным врачом, который бы вовремя выявлял начальные ухудшения обмена веществ и минимальные симптомы осложнений диабета, быстро принимая необходимые терапевтические меры.

Теперь, после того как обсуждены разные методы лечения неосложненного ИНСД, рассмотрим тактику лечения этого заболевания (рис. 4). После установления диагноза ИНСД определяются индивидуальные цели лечения терапии. Если больной тучен, то назначается гипокалорийная диета и расширяется режим физической активности; заметим, что физические упражнения полезны и больным сахарным диабетом без ожирения. Когда у тучных больных ИНСД диета не даст ожидаемого результата, диетический режим пересматривается: включаются специальные диетологические воздействия (пищевые волокна, гуарем, акарбоза, гипокалорийная диета и др.) с существенным ограничением жиров в диете; возможно стационарное лечение в специализированном диетологическом отделении. При отсутствии эффекта диетотерапии назначают бигуаниды и/или сульфаниламиды. Когда и ТСС не компенсируют обменных нарушений, то назначается инсулинотерапия, но с ней не следует торопиться при ИНСД тучных: она показана только тогда, когда исчерпаны все другие возможности лечения диабета.

Если диетотерапия оказалась неэффективной у больных ИНСД, не страдающих ожирением, назначают сульфаниламиды. Отсутствие эффекта от сульфаниламидов служит показанием к назначению инсулинотерапии, причем лечение инсулином не следует назначать слишком поздно.

Заметим, что у ряда больных ИНСД тучных и без ожирения нормализация обменных нарушений может наступить после короткого курса инсулинотерапии, после которого удается эффективно возобновить монотерапию ТСС.

Список литературы, рекомендуемой по данному вопросу

Балаболкин М. И., Морозова Т. П., Чичишвили М. В. // Сов. мед. — 1987. — № 7. — С. 21-22.

- Благосклонная Я. В., Залевская А. Г. и др. // Там же. — 1989. — № 4. — С. 116-119.
- Кочергин П. М., Палей Р. М. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1987. — № 12. — С. 1517-1518.
- Макроусов В. М. // Клини. мед. — 1984. — № 1. — С. 134-135.
- Снесивцева В. Г., Голубятникова В. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1987. — № 6. — С. 10-14.
- Albert K. G. M. M., Gries F. A. // Diabet. Med. — 1988. — Vol. 5. — P. 257-281.
- Baylley C., Nattras M. // Bailler's clin. Endocr. Metab. — 1988. — Vol. 2. — P. 455-476.
- Damgaard E. M., Faber O. K. et al. // Diabet. Care. — 1987. — Vol. 10. — P. 26-32.
- Ferner R., Chaplin S. // Clin. Pharmacokinet. — 1987. — Vol. 12. — P. 379-401.
- Hoffman J., Spengler M. // Diabet. Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 581-586.
- Koivisto V. A. // Textbook of Diabetes / Eds J. C. Pickup, G. Williams. — Oxford, 1991. — P. 795-802.
- Melander A. // Metabolism. — 1987. — Vol. 36. — Suppl. 1. — P. 12-16.
- Niskanen L. K., Uusitupa M. I., Pyorala K. // J. hum. Hypertens. — 1991. — Vol. 5. — P. 155-159.
- Nuttall F. Q. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42. — P. 503-508.
- Pearson J., Antal E., Reahl C. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1986. — Vol. 39. — P. 318-324.
- Rains S. G. II., Wilson G., Richmond W. et al. // Diabet. Med. — 1988. — Vol. 5. — P. 653-658.
- Vigneri R., Goldfine I. // Diabet. Care. — 1987. — Vol. 10. — P. 118-122.

Поступила 16.02.95

◆ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ САМОКОНТРОЛЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© Э. П. КАСАТКИНА, Е. А. ОДУД, 1995

УДК 616.379-008.64-053.2-085.874.2

Э. П. Касаткина, Е. А. Одуд

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПЛАНИРОВАНИЯ ПИТАНИЯ РЕБЕНКА, СТРАДАЮЩЕГО САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Российской медицинской академии последилового образования, Москва

Колебание содержания сахара в крови в течение дня у больного сахарным диабетом во многом определяется характером и режимом его питания. В связи с этим планирование питания с учетом гликемического эффекта пищи и максимального соответствия ему режима инсулинотерапии является одним из основных звеньев хорошего контроля сахарного диабета.

Поскольку мы занимаемся планированием питания ребенка, нужно обязательно предусмотреть его возрастные энергетические потребности и оптимальное соотношение основных пищевых ингредиентов (белков, жиров и углеводов) не снижая норму суточной калорийности.

Адекватность энергетической и биологической ценности пищи возрастным потребностям ребенка оценивается нормальными темпами физического и психического развития больного ребенка, а также его хорошим самочувствием.

Однако ребенок должен не только получать с пищей "положенные" ему по возрасту калории, белки, жиры и углеводы, но и испытывать от еды удовольствие. Это зависит от того, насколько разнообразен пищевой рацион больного и как учитывает врач стереотип питания семьи и пищевые привычки больного: если рекомендованные врачом режим и характер пищи привычны и удобны больному, то это не создаст трудностей для соблюдения основных "диетических" правил [1].

Одним из наиболее важных моментов планирования питания является определение набора продуктов,

которые могут быть включены в рацион ребенка, страдающего сахарным диабетом. Естественно, при сахарном диабете мы отдадим предпочтение продуктам с низким гликемическим эффектом.

В течение долгих лет считалось, что уровень сахара в крови после еды зависит только от количественного и качественного состава углеводов в пище и что различные продукты, одинаковые по составу углеводов, дают равноценный гликемический эффект.

Вопреки такой точке зрения исследования постпрандиальных гликемических эффектов, проведенные в течение последних лет, достоверно показали, что одинаковые по количеству и химическому составу углеводные продукты по-разному влияют на повышение содержания глюкозы в крови [5].

Было определено более 10 факторов, влияющих на ассимиляцию углеводов из продуктов питания. Безусловно, самыми главными факторами, определяющими постпрандиальную гликемию, были признаны количество и вид углеводов в продукте. При этом нужно сказать, что именно от вида углеводов (простые или сложные) в наибольшей степени зависит увеличение уровня сахара в крови: простые углеводы определяют значительно более быстрый и высокий подъем постпрандиальной гликемии, чем сложные углеводы. Поэтому всегда рекомендовалось избегать при сахарном диабете употребление продуктов, содержащих простые (легкоусвояемые) углеводы.

В то же время овощи, фрукты, ягоды как продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы, рекомендуется не только не ограничивать в рационе больного, но и шире включать их в меню больного сахарным диабетом. Это объясняется в основном тем, что пищевые волокна (ПВ) этих продуктов оказывают положительное влияние на углеводный обмен. В результате содержание сахара в крови после их приема повышается медленно, а действие активного инсулина "успевает" нивелировать их гипергликемический эффект.

Разработка диеты с увеличением в ней процента высоковолокнистых продуктов является на сегодняшний день одним из наиболее обсуждаемых вопросов в диетотерапии сахарного диабета. Для проявления действия ПВ рекомендуется вводить их в суточный рацион в количестве не менее 30-40 г. В настоящее время ведется разработка специальных диетических продуктов, содержащих высокую концентрацию ПВ.

Однако следует отметить, что прием высокоуглеводной и высоковолокнистой пищи не всегда характеризуется прямой зависимостью содержания в продукте волокон и степени увеличения уровня сахара в крови, что свидетельствует о наличии и других факторов, влияющих на гликемические эффекты [4].

Оказалось, что "физическая" форма продукта (например, "помол" или крупа), а также различные способы его кулинарной обработки существенно влияют на посталиментарную гликемию.

Посталиментарный эффект пищи зависит и от содержания в некоторых "сырых" продуктах натуральных ингибиторов ферментативных пищеварительных процессов. В начале 70-х годов из пшеницы были выделены α -амилазные ингибиторы, добавление которых к крахмалосодержащей пище снижало ее гликемический эффект. В литературе имеются также сведения о выделении подобных ингибиторов гидролиза углеводов из овсяной крупы и бобов.

Кроме того, на постпрандиальную гликемию оказывают влияние и такие факторы, как время, за которое съедается пища: в зарубежных работах было показано, что посталиментарная гликемия ниже при более длительном поглощении еды: "продленный" эффект от предыдущего приема пищи (когда особенности процессов абсорбции углеводов при предыдущем приеме пищи влияют на всасываемость углеводов при последующем приеме пищи). Предполагается, что влияние предшествовавшего приема пищи на уровень сахара в крови может длиться более 4 ч.

Многочисленными исследованиями было показано, что посталиментарная гликемия в значительной степени зависит от других основных компонентов пищи: белков и жиров. Добавление их к углеводистой пище снижает ее гликемический эффект.

Таким образом, результаты исследований гликемических эффектов различных углеводовсодержащих продуктов и блюд позволили рассматривать процесс повышения уровня сахара в крови после их приема с новой точки зрения: зависимости посталиментарной гликемии не только от количественного и качественного состава углеводов в продукте, но и от комплекса многочисленных и разнообразных факторов. Было подтверждено, что влияние этих факторов на посталиментарную гликемию является несомненным и должно обязательно учитываться при планировании питания больных сахарным диабетом.

Принимая во внимание, что многие аспекты гликемического потенциала пищи в норме и при нарушении углеводного обмена у детей до настоящего времени изучены недостаточно, мы проводили оценку гликемических эффектов наиболее популярных в детском питании углеводовсодержащих продуктов и блюд. Для исследования гликемических эффектов были выбраны белый хлеб, вермишель, картофельное пюре, молочные каши: рисовая, манная, гречневая, пшеничная, овсяная. Также было проведено тестирование гликемического эффекта мороженого сорта "Пломбир" [2].

Для оценки гликемического эффекта исследуемого продукта рассчитывался его гликемический индекс (ГИ).

ГИ — понятие, пока еще не вошедшее в практику планирования питания. Это сравнительная характеристика гликемических эффектов различных продуктов по отношению к гликемическому эффекту стандартного продукта при условии одинакового содержания в них углеводов.

В качестве стандартного продукта нами использовался белый хлеб из пшеничной муки как продукт, имеющий наиболее стабильную химическую характеристику и, как показали исследования, наиболее выраженный гликемический эффект (наибольшую площадь под гликемической кривой).

ГИ представляет собой математическое выражение отношения площади под гликемической кривой, полученной при контроле уровня сахара в крови после употребления различных углеводовсодержащих продуктов (S_p), к площади под гликемической кривой, полученной при контроле уровня сахара

в крови количественного эквивалента раствора глюкозы или другого уровня выбранного стандарта (S_c), и выражается в процентах [4]

$$ГИ = \frac{S_p}{S_c} \cdot 100\%.$$

Полученные ГИ исследуемых продуктов и блюд позволили нам классифицировать их по гликемическому эффекту следующим образом: продукты и блюда с высоким ГИ ($> 70\%$) — белый хлеб, каша манная, со средним ГИ (40% $>$ ГИ $<$ 70%) — каша пшеничная, картофельное пюре, каша овсяная, с низким ГИ ($<$ 40%) каша гречневая, вермишель, каша рисовая, мороженое.

Невысокие ГИ, полученные у вермишели, рисовой каши и мороженого "Пломбир" (сравнимые с ГИ гречневой каши), служат основанием для пересмотра ограничительного подхода к данным продуктам при планировании питания больного сахарным диабетом. В то же время высокие ГИ у белого хлеба и манной каши подтверждают правомерность исключения их из меню при данном заболевании.

Расширение диеты за счет включения в нее таких популярных блюд, как рис, макаронные изделия, а в качестве десертного блюда мороженого, по нашему мнению существенно приближает пищевой рацион больного сахарным диабетом к питанию здорового ребенка, что помогает ему быстрее адаптироваться к этому тяжелому заболеванию. На наш взгляд, это является особенно важным при планировании питания детей, страдающих сахарным диабетом.

Знание гликемического эффекта различной пищи помогает проводить ее равноценную замену, при этом сохраняя адекватную уже отработанную дозу инсулина.

Таким образом, основными звеньями планирования питания ребенка, больного сахарным диабетом, являются:

- выбор физиологической по калорийности диеты с оптимальным соотношением белков, жиров и углеводов;
- выбор низкогликемической диеты;
- индивидуализация плана питания;
- соблюдение принципа максимальной эквивалентности при замене продуктов.

Низкогликемическая диета, соблюдение принципа равноценности при замене продуктов позволяет больному сахарным диабетом с помощью интенсивной инсулинотерапии добиться хорошего контроля заболевания и длительное время сохранить состояние стойкой компенсации метаболических нарушений.

Очень важным является обучение больных самостоятельному планированию питания. Мы считаем, что именно этот момент часто упускается при обучении больных. В то же время наиболее частой причиной декомпенсации как раз и является несоответствие посталиментарной гликемии дозе пищевого (короткого) инсулина.

