

Галина Ивановна Дядя

**Как сбалансировать
гормоны щитовидной
железы, надпочечников,...**



Annotation

Эндокринная система обеспечивает регуляцию всех жизненно важных функций организма. В данной книге описывается работа щитовидной железы, надпочечников и поджелудочной железы, заболевания, возникающие при неправильной выработке гормонов этими железами, рассматриваются методы коррекции этих нарушений. Книга предназначена для широкого круга читателей.

- [Дядя Галина Ивановна](#)
- [Введение](#)
- [Глава 1. Щитовидная железа](#)
- [I. Анатомо-физиологические особенности щитовидной железы](#)
- [II. Синтез, секреция, метаболизм и механизм действия тиреоидных гормонов](#)
- [III. Физиологические эффекты тиреоидных гормонов](#)
- [IV. Заболевания щитовидной железы, при которых нарушается секреция гормонов](#)
-
- [V. Методы лечения, направленные на восстановление баланса гормонов щитовидной железы](#)
-
- [Глава 2. Поджелудочная железа](#)
- [I. Анатомия и физиология поджелудочной железы](#)
- [II. Гормоны поджелудочной железы и механизм их действия](#)
- [Глава 3. Заболевания поджелудочной железы, вызванные нарушением секреции ее гормонов](#)
- [I. Сахарный диабет](#)
-
-
-
-
-
-
-
-
-
- [II. Инсулинома](#)
- [III. Глюкагонома](#)

- [IV. Соматостатинома](#)
 - [V. Панкреатический пептид](#)
 - [Глава 4. Надпочечники](#)
 - [I. Анатомия и физиология надпочечников](#)
 - [II. Гормоны, секретируемые надпочечниками](#)
 - [III. Физиологические эффекты гормонов коры надпочечников в организме и механизм их действия](#)
 - [IV. Физиологические эффекты гормонов мозгового слоя надпочечников – катехоламинов и механизм их действия](#)
 - [V. Заболевания надпочечников, ведущие к нарушению выработки гормонов, и их лечение](#)
 -
 -
 -
 -
 -
-

Дядя Галина Ивановна

Как сбалансировать гормоны щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы

Введение

Регуляцию всех жизненно важных функций организма обеспечивают эндокринная и нервная система. Ни один процесс в организме не совершается без их участия. Эндокринная система в организме представлена железами внутренней секреции, или эндокринными железами, характерной особенностью которых является отсутствие выводных протоков. Эндокринные железы вырабатывают гормоны – биохимические вещества, которые поступают непосредственно в кровеносную систему. Гормоны попадают во все клетки организма, но у каждого из них существуют определенные органы-мишени, на которые они оказывают специфическое воздействие. Гормоны выполняют функцию средства внутренней коммуникации, сообщая различным клеткам, когда и как они должны действовать.

В настоящей книге вы узнаете о работе щитовидной железы, надпочечников и поджелудочной железы, о заболеваниях, возникающих при неправильной выработке гормонов этими железами, и методах коррекции этих нарушений.

Глава 1. Щитовидная железа

I. Анатомо-физиологические особенности щитовидной железы

Щитовидная железа – один из важнейших органов внутренней секреции человека. Особенно велико ее значение для развивающегося, растущего организма.

Щитовидная железа располагается на передней поверхности шеи и состоит из двух долей и перешейка. Перешеек лежит спереди от трахеи, на уровне ее 1–3-го колец. Боковые доли прилегают к трахее, гортани, глотке и пищеводу и прикрывают общие сонные артерии (на протяжении их средней трети). У части людей, кроме двух долей, имеется еще третья, пирамидальная, связанная либо с перешейком, либо с одной из долей.

Масса железы составляет в среднем 15–20 г и варьируется в зависимости от района проживания человека.

