Данные о суточном колебании гликемии (в ммоль/л)

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

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

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

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-053.2-085.276-4

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

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ Т-АКТИВИНА В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

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

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

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

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

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

Выводы

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

Поступила 05.04.95

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

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

Показатели спектра липидов и ФЛ сыворотки крови и мембран лимфоцитов у детей, больных сахарным диабетом, до и после лечения

Группа детей	Спектр липидов, г/л					Спектр ФЛ, %			
	ФЛ	СХ	НЭЖК	ТГ	ЭХ	ЛФТХ	СФМ + ФТИ	ФТХ	ФТЭА
<i>Сыворотка крови</i>									
Здоровые	1,50 ± 0,06	0,87 ± 0,06	0,40 ± 0,07	0,84 ± 0,13	2,00 ± 0,11	3,70 ± 0,81	18,09 ± 1,38	68,53 ± 1,09	8,87 ± 1,15
Больные СД: до лечения	1,39 ± 0,03	1,03 ± 0,03**	0,48 ± 0,01	1,07 ± 0,04**	2,84 ± 0,11**	6,07 ± 0,33**	12,22 ± 0,39**	67,97 ± 0,75	13,13 ± 0,56**
после лечения:									
1-я группа	1,44 ± 0,03	0,88 ± 0,04*	0,45 ± 0,02	0,99 ± 0,05	2,33 ± 0,11*	4,73 ± 0,58	14,15 ± 0,84*	69,32 ± 1,11	11,72 ± 0,72
2-я группа	1,47 ± 0,04	0,85 ± 0,04*	0,44 ± 0,01*	0,89 ± 0,04*	2,42 ± 0,13*	4,88 ± 0,41*	15,52 ± 0,80*	69,85 ± 0,84	10,32 ± 1,46
<i>Мембраны лимфоцитов, %</i>									
Здоровые	38,16 ± 1,73	24,22 ± 1,78	11,59 ± 0,84	6,59 ± 1,91	18,74 ± 2,41	1,20 ± 0,20	15,98 ± 1,49	43,24 ± 1,80	40,55 ± 2,41
Больные СД: до лечения	39,91 ± 1,29	31,55 ± 2,05**	6,32 ± 0,81**	7,43 ± 0,91	14,62 ± 1,31**	2,45 ± 0,28**	19,84 ± 0,40**	51,15 ± 0,46**	26,93 ± 0,27**
после лечения:									
1-я группа	38,40 ± 0,57	26,29 ± 0,66**	7,19 ± 0,64	8,48 ± 0,95	19,20 ± 1,22*	1,68 ± 0,13*	17,77 ± 0,94	45,55 ± 1,13*	34,99 ± 1,57*
2-я группа	38,81 ± 0,43	27,11 ± 1,29*	10,59 ± 0,54*	6,63 ± 0,37	17,27 ± 0,43*	1,66 ± 0,17*	16,67 ± 0,31*	44,70 ± 0,31*	37,43 ± 0,59*

* Достоверно по отношению к группе детей, больных сахарным диабетом, до лечения.

** Достоверно по отношению к группе здоровых детей.

оказаться тактивин. Так, в экспериментах на тимэктомированных мышах было показано, что при иммунодефицитах наблюдается снижение "микровязкости" мембран. При этом лимфоциты селезенки животных не реагировали на конканавалин А. Обработка лимфоцитов селезенки тимэктомированных мышей *in vitro* тактивинном восстанавливала не только ответ на митоген, но и "микровязкость" [1]. Более того, исследование лимфоцитов периферической крови людей с иммунодефицитом показало, что "микровязкость" мембран снижена по сравнению с контролем. После лечения тактивинном "микровязкость" восстанавливалась [2].

Известно, что препарат не затрагивает ненарушенные этапы иммуногенеза, однако при дисбалансе показателей иммунной системы он их нормализует [2].

По данным О. Н. Гуткиной [3], после лечения тактивинном у взрослых больных сахарным диабетом снизилось содержание атерогенных липидов, повысился уровень α -ЛП, соответственно значительно уменьшился (в 1,6–2,1 раза) коэффициент атерогенности, а также показано, что тактивин способствует синтезу эндогенного инсулина у этих больных.

Благоприятное действие липотропных препаратов, достаточно изученное при гиперлипопропротеидемиях, не устраняет большинства патологических изменений при сахарном диабете. Это обстоятельство явилось основанием для дальнейшего поиска средств нормализации липидного обмена, в частности на уровне клеточных мембран.

Целью исследования явилось изучение влияния тактивина в сочетании с базисной терапией на липидный и фосфолипидный состав сыворотки крови и мембран лимфоцитов у детей, больных ИЗСД.