Больному нужно обучить:

- правильно оценивать углеводсодержание продукты по их сахарной ценности (или по хлебным единицам);
- умению взаимозаменять различные продукты с учетом содержания в них основных пищевых ингредиентов, а углеводсодержащие продукты — по их гликемическому эффекту (с учетом количества и вида углеводов, содержания в них ПВ);
- адаптировать питание "вне дома" к отработанному пищевому режиму и определенному характеру пищи;
- при непредвиденных обстоятельствах, связанных с изменением плана питания, принимать необходимые меры по коррекции дозы "пищевого" инсулина.

Практически все аспекты лечения сахарного диабета (физические нагрузки, острые неотложные состояния, присоединение интеркуррентных заболеваний) связаны с адекватным изменением плана питания — именно поэтому обучение больного грамотной ориентации в этом вопросе поможет решить ему ежедневные задачи, связанные с заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П. // Диабет — образ жизни. — 1993. — № 2. (5). — С. 7-12.
2. Касаткина Э. П., Одуев Е. А. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 6. — С. 22.
3. Anderson J. W., Akanji A. O. // Diab. Care. — 1990. — Vol. 13. N 12. — P. 1126-1131.
4. Crapo P. H. // Nutr. Today. — 1984. — Vol. 34. — P. 184-190.
5. Jenkins D. J. A., Wolever T. M. S., Taylor R. H. et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1981. — Vol. 41, N 3. — P. 362-366.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.831.41+616.432+616.681]-008.6-02:547.466.3]-07

Е. В. Науменко, А. В. Амикишиева, Л. И. Серова

РОЛЬ ГАМК-А И ГАМК-Б-РЕЦЕПТОРОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА В МЕХАНИЗМЕ ОБРАТНОЙ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ СВЯЗИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-СЕМЕННИКОВОГО КОМПЛЕКСА¹

Лаборатория генетических основ нейроэндокринной регуляции (зав. — проф. Е. В. Науменко) Института цитологии и генетики (дир. — акад. РАН В. К. Шумный) Сибирского отделения РАН, Новосибирск

Известно, что γ -аминомасляная кислота (ГАМК) является основным ингибирующим медиатором в центральной нервной системе и вовлекается в регуляцию многих аденогипофизарных гормонов, среди которых лютеинизирующий гормон не является исключением [4, 6, 7, 10, 11]. ГАМК может также непосредственно участвовать в регуляции гормонов передней доли гипофиза, поскольку в наружном слое срединного возвышения расположены нервные сплетения ГАМК-ергических нервных окончаний, из которых ГАМК может секретироваться в порталный кровоток [12]. В то же время в аденогипофизе имеются ГАМК-А и ГАМК-Б-рецепторы [2, 10, 13].

До последнего времени роль ГАМК в регуляции функции целостного гипоталамо-гипофизарно-семенникового комплекса (ГГСК) по механизму обратной отрицательной связи, насколько нам известно, не изучалась. Имеются лишь скудные данные о влиянии ГАМК головного мозга на секрецию люлиберина и лютеинизирующего гормона у крыс с двусторонней кастрацией [5, 14].

Недавно нами на односторонне кастрированных крысах было установлено, что ГАМК-ергические механизмы способны участвовать в регуляции компенсаторного повышения уровня тестостерона в периферической крови, вызванного удалением одного семенника [1]. Однако в этих опытах нельзя было дифференцировать роль в такой компенсации центральных и периферических ГАМК-ергических механизмов, поскольку агонисты и антагонисты ГАМК вводились внутрибрюшинно и могли действовать как на головной мозг, так и непосредственно на семенники. В настоящей работе с целью выяснения роли центральной ГАМК-ергической системы в механизмах регуляции ГГСК механизмом обратной отрицательной связи агонисты и антагонисты ГАМК вводили в боковой желудочек мозга.

Материалы и методы

В опытах использовали ложнопериованных и односторонне кастрированных крыс самцов линии Вистар массой 200–220 г. Животные выращены в виварии Института цито-

логии и генетики СО РАН при естественном освещении, пищу и воду получали без ограничений.

Крыс оперировали под нембуталовым наркозом (35 мг/кг), удаляя левый семенник, и декапитуировали через различные сроки после введения ГАМК-ергических препаратов или растворителя. У ложнопериованных животных делали только надрез мошонки длиной 1 см, на который затем накладывали шов.

Для повышения в головном мозге содержания ГАМК применяли ингибитор α -кетоглюкорат-ГАМК-трансаминазы — аминоксикусусную кислоту (АОУК; "Sigma") в дозе 120 мг. Для понижения уровня ГАМК вводили ингибитор глутамат-декарбоксилазы — тиосемикарбазид (ТСК; "Sigma") в дозе 5 мг. Возбуждение ГАМК-А-рецепторов головного мозга осуществляли с помощью внутрижелудочкового введения мусцимола ("Sigma") в дозе 0,8 мг, а ГАМК-Б-рецепторов — с помощью баклофена ("Sigma") в дозе 5 мг. ГАМК-А-рецепторы блокировали метгидридом бикукуллина ("Sigma") в дозе 1 мг, а ГАМК-Б-рецепторы — с помощью 2-гидроксисаклофена ("Research Biochem. Inc.") в дозе 15 мг. Все препараты растворяли в физиологическом растворе, саклофен предварительно растворяли в капле соляной кислоты (0,01 н.). Препараты вводили в боковой желудочек головного мозга через предварительно вживленные микрокапюли в объеме 10 мкл растворителя во время наибольшего снижения в периферической крови уровня тестостерона, вызванного удалением семенника.

В предварительных опытах дозы препаратов подбирали таким образом, что, оказывая выраженное действие после внутрижелудочкового введения, они не влияли на компенсаторное повышение в крови уровня тестостерона после внутрибрюшинного введения. Тем самым создавалась возможность изучения избирательного влияния вводимых ГАМК-ергических препаратов на центральную нервную систему.

Тестостерон в плазме периферической крови определяли радиоиммунологическим методом, применяя высокоспецифическую антигисыворотку и ³H-тестостерон ("Amersham"). Статистическую обработку результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента с учетом неоднородности дисперсий в исследуемых группах.

Результаты и их обсуждение

Как и в предыдущих исследованиях [1], после удаления одного семенника уровень тестостерона в плазме периферической крови резко (в 1,5–3 раза) снижался, причем время максимального снижения было короче в летний сезон. Введение на пике снижения в боковой желудочек головного мозга ингибитора ГАМК-трансаминазы — АОУК, повышающей содержание ГАМК в центральной нервной системе, сопровождалось в последующие часы достоверным ускорением компенсаторного повышения в крови уровня мужского полового гормона. В то же время блокада синтеза ГАМК в головном мозге с помощью ТСК существенно не влияла на динамику уровня тестостерона в крови после гемикастрации, хотя имела

¹ Исследования, описанные в настоящей работе, частично были проведены благодаря гранту RAJ000, полученному от Международного научного фонда.

Таблица 1

Влияние изменения содержания ГАМК в головном мозге на компенсаторное повышение уровня тестостерона в крови после гемеикастрации

Препарат, доза	Время после кастрации, ч	Уровень тестостерона, нг/мл ($M \pm m$)	Число животных	p
Контроль	0	1,43 $\pm$ 0,29	11	<0,05*
	12	0,45 $\pm$ 0,02	6	
	24	1,00 $\pm$ 0,17	7	
АОУК, 120 мкг	24	2,22 $\pm$ 0,49	6	<0,05**
Контроль	0	1,48 $\pm$ 0,24	12	0,05*
	24	0,77 $\pm$ 0,26	13	
	36	1,68 $\pm$ 0,31	11	
ТСК, 5 мкг	36	1,04 $\pm$ 0,12	6	<0,09**

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 одна звездочка — по сравнению с 0 ч, две — по сравнению с контролем в то же время.

Таблица 2

Влияние возбуждения и торможения ГАМК-А-рецепторов головного мозга на компенсаторное повышение уровня тестостерона в крови после гемеикастрации

Препарат, доза	Время после кастрации, ч	Уровень тестостерона, нг/мл ($M \pm m$)	Число животных	p
Контроль	0	1,04 $\pm$ 0,28	6	<0,05*
	24	0,38 $\pm$ 0,08	10	
	48	0,82 $\pm$ 0,12	9	
Мусцимол, 0,8 мкг	48	1,42 $\pm$ 0,25	7	<0,05**
Контроль	0	1,23 $\pm$ 0,23	7	<0,05*
	24	0,60 $\pm$ 0,11	13	
	48	1,42 $\pm$ 0,15	9	
Бикукуллин, 1 мкг	48	0,97 $\pm$ 0,05	7	<0,05**

Таблица 3

Влияние возбуждения и торможения ГАМК-Б-рецепторов головного мозга на компенсаторное повышение уровня тестостерона в крови после гемеикастрации

Препарат, доза	Время после кастрации, ч	Уровень тестостерона, нг/мл ($M \pm m$)	Число животных	p
Контроль	0	1,41 $\pm$ 0,24	12	0,05*
	24	0,77 $\pm$ 0,26	13	
	36	1,68 $\pm$ 0,31	11	
Баклофен, 5 мкг	36	0,71 $\pm$ 0,07	8	<0,05**
Контроль	0	-	-	0,05**
	12	0,20 $\pm$ 0,10	3	
	36	0,47 $\pm$ 0,07	3	
Саклофен, 15 мкг	36	0,81 $\pm$ 0,13	8	

место отчетливая тенденция к задержке скорости компенсации (табл. 1). Эти данные свидетельствуют о вовлечении в регуляцию ГГСК механизмов обратной отрицательной связи ГАМК головного мозга.

Дальнейшие эксперименты показали, что возбуждение разных типов ГАМК-рецепторов оказывает противоположное влияние на компенсаторные механизмы повышения в крови уровня тестостерона у односторонне кастрированных животных. Установлено, что активация ГАМК-А-рецепторов мусцимолем сопровождается, как

и внутрижелудочковое введение АОУК, увеличением компенсаторного повышения в крови уровня мужского полового гормона, пониженного гемеикастрацией (табл. 2). Действие мусцимола на ГАМК-А-рецепторы является специфичным, поскольку избирательный антагонист ГАМК-А-рецепторов бикукуллин действовал противоположным образом, блокируя компенсаторное повышение уровня тестостерона.

В отличие от ГАМК-А-рецепторов возбуждение ГАМК-Б-рецепторов после введения баклофена приводило к торможению компенсаторного повышения уровня тестостерона в крови, сниженного односторонней кастрацией. В то же время введение антагониста ГАМК-Б-рецепторов саклофена ускоряло компенсаторное восстановление уровня мужского полового гормона в крови после его снижения, вызванного удалением семенника (табл. 3).

Следовательно, ГАМК головного мозга принимает участие в регуляции ГГСК механизмом обратной отрицательной связи. При этом, по-видимому, ГАМК оказывает регулирующее влияние и в зависимости от того, какой тип рецепторов активизируется, ГАМК-А или ГАМК-Б, происходит активация или торможение компенсаторного повышения уровня мужского полового гормона.

Поскольку ГАМК считается одним из основных ингибирующих медиаторов головного мозга, результаты, свидетельствующие об усилении компенсаторного посткастрационного повышения уровня тестостерона в крови после повышения содержания в головном мозге ГАМК или возбуждения ГАМК-А-рецепторов, являются несколько неожиданными. Однако известно, что в центральной нервной системе ГАМК может действовать не только как пост-, но и как пресинаптический ингибирующий нейромедиатор. Активация пресинаптических рецепторов понижает выделение аминов, нейропептидов и гормонов [4, 8], а также самой ГАМК через ауторецепторы [4, 8, 9]. Можно предположить, что в наших опытах ГАМК оказывала ингибирующее влияние на пресинаптические ауторецепторы ГАМК-А-типа [3, 8] и/или на нейроны, синтезирующие медиаторы, тормозящие ГГСК. Этим можно объяснить усиление компенсаторного повышения уровня тестостерона в крови после гемеикастрации. Естественно, такое предположение нуждается в более прямых доказательствах.

Нужно отметить, что, помимо головного мозга, ГАМК может действовать на уровне аденогипофиза, в котором имеются ГАМК-А- и ГАМК-Б-рецепторы, участвующие в выделении гонадотропных гормонов, и в опытах с внутрижелудочковым введением ГАМК-ергических препаратов нельзя полностью исключить их влияние через ГАМК-систему срединного возвышения и порталный кровоток [12] на гипофиз.

Выявленные центральные влияния агонистов и антагонистов коренным образом отличаются от их эффектов, выявленных в опытах с внутрибрюшинным введением ГАМК-ергических препаратов [1]. Возбуждение ГАМК-А-рецепторов на периферии или повышение в организме содержа-

ния ГАМК сопровождалось ингибированием механизма обратной отрицательной связи. В то же время активация ГАМК-Б-рецепторов внутрибрюшинным введением баклофена или снижение в организме содержания ГАМК путем внутрибрюшинного введения ТСК приводили к активации этого механизма. Следовательно, результаты, полученные в настоящей и предыдущей работах [1], свидетельствуют об участии в регуляции ГГСК механизмом обратной отрицательной связи двух ГАМК-ергических систем, центральной и периферической, действующих в значительной мере независимо одна от другой.