Собственную капсулу железы покрывает висцеральный листок 4-й фасции шеи. Проникая внутрь железы, отростки капсулы делят ее на дольки. Долька состоит из фолликулов. Стенки фолликулов выстланы однослойным эпителием, а их полость содержит коллоид. Размеры фолликула – от 25 до 300–500 мкм. В их полостях находится коллоид, выделяемый эпителиальными клетками. Если щитовидная железа активна, то коллоид выводится в кровоток, при пониженной функции он накапливается, растянувшиеся фолликулы приобретают правильную форму. От функциональной активности зависит также окраска коллоида, который воспринимает преимущественно кислые краски. Эпителий стенки фолликула также изменяется, отражая функциональное состояние железы: обычно он кубический, при повышенной активности становится цилиндрическим, при пониженной – плоским.

Кровоснабжение щитовидной железы осуществляется из двух верхних и двух нижних щитовидных артерий, разветвления которых оплетают железу под висцеральным листком 4-й фасции и посылают мелкие веточки через перегородки между долями в строму железы. Капилляры оплетают фолликулы густой сетью. Обилие анастомозов и коллатералей позволяет после перевязки сосудов при операциях не опасаться некроза ткани железы. Вены щитовидной железы по ходу также образуют сплетения в

окружности боковых долей и перешейке, между собственной капсулой железы и висцеральным листком 4-й фасции, не проникая в ее футляр, наружная стенка которого образована париетальным листком.

Иннервация осуществляется ветвями верхнего, среднего и нижнего шейных узлов симпатического ствола, а также рядом ветвей блуждающего нерва. Как кровеносные капилляры, так и нервные веточки образуют сплетения вокруг каждого фолликула.

II. Синтез, секреция, метаболизм и механизм действия тиреоидных гормонов

Щитовидная железа продуцирует ряд гормонов. Рассмотрим основные из них:

- 1) Т3– трийодтиронин;
- 2) Т4 – тироксин.

Гормон Т4 впервые был получен в 1915 г., а гормон Т3 – только в 1952 г. Трийодтиронин более активен.

Исходными продуктами биосинтеза тиреоидных гормонов служат аминокислота тирозин и йод. В норме человек усваивает 120–140 мкг йода в сутки. Йод поступает в организм в основном через желудочно-кишечный тракт с пищей и водой в виде йодидов и органических соединений. Было обнаружено, что с пищевыми продуктами растительного происхождения человек получает 58,3 %, с мясом – 33,3 %, с водой – 4,2 % и с воздухом – 4,2 % йода. В процессе пищеварения и всасывания вне зависимости от формы поступления (органический или неорганический) йод поступает в кровь в виде неорганического йодида. Кроме того, йодид образуется в процессе обмена тиреоидных гормонов в тканях организма. Йодид из крови захватывается клетками фолликулов щитовидной железы, а также слюнными железами и железами желудка. Однако йодид, захваченный слюнными железами и железами желудка, выделяется в неизменном виде с секретом этих желез в желудочно-кишечный тракт, откуда вновь всасывается в кровь. Экскреция (выведение) йода в основном происходит через почки.

В сыворотке крови йод определяется в виде неорганического йодида и в комплексе с белками. Если количество неорганического йода зависит от поступления его с пищей, то содержание йода, связанного с белками, относительно постоянно и является показателем активности щитовидной железы. В процессе образования и секреции тиреоидных гормонов выделяют последовательные этапы: захват йода, его органификацию, конденсацию и высвобождение тиреоидных гормонов.

Поступление и концентрирование неорганического йодида усиливаются под влиянием ТТГ (тиреотропного гормона гипофиза), а тормозятся ингибиторами аэробного дыхания, окислительного фосфорилирования и некоторыми другими веществами. Вещества,

тормозящие биосинтез тиреоидных гормонов, равноценны йодидам по величине зарядов ионов и, являясь конкурентами в процессах биосинтеза, тормозят их накопление. Кроме экзогенных, на биосинтез могут воздействовать внутренние факторы: нарушения в системе транспорта йодидов, изменения структуры белков. И Т4, и Т3 вырабатываются щитовидной железой в виде L-трийодтиронина и L-тироксина – наиболее активных изомеров. Образовавшиеся гормоны щитовидной железы сохраняются в составе тиреоглобулина в коллоиде фолликулов в качестве резервной формы, поступая по мере физиологической потребности в кровь.