Материалы и методы

Обследовано 30 детей в возрасте 6–14 лет с впервые выявленным ИЗСД. Длительность манифестных симптомов сахарного диабета до начала инсулинотерапии составила от 1 нед до 3 мес. Клинические симптомы сахарного диабета после перенесенной инфекции появились у 13 детей. За время пребывания в стационаре все дети получали диабетическую

диету. Средняя доза инсулина в фазе декомпенсации заболевания составила 0,82 Ед/кг в сутки. Обследуемые больные были разделены на 2 группы: дети 1-й группы получали базисную терапию (диета и препараты человеческого инсулина), витамин В₁₅, аевит, липамид, холенизм; больные 2-й группы, кроме базисной терапии, дополнительно получали тактивин 1,75–2 мкг/кг подкожно 1 раз в сутки в вечернее время, 5 инъекций в течение 9 дней по схеме: в 1, 2, 3, 6, 9-й день начиная со 2-й недели от назначения инсулинотерапии. Критериями компенсации заболевания считали улучшение клинического состояния больного, исчезновение жажды, полиурии, нормализацию аппетита, уровень гликемии в течение суток не более 5,5–10 ммоль/л, глюкозурию не более 15–18 г/сут, отсутствие гипогликемических состояний.

Для исследования показателей липидного обмена у детей с впервые выявленным сахарным диабетом использовался метод тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol [6]. Выявляли следующие фракции: фосфолипиды (ФЛ), свободный холестерин (СХ), незэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), триглицериды (ТГ), эфиры холестерина (ЭХ), лизофосфатидилхолин (ЛФТХ), сфингомиелин + фосфатидилинозит (СФМ + ФТИ), фосфатидилхолин (ФТХ), фосфатидилэтаноламин (ФТЭА). Полученные данные обработаны методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Характер изменений липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови и мембран лимфоцитов в двух группах детей, больных сахарным диабетом, представлен в таблице. В фазе декомпенсации заболевания у всех детей в сыворотке крови обнаружено достоверное повышение по сравнению со здоровыми детьми уровня СХ, ЭХ, ТГ, ЛФТХ, ФТЭА, тенденция к повышению содержания НЭЖК, а также достоверное снижение уровня СФМ + ФТИ. Изменения в мембранах лимфоцитов не являются прямым отражением изменений в сыворотке. В мембранах лимфоцитов имеется достоверное повышение содержания СХ, ЛФТХ, ФТХ, СФМ + ФТИ, достоверное снижение содержания НЭЖК, ЭХ, ФТЭА. Эти результаты сходны с данными, полученными ранее [5]. Однако настоящее исследование проводилось на ранних этапах клинической манифестации диабета и свидетельствует о выраженных нарушениях в липидном и фосфолипидном спектре сыворотки крови и мембран лимфоцитов у таких больных.

На фоне проводимой терапии по сравнению с показателями до лечения у детей 1-й группы от-

мечается только достоверное снижение уровня фракций холестерина сыворотки крови ($p < 0,01$; $p < 0,01$ соответственно) и повышение относительного содержания СФМ + ФТИ ($p < 0,05$). При включении тактивина в терапию диабета (2-я группа) отмечается снижение концентрации ХС, ТГ, НЭЖК в сыворотке крови (21,2, 20,2, 9,1%; $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$ соответственно).

Снижение содержания холестерина происходит на фоне усиления его эстерификации. При этом идет усиленный катаболизм холестерина: только снижение содержания НЭЖК, важного источника синтеза холестерина, может в какой-то степени свидетельствовать о снижении синтеза эндогенного холестерина из-за недостаточности субстрата.

В фосфолипидном спектре сыворотки крови у детей 2-й группы на фоне лечения отмечались нормализация процентного содержания СФМ + ФТИ ($p < 0,05$), тенденция к уменьшению уровня ФТЭА. Снижение относительного содержания ЛФТХ ($p < 0,05$), возможно, является следствием снижения интенсивности процессов перекисного окисления липидов на фоне проводимой терапии.

Таким образом, комбинация базисной терапии и тактивина в плане влияния на динамику холестеринами все же более эффективна, чем базисная терапия в комплексе с липотропными препаратами. По-видимому, тактивин в сочетании с инсулинотерапией оказывает гипохолестеринемическое действие, что согласуется с данными О. Н. Гуткиной [3] о тактивине как об эффективном корректоре гормонально-метаболических нарушений.

Включение тактивина в комплексную терапию сахарного диабета у детей в значительной степени оказывает влияние на липидный и фосфолипидный спектр мембран лимфоцитов.