Выводы

1. ГАМК-ергические механизмы головного мозга участвуют в регуляции функции ГГСК механизмом обратной отрицательной связи.

2. Повышение содержания ГАМК в головном мозге сопровождается активацией компенсаторного повышения уровня тестостерона, вызванного односторонней кастрацией.

3. Возбуждение ГАМК-А-рецепторов вызывает стимуляцию, а их блокада — торможение компенсаторного повышения уровня тестостерона в крови после гемикастрации.

4. Возбуждение ГАМК-Б-рецепторов центральной нервной системы сопровождается торможением, а их блокада — стимуляцией уровня мужского полового гормона в крови после односторонней кастрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Науменко Е. В., Жукова А. В., Серова Л. И. // Пробл. эндокринолог. — 1995. — № 2. — С. 30-32.
2. Anderson R. A., Mitchell R. // J. Endocr. — 1986. — Vol. 108. — P. 1-8.
3. Bowers N. // TIPS Rev. — 1989. — Vol. 10. — P. 401-407.

4. De Koning H. P., Jenks B. G., Roubos E. W. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 132. — P. 674-681.
5. Donoso A. O. // Neuroendocrinology. — 1988. — Vol. 48. — P. 1-8.
6. Jones M. T., Gillman B., Altaf A. R. H. et al. // Psychoendocrinology. — 1984. — Vol. 9. — P. 107-123.
7. Massoto C., Wisniewski G., Negro-Vilar A. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 125. — P. 548-553.
8. Matsumoto R. // Brain Res. Rev. — 1989. — Vol. 14. — P. 203-225.
9. Mitchell R., Martin I. L. // Nature. — 1978. — Vol. 274. — P. 904-905.
10. Racagni G., Apud J. A., Cocchi D. et al. // Life Sci. — 1982. — Vol. 31. — P. 298-304.
11. Scotch J., Clarke I. J. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P. 2904-2912.
12. Tappaz M. L., Oertel W. H., Wassef M. et al. // Progr. Brain Res. — 1982. — Vol. 55. — P. 77-95.
13. Vincent S. R., Hokfelt T., Wu J. Y. // Neuroendocrinology. — 1982. — Vol. 35. — P. 298-304.
14. Wilson C. A., James M. D., Leigh A. J. // Ibid. — 1990. — Vol. 52. — P. 354-360.

Поступила 12.01.05

Ye. V. Naumenko, A. V. Amikishiyeva, L. I. Serova — ROLE OF GABA-A AND GABA-B RECEPTORS OF THE BRAIN IN THE HYPOTHALAMO-PITUITARY-TESTICULAR REGULATION BY THE NEGATIVE FEEDBACK MECHANISM

Summary. The role of gamma-aminobutyric acid (GABA) of the brain and its receptors in the hypothalamo-pituitary-testicular (HPT) regulation by the negative feedback mechanism was for the first time studied in sham-operated and unilaterally castrated adult Wistar rats. Increased level of GABA in the central nervous system following an injection of GABA transaminase inhibitor, aminoacetic acid, into the lateral ventricle of the brain was associated with activation of a compensatory increase of testosterone level in the blood, caused by unilateral castration. GABA effect is mediated through the receptors. Muscimol stimulation of GABA-A receptors of the central nervous system activated and their blocking with bicucullin inhibited a compensatory increase of testosterone level in the blood caused by hemicastration. Baclofen stimulation of cerebral GABA-B receptors was associated with an inhibition and their saclofen blocking with stimulation of the level of male sex steroid hormone in the blood following unilateral castration. A conclusion is made about participation of GABAergic mechanisms of the brain in the regulation of HPT function via the negative feedback mechanism.

© Я. Ю. ЧУРСИНА, Д. Н. ХУДАВЕРДЯН, 1995

УДК 616.1-008.1-02:615.357:577.175.471-07

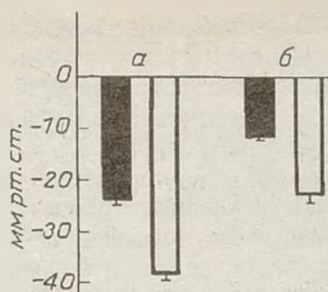
Я. Ю. Чурсина, Д. Н. Худавердян

ВЛИЯНИЕ ПАРАТИРЕОИДИНА НА СОПРОТИВЛЕНИЕ МОЗГОВЫХ СОСУДОВ

Кафедра нормальной физиологии (зав. — доктор мед. наук Д. Н. Худавердян) Ереванского медицинского института

Проблема фармакологической коррекции расстройств гемодинамики в клинике сердечно-сосудистых заболеваний с созданием адекватных терапевтических схем, индивидуально учитывающих патогенетические механизмы, лежащие в их основе, привлекает внимание многих исследователей. В настоящее время известна важная роль кальция и гормональной системы его регуляции в развитии гипертензии и сопровождающих ее расстройств коронарного и мозгового кровообращения [4]. Показана непосредственная связь нарушенного при недостаточности околощитовидных желез кальциевого обмена с кальцийзависимыми процессами в тромбоцитах и сосудистой стенке, обуславливающая сдвиги тром-

боцитарно-сосудистого гомеостаза в условиях цереброваскулярной патологии [7]. Данные литературы свидетельствуют о гипотензивном характере действия паратгормона (ПТГ) на уровне как центральной гемодинамики [2, 16], так и регионарного кровотока (почечного, легочного, мезентериального) [13, 16]. Описано его положительное влияние при сердечной недостаточности [3]. В связи с изложенным представляло интерес выяснение возможной роли ПТГ в регуляции мозгового кровообращения. Ранее нами было изучено действие ПТГ на вход $^{45}\text{Ca}^{2+}$ в изолированные сегменты основной артерии [5]. В настоящей работе изучали изменение сопротивления



Изменение ПД (темные столбики) и АД (светлые столбики) под влиянием паратиреоидина в дозах 5 (а) и 2 (б) ЕД/кг ($n = 4$).

мозговых сосудов под влиянием паратиреоидина в условиях целостного организма.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 11 кошках массой 2,5-4 кг. Сопротивление мозговых сосудов изучали под нембуталовой анестезией (30 мг на 1 кг массы тела) с помощью метода резистографии в условиях стабилизации перфузионного давления (ПД), позволяющей устранить влияние системного артериального давления (АД) на внутричерепную гемодинамику. Аутоперфузию головного мозга проводили через челюстную артерию, перфузируемая кровь нагнеталась из бедренной артерии с использованием перистальтического насоса S-32 (Польша), обеспечивающего постоянство объема поступающей в мозговые сосуды крови. Адекватный потребности животного объем перфузии устанавливали так, чтобы уровень ПД соответствовал величине АД либо незначительно превышал его. Катетеры предварительно заполняли физиологическим раствором, животным внутривенно вводили гепарин (1200-1500 ЕД/кг). Параллельно регистрировали системное АД. Паратиреоидин в дозах 2 и 5 ЕД/кг вводили одномоментно при помощи перистальтического насоса. С целью тестирования действия применяемого препарата в отдельной серии экспериментов на наркотизированных кошках исследовали его гиперкальциемический эффект. Содержание общего кальция в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с использованием набора "Chemapol" (Чехия). Статистическую обработку полученных данных производили с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При анализе полученных данных обращает на себя внимание как однонаправленность изменений регистрируемых параметров во всех опытах, так и практически полное совпадение абсолютных величин этих изменений. Так, при введении паратиреоидина в дозе 5 ЕД/кг отмечается сни-

Влияние паратиреоидина (5 ЕД/кг) на содержание общего кальция (мМ) в сыворотке крови ($n = 3$)

Время после введения ПТГ, ч	Содержание общего Са, мМ
0	$2,7 \pm 0,19$
0,5	$2,67 \pm 0,15$
1	$2,8 \pm 0,12$
1,5	$3,7 \pm 0,22^*$
2	$4,21 \pm 0,35^*$
3	$4,32 \pm 0,4^*$
4	$5,27 \pm 0,33^*$
6	$4,86 \pm 0,28^*$
7	$3,6 \pm 0,42^*$
8	$2,9 \pm 0,2$

* $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

жение ПД на 22-25 мм рт.ст. и АД на 36-40 мм рт.ст. При уменьшении дозы вводимого препарата до 2 ЕД/кг гипотензивный эффект сохраняется, но менее выражен (снижение ПД на 10-12 мм рт.ст., АД — на 20-25 мм рт.ст.). Указанное действие наблюдается на 1-й минуте после введения и длится в течение 25-30 и 10-12 мин соответственно, после чего наблюдается постепенное восстановление исходных показателей гемодинамики. Усредненные результаты описанных эффектов представлены на рисунке.

Изучение содержания уровня кальция в сыворотке крови показало, что гиперкальциемия начинается проявляться через 1,5 ч после введения паратиреоидина с максимумом сдвигов на 4-4,5 ч. В целом гиперкальциемический эффект препарата длится 6,5 ч. Цифровые значения обнаруженных изменений представлены в таблице.

Как известно, ПТГ может участвовать в регуляции АД за счет как почечных, так и собственно гемодинамических эффектов. Так, в механизме гипотензивного действия ПТГ играют роль диуретический и натрийуретический эффекты гормона, а также снижение возбудимости гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, обусловленное сдвигом трансмембранного градиента кальция при повышении его уровня в крови [2]. Однако в наших экспериментах введение паратиреоидина в кровь исследуемых животных вызывает снижение и АД, и ПД, значительно опережающее во времени развитие его гиперкальциемического эффекта (см. таблицу). Следовательно, выявленный нами феномен, по всей видимости, является результатом прямого влияния ПТГ на сосудистую стенку.

Согласно современным воззрениям, в формировании базального тонуса сосудов принимает участие два типа кальциевых каналов — медленные потенциалзависимые неинактивирующиеся и хемочувствительные потенциалнезависимые, через которые даже в нормальных физиологических условиях происходит постоянный увеличенный вход в ГМК ионов кальция, участвующих в активации медленного тонического сокращения сосудов, т.е. в создании их базального тонуса. Закрытие части этих каналов под влиянием различных концентраций гормонов и физиологически активных веществ ведет к понижению базального тонуса, т.е. к формированию вазомоторных реакций в виде расслабления сосуда [9]. Анализ данных литературы свидетельствует о наличии специфических рецепторов для связывания с ПТГ на поверхности сосудистой стенки [11]. ПТГ рассматривается как "эндогенный пептидергический модулятор вольтажзависимых кальциевых каналов" некоторых тканей, в том числе ГМК сосудов, и в повышенных концентрациях вызывает подавление кальциевого тока через медленные потенциалзависимые каналы интактного сосуда [17]. Причем этот эффект является дозозависимым, что коррелирует с полученными нами данными — снижением и АД, и ПД в зависимости от дозы вводимого гормона (см. рисунок). В связи с вышеизложенным уместно отметить, что экзогенное введение различных доз ПТГ, предпринятое в наших экспериментах,

в любом случае нарушает состояние физиологической нормы, повышая фоновую концентрацию циркулирующего в крови ПТГ и тем самым создавая предпосылки для изменения базального тонуса сосудов. Следовательно, можно полагать, что выявленный нами "ранний" эффект ПТГ обусловлен его прямым подавляющим действием на трансмембранный вход Ca^{2+} в ГМК сосудов, что обуславливает понижение их базального тонуса с развитием вазодилатации.

Безусловно, при интерпретации полученных данных необходимо учесть, что реакция сосуда отнюдь не тождественна функциональному поведению только гладкомышечных элементов сосудистой стенки. В настоящее время стало известно, что большое значение в развитии реакции сосуда на те или иные воздействия, помимо ГМК, имеет и состояние сосудистого эндотелия. Синтез эндотелинов и других физиологически активных веществ с вазоактивной направленностью, продуцируемых сосудистым эндотелием (например, простациклина), является кальцийзависимым [7, 10], что не исключает возможности участия эндотелиопосредованных реакций в реализации действия ПТГ. В этой связи определенный интерес представляет и выявленный в нашей лаборатории факт значительного увеличения уровня вазопрессина в крови под влиянием экзогенного введения ПТГ, по времени совпадающего с его гипотензивным эффектом [6]. Помимо прямого активирующего действия на сократительную активность ГМК сосудов в дозах, превышающих пороговые, вазопрессин стимулирует выработку эндотелина-1 эндотелиальными клетками сосуда [10, 12]. В сочетании с полученными нами данными этот факт интересен сам по себе с точки зрения антагонистического взаимодействия эффектов двух гормонов на уровне сосудистой стенки, где в условиях целостного организма превалирующим оказывается вазодилатирующее действие ПТГ. С другой стороны, будучи мощным вазоконстриктором, эндотелин-1 способен вызывать начальную транзиторную гипотонию [12], активировать высвобождение из эндотелия простагличина и эндотелийрелаксирующего фактора, тем самым ограничивая свои собственные вазоконстрикторные возможности [15]. Однако и в условиях *in vitro*, равно как с сохраненным эндотелием, так и без него надпороговые концентрации ПТГ подавляют действие вазопрессина на сократительную активность изолированного сосудистого сегмента. Причем этот эффект также имеет дозозависимый характер [14]. Создается впечатление, что описанный нами гипотензивный эффект ПТГ не содержит в своей основе элемента эндотелийзависимого расслабления. Правомерность этой мысли, бесспорно, нуждается в последующем экспериментальном подтверждении.