Все этапы внутритиреоидного обмена, в том числе последняя фаза биосинтеза – секреция гормонов, контролируются содержанием тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) в плазме крови. Часть Т4 в щитовидной железе дейодирована в Т3.

Щитовидная железа – единственная эндокринная железа, имеющая в запасе большое количество гормонов. В норме запас покрывает потребности организма приблизительно в течение 2 месяцев. Это можно рассматривать как фактор приспособления к неодинаковому количеству йода в пище. Нормальная щитовидная железа продуцирует в среднем 80 % Т4 (тироксина) и 20 % Т3 (трийодтиронина).

Поступая в кровь, большая часть тиреоидных гормонов связывается с транспортирующими белками, основным из которых в плазме крови является тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ).

Лишь 0,5 % Т4 в плазме крови не связано с белками. Физиологически активны только свободные формы тиреоидных гормонов. Связанная с белком часть гормонов играет роль депо, из которого по мере использования свободных Т4 и Т3 происходит их возмещение благодаря отщеплению от транспортного белка. Период полувыведения Т4 из крови равен приблизительно 190 ч, Т3 – 19 ч. Эта разница в выведении и уравнивает гормональную активность Т3 и Т4.

Наиболее важным процессом метаболизма тиреоидных гормонов является дейодирование, которое происходит в периферических тканях. Дейодиназы (ферменты, дейодирующие тиреоидные гормоны) есть в печени, почках, мышцах, мозге. Считают, что только 10–15 % циркулирующего в крови здорового человека Т3 секретировано щитовидной железой, тогда как 85–90 % представляют собой результат превращения Т4 в периферических тканях путем дейодирования. Печени и почкам принадлежит особо важная роль: в них происходят дейодирование и дальнейшая деградация тирозинов.

Главным фактором регуляции функции щитовидной железы является

ТТГ (тиреотропный гормон), который вырабатывается тиротрофами передней доли гипофиза. Тиреотропный гормон является белковым гормоном. Структура его еще не установлена. Тиреотропный гормон стимулирует все этапы гормоногенеза в щитовидной железе, секрецию ее гормонов, а также рост и размножение тиреоцитов. Секрецию самого тиреотропного гормона контролируют два основных фактора: эффект тиреоидных гормонов по механизму обратной связи и стимулы, опосредуемые центральной нервной системой. По законам обратной связи концентрация Т4 (тироксина) и Т3 (трийодтиронина) в крови контролирует уровень тиреотропного гормона. Содержание тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) и ТТГ изменяется в противоположном направлении: нехватка тиреоидных гормонов усиливает секрецию ТТГ, а избыток – уменьшает. Другими словами, тиреоидные гормоны (тироксин и трийодтиронин) тормозят синтез и высвобождение тиреотропного гормона. Отечественные авторы показали роль функционального состояния ЦНС (коры головного мозга) в секреции гормонов щитовидной железы.

Действие желез внутренней секреции нельзя рассматривать обособленно, без учета воздействия других эндокринных органов. Так, например, кортизол (гормон надпочечников) понижает синтез и секрецию тиреоидных гормонов, уменьшает захват радиоактивного йода щитовидной железой, что объясняют как прямым действием на паренхиму железы, так и снижением тиреотропной функции гипофиза в этих условиях. Эстрогены (гормоны яичников) не изменяют исходного уровня тиреотропного гормона, но повышают его реакцию на тирео-рилизинггормон (ТРГ). Предполагают, что в основе тормозящего эффекта гормона роста на секрецию ТТГ лежит стимуляция секреции соматостатина, который и угнетает реакцию ТТГ на ТРГ. Адреналин и норадреналин в зависимости от условий могут и усиливать, и подавлять функцию щитовидной железы. Введение экзогенных тиреоидных гормонов угнетает ее.