Как видно из таблицы, добавление к базисной терапии липотропных препаратов (1-я группа) и тактивина (2-я группа) сопровождалось изменением спектра липидов мембран лимфоцитов. Так, в 1-й группе больных происходило лишь достоверное снижение относительного содержания СХ и повышение уровня ЭХ ($p < 0,05$; $p < 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями до лечения.

У детей 2-й группы характер изменений фракций холестерина был однотипным, но более выражен по сравнению с соответствующими показателями у больных 1-й группы: достоверно увеличилась доля ЭХ в мембранах лимфоцитов, более лабильной фракции в метаболическом отношении, и снизилось содержание СХ ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

Кроме того, происходило увеличение относительного содержания НЭЖК ($p < 0,001$), что свидетельствует о более высоком энергетическом обеспечении мембран лимфоцитов. Обогащение мембран НЭЖК происходит благодаря метаболическим эффектам тактивина, описанным выше. Отсутствие достоверной динамики у больных 1-й группы может свидетельствовать о недостаточной эффективности терапии в обогащении фракцией НЭЖК мембран лимфоцитов.

После лечения значение коэффициента холестерина/ФЛ, характеризующего текучесть мембраны, было более показательным у детей 2-й группы в сравнении с детьми 1-й группы (0,89; 0,92 соответственно при норме 0,88).

При лечении меняется и фосфолипидная структура мембран лимфоцитов. Так, у детей 1-й группы происходит достоверное снижение уровня ЛФТХ и ФТХ ($p < 0,05$; $p < 0,001$ соответственно) и накопление ФТЭА ($p < 0,001$). При комбинированном лечении с применением тактивина в мембранах лимфоцитов происходит нормализация содержания всех изучаемых нами фосфолипидных фракций: статистически достоверно снижался уровень фракций ЛФТХ, СФМ + ФТИ, ФТХ ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ соответственно) и повышался уровень ФТЭА ($p < 0,001$).

Коэффициент "жесткости" мембран — СФМ/ФТХ у больных 2-й группы снизился до контрольных величин к концу лечения и составил 0,37 (до лечения 0,41). Установлена высокодостоверная обратная корреляционная связь между уровнем ФТЭА и СФМ + ФТИ ($r = -0,77$, $p < 0,01$), отсутствующая у больных детей в фазе декомпенсации.

В результате метилирования ФТЭА, по-видимому, повышается текучесть мембраны и происходит ее локальная перестройка, вследствие чего открываются каналы, через которые ионы Ca^{2+} диффундируют в клетку. Увеличение концентрации свободного Ca^{2+} может активировать образование арахидоновой кислоты из ФТХ [10]. Арахидоновая кислота в свою очередь включается в цепь синтеза биологически активных веществ — лейкотриенов, простагландинов, влияющих на экспрессию рецепторов, увеличивая их число на мембране [8].

Кроме того, возможно, существует цитоплазматический фермент, активирующийся в результате высвобождения Ca^{2+} , который расщепляет ФТИ, обуславливая фосфатидилинозитольный ответ в Т-лимфоцитах [10, 11].

В результате этих и ряда других биологических процессов и происходят активация лимфоцитов и их участие в иммунном ответе.

Введение тактивина в терапию ИЗСД оказывает положительное влияние не только на липидный обмен, но и на дозу экзогенного инсулина, вводимого больным детям. В обеих группах после проведенного лечения достоверно снижается доза инсулина, более выражено во 2-й группе на фоне применения тактивина, чем в 1-й (на $0,35 \pm 0,043$ и $0,23 \pm 0,032$ ЕД/кг соответственно; $p < 0,04$). При этом у больных 2-й группы устанавливается высокой степени обратная корреляционная зависимость между уровнем фракции НЭЖК в мембранах лимфоцитов и дозой экзогенного инсулина ($r = -0,69$; $p < 0,001$), свидетельствующая о том, что нормализация этой фракции приводит к снижению дозы вводимого инсулина. Достоверное повышение фракции НЭЖК на фоне лечения отмечается только у детей 2-й группы.

Известно, что снижение уровня фракции НЭЖК, содержащей ненасыщенные жирные кислоты, приводит к уменьшению текучести цитомембраны [4], что ведет к ухудшению функци-

онирования инсулиновых рецепторов, т.е. к формированию инсулинорезистентности, что может приводить к повышению потребности в инсулине.

Полученная нами обратная корреляционная связь между содержанием НЭЖК и дозой экзогенного инсулина может служить подтверждением этого положения. С учетом этой корреляционной зависимости мы предполагаем, что тактивин способствует лучшему функционированию инсулинового рецептора лимфоцитов.

По-видимому, это один из механизмов влияния тактивина на снижение дозы экзогенного инсулина.