Как видно на рисунке, снижение ПД, отражающее уменьшение сопротивления мозговых сосудов, выражено менее значительно, чем АД, при введении любой из применяемых доз паратиреоидина. Следовательно, во-первых, трансмембранный вход Ca^{2+} , определяющий форми-

рование базального тонуса мозговых сосудов [1], находится, по-видимому, под меньшим контролем со стороны рецепторов для ПТГ, что подтверждается исследованиями по изучению паратгормонзависимого входа $^{45}\text{Ca}^{2+}$ в изолированные сегменты бедренной и основной артерий [5]. Во-вторых, полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на меньшую выраженность, функция мозговых сосудов тем не менее подвержена значительному влиянию ПТГ независимо от его общего гипотензивного эффекта. Этот факт представляет самостоятельный интерес с точки зрения выявленного нами ранее понижения функциональной активности околощитовидных желез у больных с расстройствами мозгового кровообращения [7].

Таким образом, разработанный нами методический подход к проблеме патогенетической коррекции расстройств гемодинамики в клинике цереброваскулярных заболеваний [8], помимо учета гипертензионного синдрома, лежащего в основе многих нарушений мозгового кровообращения, может быть логически дополнен данными о дозозависимом влиянии паратиреоидина непосредственно на внутричерепную гемодинамику.

Выводы

1. Введение паратиреоидина наркотизированным кошкам вызывает дозозависимое снижение АД и ПД на 1-й минуте после введения, в то время как гиперкальциемический эффект препарата начинает проявляться через 1,5 ч.
2. Снижение ПД, отражающее уменьшение сопротивления мозговых сосудов, не зависит от общего гипотензивного действия паратиреоидина.
3. Предполагается, что в основе выявленных сдвигов гемодинамики лежит подавляющее действие экзогенного ПТГ на трансмембранный вход Ca^{2+} в ГМК сосудистой стенки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гокина Н. И., Гурковская А. В., Шуба М. Ф. // Физиол. жур. СССР. — 1983. — Т. 29, № 6. — С. 684-690.
2. Гулуева Ж. К. Влияние паратгормона и верапамила на водно-солевой обмен и системную гемодинамику у нормотензивных и спонтанно-гипертензивных крыс: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Краснодар, 1991.
3. Золотов Г. К., Слепушкин В. Д. // Бюл. экспер. биол. — 1983. — Т. 96, № 10. — С. 14-16.
4. Худавердян Д. Н., Чурсина Ю. Я., Амроян Э. А., Габриелян Э. С. // Успехи физиол. наук. — 1991. — Т. 22, № 1. — С. 57-76.
5. Худавердян Д. Н., Кишоян К. С., Асратян А. А. и др. // Нейрофизиология. — 1992. — Т. 24, № 1. — С. 113-115.
6. Худавердян Д. Н., Асратян А. А. // Бюл. экспер. биол. — 1993. — Т. 96, № 10. — С. 14-16.
7. Чурсина Ю. Я. Роль околощитовидных желез в сдвигах тромбоцитарно-сосудистого гомеостаза: Дис.... канд. мед. наук. — Ереван, 1986.
8. Чурсина Ю. Я., Амроян Э. А., Худавердян Д. Н. Об учете сдвигов функционального состояния кальцийрегулирующей гормональной системы и связанных с ними нарушений в клинике цереброваскулярных заболеваний: Метод. рекомендации. — Ереван, 1989.
9. Шуба М. Ф. // Физиол. журн. СССР. — 1981. — Т. 27, № 4. — С. 533-541.

10. Emori Toshiaki, Hirata Yukio, Ohta Kazuki et al. // Hypertension. — 1991. — Vol. 18, N 2. — P. 165-170.
11. Kawashima Hiroyuki // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol. 166, N 2. — P. 709-714.
12. Masaki Tomoh, Vanadisawa Masashi, Kimura Sadao, Goto Katsushiro // J. Cell Biochem. — 1991. — Suppl. 15. — P. 96.
13. Nickols G. A., Metz M. A., Cline W. H. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1986. — Vol. 236, N 2. — P. 419-424.
14. Pang P. K. T., Yang M. C. M., Shew R., Tenner T. J. // Blood Vessels. — 1985. — Vol. 22, N 1. — P. 57-64.
15. Val J. // Nature. — 1990. — Vol. 348, N 6303. — P. 673-682.
16. Wang H. H., Drugge E. D., Yen Y. C. // Europ. J. Pharmacol. — 1984. — Vol. 97, N 1. — P. 209-215.
17. Wang R., Karpinski E., Pang P. K. T. // Ibid. — 1990. — Vol. 183, N 4. — P. 1242-1243.

Поступила 30.01.95

© В. Ю. БУТНЕВ, Н. П. ГОНЧАРОВ, 1995

УДК 616.45-008.6-092.9-07

В. Ю. Бутнев, Н. П. Гончаров

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ГОНАД У ОБЕЗЬЯН В ПЕРИОД ПУБЕРТАЦИИ

Лаборатория биохимической эндокринологии и гормонального анализа (зав. — проф. Н. П. Гончаров)
Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва;
Приматологический центр Сухуми

Механизмы функциональной взаимосвязи надпочечных и половых желез на разных этапах развития организма привлекают внимание исследователей на протяжении длительного периода. Особый интерес вызывает взаимодействие указанных желез в критические периоды развития, в частности в период пубертации [5]. Это обусловлено тем, что отклонения в нормальном развитии надпочечных желез могут приводить к нарушению гормональных механизмов полового созревания [7].

Основное количество работ в мировой литературе по проблеме полового созревания посвящено изучению функции половых желез и высевающих, регулирующих их деятельность, структур. Данные литературы по изучению эндокринной функции коры надпочечников в период пубертации представлены в значительно меньшей степени и зачастую носят противоречивый характер [1, 3, 4, 6].

Имеющиеся противоречия, вероятно, в основном обусловлены двумя причинами: 1) использованием в качестве модели различных экспериментальных животных, значительно различающихся по своим эндокринным параметрам и механизмам полового созревания; 2) применением поперечной выборки (cross-sectional study) при анализе динамики концентрации половых гормонов и кортикостероидов на протяжении полового созревания. Указанный подход может нивелировать имеющиеся изменения вследствие выраженной индивидуальной вариабельности в концентрации гормонов, характерной для периода пубертации.

В связи с изложенным выше нами была поставлена задача параллельного изучения функции половых и надпочечных желез обезьян, самцов павианов гамадрилов, на протяжении пубертат-

Yu. Ya. Chursina, D. N. Khudaverdyan - PARATHYROIDIN EFFECT ON CEREBROVASCULAR RESISTANCE

Summary. Effects of parathyroidin in various doses on cerebrovascular resistance was studied in narcotized cats by resistography. Changes in systemic arterial pressure were recorded in parallel with this. A hypotensive dose-dependent effect of the drug was revealed, which manifested at the first minute by reduction of both arterial and perfusion pressure. The reduction of perfusion pressure reflecting a drop of cerebrovascular resistance was less pronounced than arterial pressure decrease. The said parathyroidin effect did not depend on its hypercalcemic effect which manifested much later. A suppressive action of exogenous parathyroid hormone on the transmembranous release of calcium ions in the smooth-muscle cells of the vessels is believed to underlie the detected hemodynamic shifts. These data may be useful in designing schemes of therapeutic correction of cerebral circulation disorders.

ного периода в течение 1 года с использованием продольной выборки (longitudinal study).

Материал и методы

Использовали 6 препубертатных самцов павианов гамадрилов в возрасте 3 лет. На протяжении эксперимента обезьяны содержались группой в одной большой клетке без взрослых животных. Кровь для определения половых гормонов и кортикостероидов брали 1 раз в 2 нед в течение 1 года.

Содержание гормонов и их предшественников (тестостерона и 5 α -дигидротестостерона, кортизола, 17 α -гидроксипрогестерона, 17-гидроксипрегненолона, дегидроэпандростерона, прогестерона, альдостерона) определяли радиоиммунологическим методом с предварительным хроматографическим выделением отдельных соединений на колонках с целлюлозой.

До начала постановки радиоиммунологического анализа плазму хранили в замороженном состоянии при -20°C.

Расчет калибровочных кривых и определение содержания стероидов в плазме проводили на ЭВМ Д-3-28 в системе log-it-log координат.

Результаты и их обсуждение

Исходное содержание андрогенов — суммарное количество тестостерона и дигидротестостерона в крови исследуемых обезьян в возрасте 3 лет составляло менее 3,5 нмоль/л и не обнаруживало выраженных индивидуальных колебаний (рис. 1). На протяжении 4-го года жизни содержание андрогенов увеличивалось более чем в 2 раза, достигая 7,6 нмоль/л. В возрасте от 3,5 до 4 лет обращают на себя внимание выраженные индивидуальные различия уровня суммарных андрогенов в крови экспериментальных животных.

Между концентрациями тестостерона и дигидротестостерона в крови обезьян на протяжении 4-го года жизни обнаруживалась выраженная положительная корреляция ($r = 0,82$).

На рис. 2 представлена индивидуальная динамика содержания кортизола в крови 4 животных (№ 16418, 17252, 16749, 16766) в последовательные trimestры 4-го года жизни. Исходное содер-

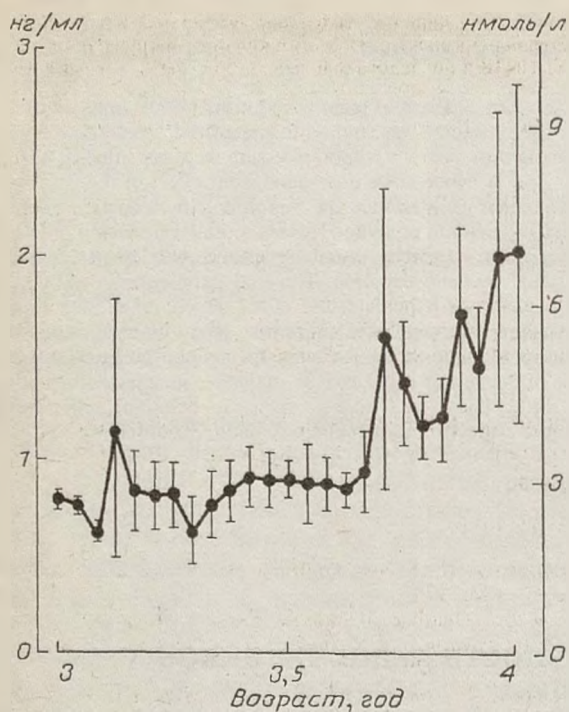


Рис. 1. Динамика содержания суммарного количества тестостерона и дигидротестостерона в крови пубертатных самцов павианов гамадрилов на протяжении 4-го года жизни. Каждая точка на графике — среднее арифметическое значение для 6 животных ($M \pm m$).

жание кортизола варьировало в среднем от 550 до 830 нмоль/л. Во II или III триместрах отмечалось достоверное снижение уровня кортизола в крови каждой из 4 обезьян.

При анализе индивидуальных показателей концентрации стероидов было установлено, что наиболее выраженное снижение концентрации кортизола в крови обезьян в период пубертации наблюдалось у животных с максимальным приростом уровня тестостерона. Так, у одного из экспериментальных животных (№ 16418) уровень тестостерона на протяжении 4-го года жизни возрос в 7,5 раза (с 2,8 до 21 нмоль/л), а концентрация кортизола одновременно снизилась в 2,9 раза (с 965 до 328 нмоль/л).

У этого же самца в последовательные триместры 4-го года жизни достоверно снижалось содержание других предшественников: 17-гидроксипрегненолона и дегидроэпиандростерона в 5,2 и 2,0 раза соответственно (см. таблицу).

На рис. 3 аналогичным образом представлена индивидуальная динамика уровня 17-гидроксипрогестерона и прогестерона в крови двух экспериментальных животных (№ 16418 и 17252), у которых на протяжении 4-го года жизни наблюдалось максимальное повышение концентрации тестостерона в крови. На протяжении II и III триместра исследуемого периода концентрация указанных стероидных соединений была достоверно ниже, чем на протяжении I триместра.

Концентрация альдостерона на протяжении 4-го года жизни не подвергалась достоверным изменениям и составляла в среднем 2022 ± 172 до 2052 ± 197 пмоль/л в различные триместры исследуемого периода.