III. Физиологические эффекты тиреоидных гормонов

Физиологическое действие тиреоидных гормонов разнообразно. Они влияют почти на все процессы обмена и функцию многих органов и тканей. У человека тиреоидные гормоны особенно важны для развития центральной нервной системы и для роста организма в целом.

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в развитии плода, в процессах роста и дифференцировки тканей, особенно нервной системы.

Давно известно стимулирующее влияние этих гормонов на скорость потребления кислорода. Тиреоидные гормоны повышают потребность тканей в кислороде и образование энергии. При гиперфункции щитовидной железы основной обмен интенсифицируется, при гипофункции – понижается.

Гормоны щитовидной железы оказывают выраженное влияние на белковый обмен. В физиологических дозах они стимулируют синтез белка и способствуют процессам роста. В нефизиологически больших дозах их анаболическое действие сменяется катаболическим.

Особую роль играют тиреоидные гормоны в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Тахикардия (увеличение числа сердечных сокращений) при тиреотоксикозе, когда уровень гормонов щитовидной железы повышен, и брадикардия (уменьшение числа сердечных сокращений) при гипотиреозе, когда уровень гормонов щитовидной железы понижен, – характерные признаки нарушения тиреоидного статуса.

Тиреоидные гормоны ускоряют всасывание глюкозы из кишечника, повышают метаболизм углеводов.

Тиреоидные гормоны стимулируют синтез холестерина, одновременно в еще большей степени усиливая его метаболизм и выделение из организма с желчью. При тиреотоксикозе уровень холестерина в крови понижен, а при гипотиреозе – повышен.

Влияние тиреоидных гормонов на водный обмен выражается в повышенном выделении воды из организма.

Избыточная доза тиреоидных гормонов ведет к потере организмом микроэлементов, таких как калий, кальций, фосфор, что ведет к еще более глубокому нарушению обмена веществ.

IV. Заболевания щитовидной железы, при которых нарушается секреция гормонов

1. Диффузный токсический зоб (ДТЗ)

Это заболевание аутоиммунной природы, в основе которого лежит гиперфункция щитовидной железы и повышение продукции тиреоидных гормонов. При этом, как правило, отмечается диффузное увеличение размеров щитовидной железы. Заболевание встречается во всех возрастных группах, чаще у женщин.

К предрасполагающим факторам относятся:

- 1) наследственная предрасположенность;
- 2) очаги хронической инфекции, особенно небных миндалин;
- 3) наличие других аутоиммунных заболеваний, таких как инсулинзависимый сахарный диабет, гипопаратиреоз, первичный гипокортицизм, витилиго, гнездное облысение.

Вспомогательную роль в этиологии диффузного токсического зоба (ДТЗ) играет гормональная перестройка в пубертатный период и во время климакса, приводящая к перенапряжению иммунной системы.

Пусковым механизмом, вызывающим заболевание, является нарушение биосинтеза тиреоидных гормонов с избыточной секрецией тироксина в сосудистое русло, а также активация превращения тироксина в трийодтиронин в клетках тиреочувствительных тканей.

Клиническая картина

Многообразие клинических проявлений диффузного токсического зоба в ряде случаев затрудняет своевременную диагностику заболевания.

Ранние признаки характеризуются эмоциональной лабильностью, нарушением сна, потливостью, сердцебиением, болями в области сердца, дрожанием пальцев рук, похуданием при повышенном аппетите.

Стадия развернутой клинической симптоматики. Обращает на себя внимание напряженный тревожный взгляд, суетливость движений, мелкокоразмашистый тремор (дрожание) пальцев рук и всего тела. Кожные покровы влажные, эластичные, наблюдается снижение упругости подкожной клетчатки. Окраска кожи в области век или всего тела может быть более темной. Иногда бывает уплотнение кожи в области стоп и голеней (претибиальная микседема). Щитовидная железа обычно увеличена, различной плотности, подвижна, безболезненна.