Полученные нами данные о положительной динамике показателей липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови и мембран лимфоцитов на фоне применения тактивина могут быть объяснены с точки зрения потенцирующего влияния тимических пептидов на восстановление инсулярного аппарата.

Отмеченная нами нормализация липидного и фосфолипидного состава мембран лимфоцитов позволяет думать, что тимические пептиды влияют на структуру мембран лимфоцитов, создавая в ней оптимальные для функционирования соотношения фракций. Это положение может подтверждать более значимое улучшение на фоне применения тактивина коэффициентов Х/ФЛ и СФМ/ФТХ, отражающих текучесть мембраны. Поэтому изменения мембран лимфоцитов, выявленные нами в фазе декомпенсации, могут быть связаны с дефицитом синтеза не только инсулина, но и тимических пептидов.

В связи с полученными нами данными можно считать назначение тактивина при ИЗСД у детей патогенетически оправданным.

Выводы

1. При сахарном диабете у детей в сыворотке крови и мембранах лимфоцитов отмечаются нарушения соотношения фракций липидов и ФЛ.

2. Включение тактивина в комплексную терапию детей, больных ИЗСД, способствует нормализации липидного и фосфолипидного состава сыворотки крови и мембран лимфоцитов. Тактивин оказывает гипохолестеринемическое действие, обогащает мембраны лимфоцитов НЭЖК.

3. При введении тактивина в терапию детей с ИЗСД имеет место более выраженное, чем без его применения, снижение дозы экзогенного инсулина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизова О. А., Арион В. Я., Мошковская Е. Ю., Портнова А. П. // Биол. мембраны. — 1989. — Т. 6, № 11. — С. 1203—1207.
2. Арион В. Я. // Иммунопатология гормонов тимуса / Под ред. Ю. А. Гриневича, В. Д. Чеботаревой. — Киев, 1989.
3. Гуткина О. Н. Иммуномодулирующие и метаболические эффекты тактивина при сахарном диабете: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Нижний Новгород, 1993.
4. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. — Т. 1. — М., 1993.
5. Туркина Т. И., Извекова В. А., Марченко Л. Ф., Сапелкина Л. В. // Педиатрия. — 1991. — № 2. — С. 30—33.
6. Шмаль Э. Хроматография в тонких слоях. — М., 1965.
7. Ярилин А. А. // Международная конф. "Педиатрическая аллергология и клиническая иммунология": Тезисы докладов. — М., 1994. — С. 11—17.
8. Coggeshall K. M., Cambier J. C. // J. Immunol. — 1985. — Vol. 134, N 1. — P. 12—15.
9. Debray-Sachs M., Dardenne M., Sai P. et al. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32, N 11. — P. 1048—1054.
10. Hawthore J. N. // Proc. Nutr. Soc. — 1985. — Vol. 44, N 2. — P. 167—170.
11. Irvine R. F. // Biochem. J. — 1982. — Vol. 204, N 1. — P. 3—7.
12. Ziegler A. G., Standale E. // Med. Klin. — 1987. — Bd 82. — S. 796—800.

Поступила 26.12.94

T. I. Turkina, L. F. Marchenko, Ye. O. Doroshenko, M. I. Martynova, V. Ya. Arion, Ye. A. Golovidova - POTENTIALITIES OF TACTIVIN IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS

Summary. The effects of tactivin added to basic therapy of children with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) on the blood serum lipid and phospholipid metabolism were studied in 30 patients aged 6 to 14 with newly detected condition. Diabetes symptoms manifested 1 week to 3 months before the beginning of insulin therapy. The mean daily insulin dose in the decompensation phase was 0.82 U/kg b. w. The patients were divided into 2 groups: group 1 children were administered basic therapy (diet + insulin), vitamin B15, aevitum, lipamide, cholenzyme. Group 2 patients in addition to basic therapy were subcutaneously injected tactivin in a dose of 1.75 to 2 mg/kg b. w. once a day at 18 o'clock for 5 days. Lipid metabolism was studied by thin-layer chromatography. A combination of basic therapy with tactivin had a more favorable impact on the time course of cholesterolemia than combination of basic therapy with lipotropic agents. Evidently, tactivin added to insulin therapy exerts hypocholesterolemic effects. Tactivin therapy brought about normalization of the lipid and phospholipid spectrum of lymphocyte membranes and enriched them with nonesterified fatty acids, the source of synthesis of such bioactive substances as leukotrienes and prostaglandins. After therapy the dose of exogenous insulin was reliably reduced in both groups, this reduction being more expressed in group 2 (with tactivin) than in group 1. We believe that tactivin is conducive to better functioning of insulin receptor of lymphocytes and consider prescription of tactivin to children with IDDM pathogenetically justified.