Проведено параллельное исследование эндокринной функции половых и надпочечных желез у группы обезьян (самцов павианов гамадрилов)

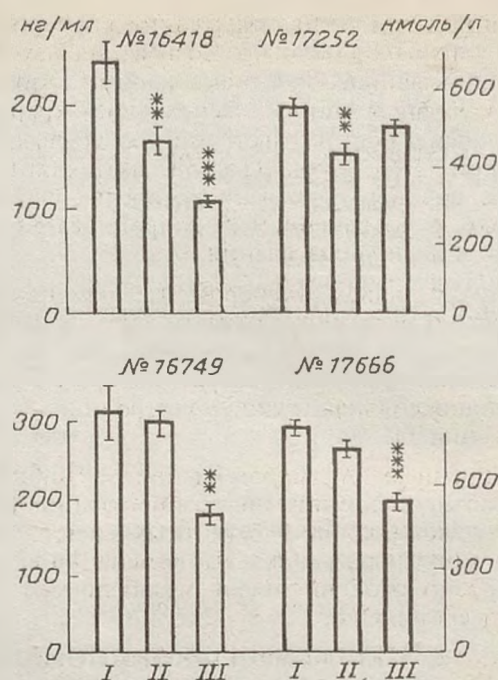


Рис. 2. Индивидуальные показатели динамики содержания кортизола в крови 4 пубертатных самцов павианов гамадрилов в последовательные триместры (I-III) 4-го года жизни. Здесь и на рис. 3: достоверность различий относительно исходного уровня: одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$.

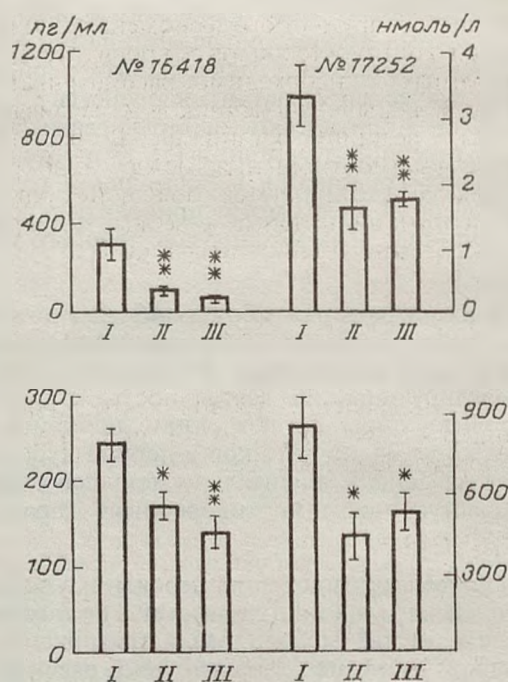


Рис. 3. Индивидуальные показатели динамики содержания 17-гидроксипрогестерона (вверху) и прогестерона (внизу) в крови 2 пубертатных самцов павианов гамадрилов (№ 16418 и № 17252) в последовательные триместры (I-III) 4-го года жизни.

в период пубертации на протяжении 1 года. Установлено, что наряду с повышением уровня андрогенов у экспериментальных животных наблюдалось достоверное снижение содержания кортикостероидов и их предшественников: кортизола, прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, 17-гидроксипрегненолона, а также надпочечникового андрогена — дегидроэпиандростерона.

Механизм снижения содержания кортикостероидов в процессе полового созревания изучали на морских свинках J. Greiner и соавт. Авторы связывают обнаруженный феномен по крайней мере с двумя обстоятельствами: во-первых, со снижением 11β -гидроксилазной активности в процессе полового созревания морских свинок, во-вторых, с повышением Δ^4 -гидрогеназной активности в период созревания.

Однако в нашем эксперименте изменением активности 11β -гидроксилазы можно объяснить лишь снижение уровня кортизола, но не его предшественников, в структуре которых отсутствует гидроксильная группа у углеродного атома в положении 11.

Повышением Δ^4 -гидрогеназной активности можно объяснить снижение концентрации кортикостероидов в крови пубертатных экспериментальных животных, однако эти изменения связаны скорее с особенностями метаболизма, чем биосинтеза стероидов.

Наряду с указанными причинами, на наш взгляд, нельзя исключить и недостаток ферментных систем (20 - и 22 -гидроксилаз, а также $20C$ - $22C$ -липазы) на этапе превращения холестерина в прегненолон. Как известно, этот процесс является лимитирующим этапом синтеза всех стероидных гормонов как в коре надпочечников, так и в половых железах [2].

Значение обнаруженного феномена — снижение уровня кортикостероидов в крови пубертатных животных — необходимо рассматривать с учетом роли коры надпочечников в реализации адаптивных реакций организма. В растущем организме взаимоотношения между эндокринными железами отличаются большой подвижностью, а функциональные резервы эндокринных структур относительно невелики [1].

Выводы

1. В период пубертации на протяжении года происходит повышение уровня тестостерона и 5α -дигидротестостерона, в то же время концентрация кортизола снижается.

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-085:357

И. И. Дедов, И. А. Абугова, М. Ш. Шамхалова, П. И. Шишко

ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Аутоиммунный характер инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) в настоящее время неоспорим. В 80-е годы были определены некоторые особенности его патогенеза: на β -клетках больных с впервые выявленным ИЗСД обнаружена гиперэкспрессия антигенов HLA I класса [8, 15]; на β - и α -клетках изолированных островков Лангерганса обнаружена экспрессия антигенов HLA II класса в комбинации с фактором некроза опухоли (ФНО- α) и γ -интерфероном (γ -ИФ) [34]; показано, что наличие или отсутствие Asp-57 в N-окончании β_1 -домена HLA-DQ β -цепи позитивно ассоциированы с

Динамика содержания 17-гидроксипрегненолона и дегидроэпиандростерона (мкмоль/л, $M \pm m$) в крови самца павиана гамадрила № 16418 в последовательные триместры 4-го года жизни

Стероид	Триместр		
	I	II	III
17-Гидроксипрегненолон	$0,92 \pm 0,21$	$0,29 \pm 0,05^*$	$0,18 \pm 0,04^{**}$
Дегидроэпиандростерон	$34,67 \pm 4,85$	$21,84 \pm 2,08^*$	$17,33 \pm 1,39^{**}$

Примечание. Достоверность различий относительно исходного уровня: одна звездочка — $p < 0,05$; две — $p < 0,01$.

2. Пубертация не сопровождается изменением минералокортикоидной функции коры надпочечников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Држевецкая И. А. Эндокринная система растущего организма. — М., 1987.
2. Розен В. Б. Основы эндокринологии. — М., 1984.
3. Apter D., Pakarinen A., Hammond G. D., Vihko R. // Acta paediat. scand. — 1979. — Vol. 68. — P. 599-604.
4. Blizzard R. M., Thompson R. G., Bagdassarian A. et al. // Control of the Onset of Puberty / Eds M. M. Grumbach et al. // — New York, 1974. — P. 342-359.
5. Ducharme J. R., Forest M. G., de Peretti E. et al. // J. clin. Endocr. — 1976. — Vol. 42, N 3. — P. 468-476.
6. Parker L. N., Sack J., Fisher D. A., Odell W. D. // J. clin. Endocr. — 1976. — Vol. 42, N 3. — P. 468-476.
7. Sizonenko C., Paunier L., Campignac D. // Horm. Res. — 1976. — Vol. 7. — P. 288-302.

Поступила 15.06.94

Y. Yu. Butnev, N. P. Goncharov - RELATIONSHIP BETWEEN FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE ADRENALS AND GONADS IN MONKEYS DURING PUBERTY

Summary. Testicular and adrenocortical endocrine function was followed up for 1 year in pubertal male Papio hamadryas. Blood levels of androgens (testosterone, dihydrotestosterone, dehydroepiandrosterone), corticosteroids (hydrocortisone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, 17-hydroxypregnenediol), and aldosterone were radioimmunoassayed. An increase of androgen levels (testosterone and dihydrotestosterone) in the blood of experimental animals during puberty was associated with a reliable reduction of corticosteroid concentration, most expressed in monkeys with the maximal increase of testosterone content. The detected hormonal changes did not influence the mineralocorticoid function of the adrenal cortex, because aldosterone level was unchanged over the entire follow-up period.

ИЗСД у людей и NOD-мышей [43]; выявлено, что макрофагальные интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ФНО- α оказывают повреждающее действие на β -клетки: ИЛ-1 проявляет селективную β -клеточную цитотоксичность в низкомольярных концентрациях [7, 24], а действие ИЛ-1 потенцируется ФНО- α [25]; определено, что ранняя инфильтрация при развитии инсулита у ВВ-крыс обусловлена макрофагами и моноцитами [19], разрушение β -клеток производят Т-хелперы и натуральные киллеры [18, 48].

На основании этих находок были разработаны три основные модели развития ИЗСД.

1. Лондонская модель в основном рассматривает экспрессию антигенов HLA II класса на β -клетках при впервые выявленном ИЗСД [8, 15] и находит, что молекулы II класса могут индуцироваться на β -клетках изолированных островков с помощью ФНО- α и γ -ИФ. Основной идеей этой модели является абберантная экспрессия гетеродимеров HLA II класса на β -клетки, которая дает возможность собственным β -клеткам производить специфические клеточно-поверхностные молекулы — неоантигены к иммунной системе. Предполагается, что необходимый второй сигнал для активации антигенспецифических Т-хелперов может быть получен при локальной или системной высокой концентрации ИЛ-1 и молекул II класса HLA, повышающих концентрацию ФНО- α и γ -ИФ или при локальной или общей инфекции. В итоге гиперпродукция Т-цитотоксических лимфоцитов ведет к разрушению β -клетки. Однако эта модель не дает определения первичному фактору развития ИЗСД.

2. Стенфордская модель показывает, что DQ-Asp-57-позитивность строго негативно ассоциирована с ИЗСД (протективный агент?) и DQ-Asp-негативность (замещение аспарагина валином, серином, аланином) имеет позитивную ассоциацию с ИЗСД [43]. Сторонники этой модели приписывают главную роль в предрасположенности к ИЗСД DQ-локусу. Рассматриваются два ее основных элемента: 1) DQ-Asp-57-негативные молекулы неспособны, а DQ-Asp-57-позитивные молекулы могут иметь собственный антиген к супрессорным лимфоцитам; 2) перекрестную восприимчивость к окружающим антигенным пептидам (вирусам?) поддерживают различные механизмы, призывая к иммунному ответу на воздействие этого антигена, а, следовательно, приводя к иммунному повреждению β -клеток. Центральная идея этой теории заключается в том, что отсутствие протективного агента — DQ-Asp-57-негативность — приводит к недостатку продукции Т-лимфоцитов. Однако в этой модели нет места для роли HLA-DR-антигенов, она также не объясняет гетерозиготный характер возникновения ИЗСД.

3. Копенгагенская модель показывает, что деструкция β -клеток всецело зависит от освобождения β -клеточных антигенов, продуцирующихся при воздействии различных запускающих агентов. Это могут быть стрессовые агенты (инфекция, травма), а также цитокины (ИЛ-1, ФНО, γ -ИФ), причем процесс деструкции β -клеток продолжается в течение всего воздействия антигенов. При воздействии β -клеточных антигенов происходит активирование макрофагов и Т-хелперов, взаимодействие которых и приводит к деструкции β -клетки. Т-хелперы начинают 1) секретировать лимфокины, один из которых γ -ИФ — будет в последующем стимулировать секрецию ИЛ-1 и ФНО из макрофагов, моноцитов и NK (натуральных)-клеток в процессе развития инсулита; 2) продуцировать и локально секретировать ИЛ-1 и ФНО, которые через “паракринный” эффект подвергнут деструкции еще большее количество β -клеток. В свою очередь ИЛ-1 индуцирует транскрипцию лимфокиновых генов в Т-хелперах. Один из этих лимфокинов — γ -ИФ — стимулирует антигенпродуцирующие клетки с последующей секрецией ИЛ-1. γ -ИФ также индуцирует экспрессию молекул HLA II класса на эндотелиальных клетках [31]; а совместно с ИЛ-1 воздействует на поверхностные рецепторы эндотелиальных клеток, способствуя адгезии на них клеток белой крови [12], и повышает проницаемость капилляров. Таким образом, цитокины могут воздействовать как непосредственно на β -клетки [27], так и на эндотелиальные клетки, способствуя проникновению “активированных” в циркулирующей крови макрофагов и Т-хелперов через капиллярную стенку, усиливая инфильтрацию островков Лангерганса и деструкцию β -клеток.

Итак, эта модель подразумевает, что процесс деструкции β -клеток может инициироваться множеством различных механизмов и что для деструкции, достаточной для клинической манифестации ИЗСД, могут быть необходимы множественные удары в процессе “иммунологической диверсии”. Модель показывает, что ИЗСД может быть результатом медленного прогрессирующей β -клеточной деструкции, пролонгированная доклиническая стадия может объясняться длительным периодом балансировки процессов деструкции и регенерации. Эта модель подразумевает как один, так и несколько запускающих агентов ИЗСД. “Иммунологическая диверсия” может быть объяснена высвобождением нескольких различных антигенных компонентов из β -клетки, вызывающих

инициальное патогенетическое повреждение. Модель объясняет и генетику ИЗСД, фенотипические различия между HLA-DR4 и HLA-DR3-ассоциацией с ИЗСД, эффективность антигенной презентации (DQ-Asp-57-негативность), предполагает картирование структурных генов α -ФНО и β -ФНО в регионе аминокислотной цепочки около 500 D между C4 и HKA-B-локусами короткого плеча 6-й хромосомы.

Основное преимущество данной модели в том, что она объясняет, как процесс инсулита происходит с помощью моноуклеарных клеток и почему патогенетический клеточный инфильтрат включает в себе лимфоидные клетки многих фенотипических специализаций.

Таким образом, аутоиммунная концепция заболевания диктует необходимость применения иммунотерапии с целью замедления развития ИЗСД. В современной литературе, обсуждая опыт применения средств иммунного вмешательства, авторы подчас произвольно манипулируют терминами “иммунокоррекция”, “иммуносупрессия”, “иммуноинтервенция”, “иммуномодуляция”, “иммунотенцирование” и т.д. Считаем необходимым дать определения используемых понятий, что поможет их адекватному восприятию и использованию. Все виды воздействия на организм, которыми достигается усиление или подавление иммунологической реактивности до уровней нормы, рекомендуется называть иммунокоррекцией. Вещества, которые в терапевтической дозе подавляют иммунный ответ вплоть до полной энергии, называются иммуносупрессантами. Вещества же, повышающие иммунологическую реактивность вне зависимости от ее исходного уровня, — иммуностимуляторами. Термин “иммуномодуляция” неточен, так как “модуляция” означает изменение по заданному закону во времени величин, характеризующих какой-либо регулярный процесс. Следовательно, иммуномодуляция должна означать поддержание иммунологической реактивности на заданном уровне. Этим термином следует пользоваться только для обозначения поддержания уровня иммунологической реактивности (на высокий или низкий) и соответствующее понятие подразделять на “гиперергическую” и “гипергическую” иммуномодуляцию.

В литературе обсуждается опыт применения средств неспецифической иммуносупрессии, эффективных при лечении других аутоиммунных заболеваний. Использование азатиоприна и циклоспорина показало, что у многих больных с впервые выявленным ИЗСД иммуносупрессивная терапия позволяет значительно снизить потребность в экзогенном инсулине вплоть до его отмены вследствие подавления аутоиммунных реакций, ведущих к разрушению β -клеток, и, как результат, повышения секреции эндогенного инсулина [13, 23].

Азатиоприн — сильнодействующий иммуносупрессивный лекарственный препарат, дающий также миелосупрессивный эффект. Применение в диабетологической клинике было начато в 1985 г., когда в Мельбурне L. Harrison и соавт. первыми провели рандомизированное, но не “слепое” исследование, назначая впервые выявленным больным в возрасте от 15 до 50 лет азатиоприн в суточной дозе 2 мг/кг. У 7 из 8 больных, принимавших препарат в течение года, и только у 1 из 11 больных из группы контроля развилась полная клиническая ремиссия, сопровождавшаяся повышением уровня глюкагон-стимулированного С-пептида в плазме [17]. Полученные результаты вызвали повышенный интерес исследователей к данному препарату. Однако проведенное в 1989 г. J. Cook и соавт. в Австралии рандомизированное, двойным “слепым” методом контролируемое исследование применения азатиоприна в суточной дозе 2 мг/кг у больных в возрасте от 2 до 20 лет (в среднем 10,8 года) с впервые выявленным ИЗСД не обнаружило различий в частоте клинических ремиссий в группах больных, получавших азатиоприн и плацебо: ни один из больных не ушел от инсулина через год, однако было отмечено повышение уровня С-пептида в плазме у больных детей, леченных азатиоприном [11]. Проведенное исследование снизило энтузиазм врачей в отношении целесообразности назначения азатиоприна больным ИЗСД, что с нашей точки неоправданно, так как австралийские исследователи изучали специфическую группу больных — преимущественно пубертатного и препубертатного возраста, заболевание у которых характеризуется агрессивным дебютом и неблагоприятным течением [42].

Нами было изучено влияние терапии азатиоприном больных с впервые выявленным ИЗСД на показатели клеточного и гуморального иммунитета, состояние углеводного обмена, секрецию С-пептида, частоту клинической ремиссии. Кроме

того, мы поставили перед собой задачу проследить возможную связь ремиссии с полом, возрастом больных, длительностью диабета, исходными метаболическим и иммунным статусом.

Изучение влияния лечения азатиоприном проводили на фоне достижения компенсации углеводного обмена посредством применения адекватной, рассчитанной с учетом остаточной функции β -клеток, интенсифицированной инсулинотерапии препаратами человеческого инсулина 20 больным с впервые выявленным ИЗСД. Контрольная группа состояла из 18 больных с тем же диагнозом, которые получали подобную монотерапию инсулином.

20 пациентам (12 мужчинам и 8 женщинам) в возрасте от 16 до 32 лет была проведена терапия азатиоприном через $15,6 \pm 4,2$ нед после установления диагноза и через $18,2 \pm 4,9$ нед после начала классических симптомов. Исключающими факторами для проведения этой терапии были заболевания печени, почек, наличие инфекции, неудовлетворительные показатели картины периферической крови, выраженное снижение общего числа Т- и В-лимфоцитов и любые другие условия, при которых это могло бы нанести какой-либо вред (беременность, отсутствие возможности контроля и т.д.). После предварительного обследования, включающего изучение показателей углеводного обмена, уровня С-пептида, антител к инсулину, системы комплемента, параметров клеточного иммунитета, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), назначалась доза азатиоприна 2 мг/кг в сутки в течение 6 мес.

Никаких существенных различий до лечения между пациентами в двух группах не было. Введение азатиоприна в экспериментальной группе прерывалось эпизодически при инфекции, которая не была более частой, чем в группе контроля. У всех обследуемых пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата. Гематологический контроль проводился не реже 1 раза в 10 дней; он выявил лишь однократное снижение количества лейкоцитов до 3000 в 1 мм^3 у 1 пациента, нивелированное уменьшением дозы азатиоприна. Наблюдения относительно других потенциально неблагоприятных действий азатиоприна не выявили отклонений от нормы.

При проведении азатиоприновой терапии потребность в инсулине для поддержания состояния компенсации углеводного обмена через 3 мес достоверно снижалась ($p < 0,05$) и продолжала снижаться к 6 мес лечения. В контрольной группе за этот период изменения потребности в инсулине не отмечено.

Клиническое определение ремиссии требовало проведения целевого контроля гликемии только при диетотерапии или назначения минимальных доз инсулина ($0,1-0,2$ ЕД/кг в сутки). Анализ показал, что через 3 мес лечения наблюдаемая частота клинической ремиссии статистически недостоверно была выше в экспериментальной группе ($p < 0,2$), а через 6 мес рейтинг продолжал сохраняться на том же уровне в контрольной группе он снизился с 33 до 25%, что придало этому различию характер статистически достоверного. В рамках определенных рейтингов ремиссии вполне укладываются достоверные различия в показателях С-пептида, потребности в инсулине в обеих группах в эти же сроки.

Таким образом, спонтанная ремиссия у больных, получавших монотерапию инсулином, была кратковременной и не сопровождалась значительной стимуляцией секреции С-пептида, тогда как у пациентов, получавших, кроме инсулина, иммуносупрессивную терапию, она была более продолжительной и стабильной.

До начала лечения антитела к инсулину выявлялись с близкой частотностью и при сравнительном титре у обследуемых групп пациентов. У всех больных, получавших преимущественно полусинтетические человеческие инсулины, обнаружилось снижение в сыворотке титра антител к инсулину. В "азатиоприновой группе" это снижение имело четкий и направленный во времени характер. В контрольной же группе наметившееся снижение титра через 3 мес сменилось его повышением, хотя он и не превысил исходные значения. К сожалению, действие азатиоприна на продукцию антител к инсулину не могло быть изучено у больных, не получавших инсулиновых инъекций до момента госпитализации, ввиду отсутствия таких больных. Однако не следует думать, что снижение титра антител к инсулину в "азатиоприновой группе" происходит более выраженно из-за уменьшения инсулиновой терапии (снижения суточной дозы) по следующим со-

ображениям: 1) разница в продукции антител к инсулину была установлена уже через 3 мес лечения, хотя больные, которые получали азатиоприн, были подвержены довольно большим инсулиновым дозам; 2) три пациента из "азатиоприновой группы" получали инсулин в дозе более $0,5$ ЕД/кг в сутки в течение всего периода лечения; средний уровень антител к инсулину у них был только $9,00 \pm 0,39$ нг/мл через 3 мес лечения и $5,00 \pm 0,39$ нг/мл через 6 мес.

Наше исследование показывает, что азатиоприн подавляет продукцию инсулиновых антител, выявляемых до терапии и образуемых в ответ на инсулиновую терапию. Блокада продукции антител к инсулину не была неожиданной, так как известно, что азатиоприн тормозит продукцию антител вследствие нарушения передачи информации иммуокомпетентным клеткам путем образования антисмысловой мРНК [3].

Система комплемента чувствительнейшим образом реагирует на введение иммуносупрессоров, что позволяет осуществлять строго дозированное индивидуальное назначение препаратов. Следует подчеркнуть, что отсутствие выраженного дефицита компонентов комплемента и понижение общей активности было принято в качестве необходимого критерия для проведения терапии азатиоприном. В "азатиоприновой группе" снижение активности С1, С3, СН50 через 3 мес дополнилось снижением активности и остальных компонентов через 6 мес наблюдения. В контрольной группе никаких достоверных различий ни по одному из компонентов комплемента в эти сроки не было отмечено. Как было показано нами ранее [2], высокий уровень комплемента в крови больных ИЗСД является фактором риска развития микроангиопатии. Поэтому снижение функциональной активности компонентов комплемента на фоне иммуносупрессивной терапии можно будет рассматривать как позитивный прогностический критерий профилактики развития микроангиопатии.

Характерно, что подавление продукции и активности С1-ингибитора на фоне иммуносупрессивной терапии не зафиксировано, хотя особенности метаболических процессов при ИЗСД способствуют инактивации некоторых протеинов, в том числе и С1-ингибитора [5], что существенно влияет на состояние системы комплемента и свертывающей системы крови, фибринолиза и кининогенеза и является одним из звеньев в патогенезе диабетической микроангиопатии.

При изучении динамики образования ЦИК было обнаружено нарастание их уровня в ходе лечения в обеих группах, в особенности при иммуносупрессивной терапии. Любая иммуносупрессия, неантигенспецифическая или антигенспецифическая, уменьшает продукцию антител и ведет к формированию малых иммунных комплексов при избытке антигена. Патологический потенциал таких иммунных комплексов мал по сравнению с иммунными комплексами среднего и большого размеров [37]. Определенное значение имеет аффинность: с высокоаффинными антителами формируются большие комплексы. Более мелкие комплексы образуются антителами меньшей аффинности [1]. Под влиянием иммуносупрессивной терапии возможен сдвиг в биосинтезе антител в сторону антител с низкой аффинностью, формирование незавершенных иммунных комплексов, элиминируемых иммуокомпетентными клетками. В этой связи следует упомянуть незначительное прямое влияние азатиоприна на макрофаги, моноциты, что не влияет на элиминацию ЦИК этими клетками [3]. Учитывая это, представляется не случайным и не вызывающим опасения нарастание уровня ЦИК на фоне иммуносупрессивной терапии через 3 и 6 мес у больных с впервые выявленным ИЗСД. Нарастание уровня ЦИК может быть обусловлено увеличением продолжительности периода циркуляции образующихся малых комплексов с избытком антигена.

Результаты исследования влияния иммуносупрессивной терапии на показатели клеточного иммунитета демонстрируют достоверное снижение в процессе лечения исходно повышенных в сравнении с нормой общего числа Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, в также DR-несущих клеток.

При изучении эффективности лечения азатиоприном в зависимости от пола и возраста пациентов выявлена группа больных мужского пола в возрасте старше 25 лет с наиболее выраженной благоприятной клиникой. Сниженная до минимума (не более 12 ЕД) суточная доза инсулина контролировала метаболические показатели в пределах нормы в течение всего периода наблюдения. Отмечена значительная стимуля-

ция С-пептида на фоне азатиоприновой терапии при более низких значениях этого показателя до клинического эксперимента у этих пациентов. Следует отметить, что активность компонентов комплемента классического пути и $C5b$ у них была существенно выше даже в сравнении с остальными пациентами, отобранными для проведения лечения азатиоприном. Можно предполагать, что быстрая нормализация исходно повышенных уровней компонентов комплемента на фоне иммуносупрессивной терапии внесла определенный вклад в коррекцию иммунопатологических процессов. У этих же больных наблюдалась наиболее показательная динамика уровня ЦИК. Ремиссия сохранялась и после отмены препарата.

Следовательно, лица мужского пола с дебютом ИЗСД в возрасте старше 25 лет представляются наиболее восприимчивыми к иммуносупрессивной терапии азатиоприном.

Циклоспорин — сильнодействующий иммуносупрессор, который воздействует преимущественно на Т-клеточно-опосредованный иммунитет, частично — на продукцию лимфокинов (является неспецифическим блокатором транскрипции лимфокиновых генов), таких, как интерлейкин-2 (ИЛ-2) [40]. Использование циклоспорина в трансплантологии создало мнение о его высокой нефротоксичности вследствие применения больших доз препарата (более 10 мг/кг в сутки). Клинические наблюдения при трансплантации органов показали, что в низких дозах этот препарат может быть использован в течение длительного периода и давать лучшие результаты, нежели другие иммуносупрессивные препараты, применяемые при аутоиммунных заболеваниях [39, 41]. Демонстрация того, что циклоспорин предотвращает развитие ИЗСД у BB-крыс [20] и NOD-мышей, позволила исследователям в начале 80-х годов использовать этот препарат в ранней фазе развития ИЗСД у людей. Brownlee и соавт. в 1983 г. сообщили о том, что у 7 больных ИЗСД длительностью 6 нед после лечения циклоспорином в суточной дозе 10 мг/кг потребность в инсулине уменьшилась на 50% и более, 3 из этих больных прекратили лечение инсулином. В 1984 г. поступило сообщение о том, что применение циклоспорина А привело к ремиссии у 10 из 20 больных ИЗСД с длительностью инсулинотерапии менее 6 мес [38]. В 1985 г. были представлены данные о лечении 12 больных, из них у 4 развилась ремиссия через 4-7 мес лечения циклоспорином, при этом отмечено повышение секреции С-пептида [6]. Однако эти исследования не учитывали возможность спонтанных ремиссий, зависимость получаемого эффекта от дозы и времени лечения, поэтому были не совсем убедительными. Появилась необходимость в проведении рандомизированного, двойного "слепого" placebo-контролируемого исследования, которое и было впервые проведено группой французских исследователей в 1986 г. [14].

Было обследовано 122 больных в возрасте от 16 до 40 лет (средний возраст 25,7 года), из них 59 получали placebo и 63 — циклоспорин А начиная с дозы 7,5 мг/кг в сутки с последующей регулировкой дозы в зависимости от количества лейкоцитов в периферической крови и достигая максимальной концентрации препарата 750 нг/мл (RIA). Полная ремиссия развилась через 6 мес у 25% больных, получавших циклоспорин А, и у 19% больных, получавших placebo, через 9 мес — соответственно у 24 и 6% ($p < 0,01$), через 12 мес — у 24 и 2% ($p < 0,01$). Исследователи также продемонстрировали дозозависимость этого эффекта: через 6 мес полная и частичная ремиссия развилась у 30% больных с концентрацией препарата в крови, не превышающей 300 нг/мл (RIA), и у 60% больных с концентрацией более 300 нг/мл (RIA). При этом были отмечены прогрессирующие по мере увеличения концентрации в крови нефротоксические проявления. В результате исследования была установлена оптимальная концентрация циклоспорина А в крови, при которой был достигнут небольшой клинический эффект с наименьшим риском развития нефротоксических реакций, — в среднем 300-400 нг/мл в сутки. Это первое исследование, проведенное двойным "слепым" методом, показало, что циклоспорин А является иммуносупрессивным препаратом, действительно эффективным при впервые выявленном ИЗСД. В 1988 г. французской группой было проведено дополнительное неконтролируемое исследование 40 детей с впервые выявленным ИЗСД [22]. Авторы показали, что постепенное начало заболевания, короткий период клинических проявлений, предшествующий началу иммунотерапии, и особенно небольшая потеря массы тела в дебюте заболевания являются благоприятными факто-

рами для развития и пролонгирования клинической ремиссии на фоне лечения циклоспорином А.

Проведенное в том же 1988 г. канадско-европейское рандомизированное, placebo-контролируемое клиническое исследование 188 больных в возрасте от 16 до 38 лет с впервые выявленным ИЗСД подтвердило, что больные с коротким (менее 6 лет) анамнезом до лечения имеют больший шанс в достижении ремиссии при лечении циклоспорином, а также явную пользу иммуносупрессивной терапии при ИЗСД [9].

К сожалению, потенциальная нефротоксичность (описано развитие дозозависимого хронического интерстициального нефрита вследствие констрикции приносящей артериолы как острой реакции на введение препарата), повышение риска малигнизации (описано при использовании высоких доз препарата в трансплантологии), кратковременность отдаленного клинического ответа на иммунное вмешательство вызывают большое беспокойство при лечении циклоспорином А. Ряд исследователей были разочарованы полученными результатами, в то время как другие исследователи приводят аргумент, что благотворный эффект препарата установлен, placebo-контролируемые исследования больных не нужны, и что даже некое предохранение функции β -клеток является стоящим усилием.

Особого внимания заслуживают клинические и экспериментальные исследования, направленные на поиск новых малотоксичных средств иммуносупрессии. В этой связи все возрастающее внимание уделяется никотинамиду. Амид никотиновой кислоты тесно связан с коферментами кодегидразы I и кодегидразы II (НАД и НАДФ), переносящими водород и осуществляющими окислительно-восстановительные функции. Действие никотинамида может быть опосредовано ингибцией активации поли(АДФ-рибозо)синтетазы в ответ на повреждение цепи ДНК [30]. Благодаря этой ингибции предотвращается расхождение НАД в клетках и ухудшение их функциональной активности, биосинтез проинсулина. Это недорогой и доступный препарат.

Никотинамид — эффективное средство предотвращения развития глюкозурии у NOD-мышей [49], а также при стрептозотоциндуктивном диабете у крыс линии Wistar при превентивном его применении [44].

В комбинации с десферриоксаминном препарат предупреждал отторжение трансплантированных β -клеток у NOD-мышей [29]. Одновременное введение стрептозотоцина и никотинамида экспериментальным животным способствовало ограничению разрушения β -клеток по сравнению с контролем [28].

Таким образом, попытки использования никотинамида при впервые выявленном ИЗСД имеют патогенетическое обоснование [35].

Однако результаты применения никотинамида у людей далеко не однозначны. P. Vague и соавт. в 1987 г. первыми доложили о результатах применения никотинамида в дозе 3 г/сут в двойном "слепом" исследовании у 7 пациентов в возрасте $22,1 \pm 2,4$ года с недавно диагностированным заболеванием. Было показано уменьшение потребности в инсулине в исследуемой группе через 6 и 12 мес лечения [45]. При применении никотинамида у больных с более длительным анамнезом (до 5 лет) этот показатель значительно не изменялся, однако, достоверно снижались уровни HbA_1 и достоверно повышались уровни стимулированного глюконом С-пептида через 6 и 9 мес лечения [46]. G. Mendola и соавт. [26] применяли никотинамид в дозе 1 г/сут только в течение 45 дней. Изменений в потребности инсулина и уровне HbA_1 через год не было выявлено, однако уровень С-пептида в 15-дневный срок достоверно повысился, но не оставался стабильным. Позже P. Rozilli и соавт. показали, что небольшие дозы никотинамида эффективны в улучшении метаболического контроля у пациентов с впервые выявленным ИЗСД [32].

В более многочисленном по сравнению с проведенными ранее исследованиями [10] причинно малых различий между получившей лечение (100 мг на год жизни, но не более 1,5 г/сут никотинамида) и контрольной группами через 4 и 12 мес лечения (несмотря на то что лечение было предпринято через 6 нед после постановки диагноза) авторы усматривают в возрасте пациентов (от 6 до 18 лет), что согласуется с концепцией быстрого снижения островково-клеточной продукции в молодых возрастных группах [42].

Обращает на себя внимание факт отсутствия побочных эффектов терапии никотинамидом в клинических исследованиях. В то же время препарат может способствовать онкоге-

пезу и служить причиной (в комбинации с аллоксаном и стрептозотоцином) образования доброкачественной опухоли β -клеток у крыс [50]. Еще более убедительные данные получены в работе с культурой крысиной инсулиномы [21]. Однако имеются альтернативные мнения [29].

Для окончательных выводов о целесообразности лечения ИЗСД никотинамидом необходимы дальнейшие исследования. Основным путем оптимизации этой терапии представляется более раннее его назначение в доклиническую стадию у лиц с высокой прогнозируемостью заболевания.

Группа французских авторов исследовала возможность благоприятного влияния никотинамида (50 мг/кг в сутки) у больных с впервые выявленным ИЗСД на фоне снижающихся доз циклоспорина А (с 300–500 мг/сут в течение 4 мес до 100–300 мг/сут в течение 9 мес) [47]. Частота клинической ремиссии через 6 мес лечения была несколько выше (34%), чем в сопоставленной для сравнения многоцентровой французской циклоспориновой диабетической программе (25%). Однако через 12 мес лечения эти результаты имели обратное соотношение (9 и 17%), что, вероятно, объяснимо большей ответственностью циклоспорина А за развитие клинической ремиссии и недостаточной дозой никотинамида.

Учитывая, что введение никотинамида в эксперименте быстро повышало внутриклеточное содержание НАД во многих тканях [36], являясь предшественником для синтеза НАД, а также ингибитора поли(АДФ-рибозо)синтетазы [33] и других АДФ-рибозилтрансфераз [16], мы предприняли попытку изучения влияния больших доз никотинамида у крыс линии Wistar в развитии и течении стрептозотоциноминдуцированного сахарного диабета [4]. С целью изучения превентивного влияния никотинамида на развитие диабета 5% водный раствор препарата в дозе 0,5 мг на 1 г массы тела вводили подкожно 1 раз в сутки за 5 дней до начала введения стрептозотоцина курсом 40 дней, в результате чего из 10 исследуемых животных диабет развился только у 2 ($x = 6,25$ и $p < 0,05$). При этом содержание С-пептида и гликемия оставались на уровне контроля. При гистологическом исследовании поджелудочной железы у крыс без лечения островки Лангерганса были небольшого размера, их число было снижено, вокруг и внутри островков определялась выраженная инфильтрация мононуклеарными клетками и островки были лишены нормальной архитектоники. α -клетки по сравнению с β -клетками хорошо сохранились и их количество не уменьшилось. У крыс, получавших никотинамид, наблюдалось незначительное снижение числа островков, архитектоника ткани хорошо сохранялась, число клеток воспаления было небольшим и они распределялись в основном вокруг островков. Количество α - и β -клеток не было снижено. Однако через 40 дней после прекращения лечения никотинамидом было обнаружено незначительное количество инсулитов при отсутствии глюкозурии и уровне гликемии $7,2 \pm 0,8$ ммоль/л.

При изучении влияния терапии никотинамидом на развившийся диабет у 4 из 6 крыс аглюкозурия и нормогликемия были достигнуты на 3-й неделе введения никотинамида от дня возникновения выраженной гипергликемии (>15 ммоль/л) и только у 1 из 6 при начале терапии никотинамидом через 2 нед после возникновения выраженной гипергликемии и глюкозурии.

Таким образом, терапевтический эффект никотинамида подтверждается обратимостью поражения β -клеток, особенно в ранние стадии развития заболевания. В связи с этим возможность восстановления пула β -клеток у больных ИЗСД с помощью никотинамида остается реальным методом индуцирования и продления периода ремиссии диабета.

Итак, применяемые сегодня иммунотерапевтические средства при впервые выявленном ИЗСД являются неспецифическими иммуносуппрессантами. Заглядывая в будущее, можно сказать, что идеальное иммунное вмешательство при ИЗСД будет заключаться в иммунной атаке против процессов, вызывающих деструкцию β -клеток, при этом оставляя интактной иммунную систему.

Наибольший шанс на успех иммунотерапии может быть достигнут при выявлении потенциальных кандидатов в больные диабетом и начале иммунного воздействия на доклинических этапах ИЗСД. Такой подход должен включать скрининг диабетогенных маркеров при рождении ребенка; скрининг повреждения функции β -клеток, т.е. I фазы секреции инсулина; лечение таких субъектов с направленным иммунным воздействием для прекращения деструктивных процес-

сов в β -клетках; мониторинг эффективности вышеперечисленного.

Развитие генетики, молекулярной биологии позволило исследователям достичь значительных успехов в изучении влияния специфических методов вмешательства в определенную цепь иммунной системы. Все изучаемые методы вмешательства в иммунный баланс организма сводятся к селективной иммуномодуляции с целью предотвращения полной деструкции β -клеток.

Ниже представлены основные направления исследований селективной иммунокоррекции:

- | | |
|-------------------------------------|---|
| – анти- γ -ИФ | – блок стимуляции презентации ГКГ; |
| – анти- β -клеточные антигены | – блок распознавания антигена; |
| – антиидиотипические | – блок Т-лимфоцитантигенных рецепторов; |
| – анти-Ia | – блок презентации антигена; |
| – анти-CD4 | – блок Т-хелперов; |
| – анти-CD2, -CD3, -CD5 | – блок Т-лимфоцитов; |
| – анти-ИЛ-2-рецепторные | – блок активированных Т-лимфоцитов |
| Конъюгаты токсинов: | |
| – иммунотоксин | – распознавание клеток-мишеней с помощью антигел; |
| – ИЛ-2-токсин | – Т-лимфоциты, активированные клетками-мишенями; |
| – β -клеточный антиген-токсин | – антиген, распознающий клетки-мишени |
| Клоны лимфоцитов: | |
| – антигенспецифические Т-клетки | – вакцина против Т-клеток (индукция толерантности); |
| – антигенспецифические супрессоры | – низкая регуляция активированных Т-лимфоцитов |

Ассоциация ИЗСД с определенными аллелями II класса HLA-системы предполагает способность связывать аутоантиген и презентировать его на Т-лимфоцитах. Соответственно блокирование антигенпрезентирующей активности ассоциированных с болезнью молекул HLA II класса может препятствовать развитию заболевания. Одним из возможных подходов к предотвращению активации HLA-класс II-ограниченной аутореактивности Т-клеток может стать воздействие моноклональными антителами, что было показано в эксперименте на неожиревших мышах с ИЗСД.

Создание моноклональных антител к пусковому антигену аутоиммунных реакций против β -клеток позволило бы блокировать распознавание антигена Т-лимфоцитами. Однако до сих пор точно не определено, какой антиген запускает аутоиммунную реакцию (64 KD, DR-антиген или другой). Представляется важным исследование *in vitro* фрагментов мембран β -клеток на потенциальный источник аутоантигенности. Такой методологический подход позволил бы создать банк моноклональных антител к различным участкам цитоплазматической мембраны β -клеток, способных предотвращать презентацию антигена Т-хелперами (анти-Ia) или распознавание антигена иммунокомпетентными клетками (моноклональные антитела к β -клеточному антигену).

Течение аутоиммунных реакций может зависеть от состояния Т-клеточного рецептора, через который передается информация от антигенпрезентирующей клетки (от активированного макрофага на TCR-рецептор или от антигенпрезентирующей β -клетки в результате aberrантной экспрессии DR-антигена на DR-рецептор). Применение моноклональных антител к TCR-рецепторам (антиидиотипических моноклональных антител) гипотетически смогло бы приостановить течение аутоиммунной реакции. Однако блокирование данных рецепторов может привести к нежелательным последствиям, поскольку этими рецепторами регулируются взаимодействия многих иммунокомпетентных клеток.

Как уже отмечалось, в начальный момент развития ИЗСД цитотоксическое действие Т-лимфоцитов и К-клеток, по-видимому, является одним из основных патогенных факторов. Поэтому применение моноклональных антител (анти-CD4, -CD2, -CD3 или CD5, а также против рецептора к ИЛ-2) могло бы блокировать действие Т-активированных лимфоцитов. Так, показано, что моноклональные антитела к blast-трансформированным Т-лимфоцитам способны предотвращать развитие диабета у BB/W-крыс. Однако предпринятая попытка лечения больных с впервые выявленным ИЗСД в течение 6 мес

моноклональными антителами CBL-1 к субпопуляции активированных Т-лимфоцитов не принесла желаемого результата. Объяснением подобных неудач может служить антигенность самих моноклональных антител, поскольку они являются пептидом, секретируемым мышинными гибридами. Поэтому их потенциальное действие в организме человека может не проявиться в результате выработки к ним нейтрализующих антител.

С учетом молекулярных механизмов деструкции β -клеток ведутся исследования по созданию конъюгатов токсинов, способных инактивировать влияние ИЛ-1, -2, ФНО.

Большинство исследователей считают, что дефект функции Т-супрессоров влияет в основном на скорость течения аутоиммунных реакций и не является пусковым механизмом в развитии деструкции β -клеток. В данном случае нарушение супрессорного механизма должно быть минимальным и влекать ограниченное число клонов Т-супрессоров среди нормальной Т-супрессорной популяции. Однако при использовании обычных методов исследования целого пула Т-супрессоров не представляется возможным идентифицировать "пораженный пул" Т-супрессоров. Если в дальнейшем концепция "дефекта Т-супрессоров" подтвердится, то это даст возможность выделения специфического дефектного клона Т-супрессоров и замещения его на Т-лимфоциты, способные регулировать активированные Т-клетки.

Отсутствие тонких методов определения антигенспецифических Т-лимфоцитов замедляет возможность проверки многих концепций предотвращения развития ИЗСД. Так, выделение чистого клона антигенспецифических Т-хелперов дало бы возможность создания "Т-хелперной вакцины" для индукции толерантности у больных с положительным титром антител к островковым клеткам, но без клинической манифестации диабета.

Таким образом, клинического эффекта, а также побочных реакций на использование в лечебных целях выписанных веществ пока не установлено, что требует проведения контролируемого клинического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая иммунология и алергология / Под ред. Л. Йегера. — М., 1990.
2. Козлов Л. В., Агеев В. П., Сизой М. И. // Клини. мед. — 1991. — № 3. — С. 194-197.
3. Немуус Д. Иммуносупрессивная химиотерапия: Пер. с нем. — М., 1984.
4. Шишко П. И., Садыкова Р. Е., Шамагов А. Ю. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 3. — С. 38-40.
5. Aleksandrovskii Ya. A. // Thrombos. Res. — 1992. — Vol. 67. — P. 179-189.
6. Assan R., Debray-Sachs M., Laborie C. et al. // Lancet. — 1985. — Vol. 1. — P. 67-71.
7. Bendtzen K., Mandrup-Poulsen T., Nerup J. et al. // Science. — 1986. — Vol. 232. — P. 1545-1547.
8. Botazzo G. F., Dean B. M., McNally J. M. et al. // New Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 353.
9. Canadian-European Randomized Control Trial Group // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1574-1582.
10. Chase H. P., Butler-Simon N., Garg S. et al. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33. — P. 444-446.
11. Cook J. J., Hudson I., Harrison L. C. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — P. 779-783.
12. Dinarello C. A. // Year Immunol. — 1986. — Vol. 1. — P. 68-89.
13. Feutren G., Assan R., Karsenty G. et al. // Lancet. — 1986. — Vol. 2. — P. 119-123.
14. Feutren G., Papoz L., Assan R. et al. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29. — P. 536A.
15. Foulis A. K., Farquharson M. A. // Diabetes. — 1986. — Vol. 35. — P. 1215-1224.
16. Gill D. II., Neven R. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1978. — Vol. 75. — P. 3050-3054.
17. Harrison L. C., Colman P. G., Dean B. et al. // Diabetes. — 1985. — Vol. 34. — P. 1306-1308.
18. Kohler E., Knospe S., Hahn H. J. et al. // Exp. clin. Endocr. — 1989. — Vol. 93. — P. 142-146.
19. Kolb H., Kantwerk G., Treichel U. et al. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29. — P. 559A.
20. Laupacis A., Gardell C., Dupre J. et al. // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 10-11.
21. Le Doux S. P., Hall C. R., Forbes P. M. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1015-1019.
22. Levy-Marchal C., Czernichow P. // Horm. Res. — 1988. — Vol. 25. — P. 177-184.
23. Mahon J. L., Dupre J., Stiller C. R. et al. // Diabetes Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 806-809.
24. Mandrup-Poulsen T., Bendtzen K., Nerup J. et al. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29. — P. 63-67.
25. Mandrup-Poulsen T., Bendtzen K., Dinarello C. A. et al. // J. Immunol. — 1987. — Vol. 139. — P. 4077-4082.
26. Mendola G., Casamitjana R., Gomis R. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — P. 160-162.
27. Mogensen L., Mandrup-Poulsen T., Markholst H. et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1988. — Vol. 117. — P. 302-306.
28. Mossman B. T., Wilson G. L., Graighead J. E. // Diabetes. — 1985. — Vol. 34. — P. 602-610.
29. Nomikas J., Prowse S. J., Carotenuto P. et al. // Ibid. — 1986. — Vol. 35. — P. 1302-1304.
30. Okamoto H. // Bio Essays. — 1985. — Vol. 2. — P. 15-21.
31. Pober J. S., Gimbrone M. A., Cotran R. S. et al. // J. exp. Med. — 1983. — Vol. 157. — P. 1339-1353.
32. Pozzilli P., Visalli N., Ghirlanda G. et al. // Diabet. Med. — 1989. — Vol. 6. — P. 568-571.
33. Press J., Schlaeger R., Hiltz H. // FEBS Lett. — 1971. — Vol. 19. — P. 244-246.
34. Pujol-borell R., Todd J., Doshi M. et al. // Nature. — 1987. — Vol. 326. — P. 304-306.
35. Sandler S., Welsh M., Andersson A. // Acta pharmacol. (Kbh.). — 1983. — Vol. 53. — P. 392-400.
36. Schein P. S., Cooney D. A., Vernon M. L. // Cancer Res. — 1967. — Vol. 27. — P. 2324-2332.
37. Sedlacek H. H., Bengelsdorff H. J., Seiler F. R. // Behring Inst. Mitt. — 1979. — Bd 64. — S. 78-95.
38. Stiller C. R., Durpe J., Gent M. et al. // Science. — 1984. — Vol. 223. — P. 1362-1367.
39. Sutherland D. E. R., Chinn P. L., Goetz F. C. et al. // Transplant. Proc. — 1983. — Vol. 15. — Suppl. 1. — P. 2606-2612.
40. Sutherland D. E. R., Goetz F. C., Najarin J. S. // Transplantation. — 1984. — Vol. 38. — P. 625.
41. The Canadian Multicentre Transplant Study Group // New Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 309. — P. 804-815.
42. The DCCT Research Group // J. clin. Endocr. — 1987. — Vol. 65. — P. 30-36.
43. Todd J. A., Bell J. I., McDevitt H. O. // Nature. — 1987. — Vol. 329. — P. 599-604.
44. Uchigata Y., Yamamoto H., Nagai H. et al. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32. — P. 316-318.
45. Vague P., Vialettes B., Lassman-Vague V. et al. // Lancet. — 1987. — Vol. 1. — P. 619-620.
46. Vague P., Picq R., Bernal M. et al. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — P. 316-321.
47. Vialettes B., Picq R., du Rost M. et al. // Diabet. Med. — 1990. — Vol. 7. — P. 731-735.
48. Woda B. A., Padden C. // J. Immunol. — 1987. — Vol. 139, N 5. — P. 1514-1517.
49. Yamada K., Nonaka K., Hanafusa T. et al. // Diabetes. — 1982. — Vol. 31. — P. 749-753.
50. Yamagami T., Miwa A., Takasawa S. et al. // Cancer Res. — 1985. — Vol. 45. — P. 1845-1849.

Поступила 22.12.94

MERCK

Мерк - ведущая фирма в Европе
в области лечения щитовидной железы



*ОТ ДИАГНОЗА
ДО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ С НАМИ*

Йодид
Гормоны щитовидной железы

Эутирокс®
Левотироксин (L-T₄)
Стандартный препарат для всех показаний

Новотирал®
Левотироксин (L-T₄) + Лиотиронин (L-T₃)
Терапия зоба при нарушениях
конверсии T₄/T₃, профилактика
рецидива после резекции зоба

Йодтирокс®
Левотироксин (L-T₄) 100 мкг + Йодид калия 130 мкг
Лечение эндемического зоба,
профилактика рецидива после удаления
эндемического зоба

Йодид 100, 200
Йодид калия 130,8 - 261,6 мкг
Профилактика зоба, лечение зоба
у детей и подростков

Тирозол®
Тиамазол 5 мг
Гипертиреоз

Калиум йодатум 0,1 г Компреттен®
Йодид калия 100 мг
Высокодозированный йодид калия
для запаса в атомных электростанциях



MERCK

Бюро в Москве:
123610, Москва, Краснопресненская наб. 12
Гостиница "Международная-2", № 1232
Телефон: 253-19-12, 253-12-32,
Телефакс: 253-18-86



Глюренорм®

ГЛИКВИДОН

**Получив глюренорм, Вы имеете препарат,
наилучшим образом отвечающий требованиям
Международной федерации по сахарному диабету**

Глюренорм оказывает кратковременное действие

Для больного это означает:

- ☐ Исключение риска гиперинсулинизации
- ☐ Очень низкую частоту гипогликемии
- ☐ Особенно важно:
исключение длительной гипогликемии

Поэтому это самое хорошее средство для первичного лечения

Глюренорм практически не выводится из организма через почки

- ☐ Никаких ограничений при лечении больных,
страдающих сахарным диабетом
на фоне почечной недостаточности

Поэтому возможно лечение пациентов и с почечными заболеваниями

Дозировка:

Диапазон для Глюренорма очень широк, он может достигать от 1 до 6 таблеток в день. Международный опыт показывает, что состояние подавляющего числа пациентов может быть стабилизировано дозой до 3 таблеток в день. Чаще всего Глюренорм дается от 1 до 2 раз в день. Новые пациенты должны начинать лечение с одной таблетки в день, в то время как пациенты, прошедшие лечение другими антидиабетическими средствами, должны начинать прием Глюренорма с дозы, эквивалентной предыдущей. Возможно, затем понадобится коррекция дозы в зависимости от степени метаболического контроля.

Форма выпуска:

Таблетки по 30 мг, в упаковке по 60 штук.

Boehringer Ingelheim



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
Зй Хорошевский проезд, 3/1
Телефон: 941-11-16, 941-29-93
Телефакс: 941-11-00
Телекс: 413-828 bimos 54