У части больных имеются *глазные симптомы и проявления офтальмопатии* :

- 1) широкое раскрытие глазных щелей (симптом Дельримпля);
- 2) блеск глаз;
- 3) редкое мигание (симптом Штелльвага);
- 4) отставание верхнего века от радужной оболочки в ходе движения глазного яблока вниз при фиксированном взгляде за движущимся предметом (симптом Грефе);
- 5) нарушение конвергенции глазных яблок (симптом Мебиуса);
- 6) пигментация век (симптом Еллинека);
- 7) экзофтальм (пучеглазие);
- 8) отечность век, конъюнктивы;
- 9) нарушение трофики (питания) роговицы глаза.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест в клинике диффузного токсического зоба и могут определять прогноз болезни. Прежде всего обращает на себя внимание тахикардия (учащение числа сердечных сокращений), отличающаяся стабильностью в покое, даже во время сна. Нарушение функции возбудимости проявляется экстрасистолией и мерцательной аритмией. Тоны сердца при аускультации (выслушивании при помощи фонендоскопа) звучные, усилены. Недостаточность сердца развивается прежде всего у больных с мерцательной аритмией в связи с повышением нагрузки на правый желудочек. У больных диффузным токсическим зобом в зрелом и пожилом возрасте может быть ишемическая болезнь сердца (ИБС) с болевым синдромом типа стенокардического. Систолическое артериальное давление обычно повышено, а диастолическое снижено, что обуславливает увеличение пульсового давления.

Нарушения со стороны органов пищеварения клинически проявляются в виде диспепсических расстройств: частого жидкого стула, иногда тошноты и рвоты. Прогностически важным клиническим симптомом диффузного токсического зоба является поражение печени, связанное с токсическим действием избытка тиреоидных гормонов. У больных может развиваться жировая дистрофия печени.

Поражение центральной нервной системы проявляется бессонницей, головной болью, головокружением. Частным признаком болезни является тиреотоксическая миопатия, которая характеризуется выраженной слабостью мышц.

Вовлечение в процесс других эндокринных желез сопровождается нарушением менструального цикла у женщин по типу двухфазного с

недостаточностью лютеиновой фазы или ановуляторного (когда нарушается созревание фолликула, что ведет к проблемам с зачатием). У мужчин могут быть снижение потенции, гинекомастия (увеличение молочных желез). Отмечается нарушение функции надпочечников в связи с ускорением обмена кортизола и снижением резервных возможностей кортикального слоя, что приводит к развитию гипокортицизма (надпочечниковой недостаточности). Со стороны вилочковой железы наблюдается ее гиперплазия (увеличение). Лимфатические железы могут быть также увеличены. При диффузном токсическом зобе часто наблюдается нарушение толерантности к глюкозе, может проявляться инсулинзависимый аутоиммунный сахарный диабет.

По характеру течения различают *легкую, средней тяжести и тяжелую* формы диффузного токсического зоба.

При *легкой форме* потеря массы тела не превышает 10 % от исходной, нет признаков недостаточности кровообращения, пульсовое давление не увеличено, тахикардия умеренная, не превышающая 100 ударов в минуту.

Средняя степень тяжести диффузного токсического зоба характеризуется потерей массы тела до 20 %, значительным увеличением пульсового давления, выраженной тахикардией (более 100 ударов в минуту). Может сопровождаться миопатическим синдромом.

Тяжелая форма диффузного токсического зоба характеризуется значительной потерей массы тела более чем на 20 %, тахикардией более 120 ударов в минуту, мерцательной аритмией, недостаточностью кровообращения, гепатопатией (нарушением функции печени), миопатией (мышечной слабостью), часто сопровождается офтальмопатией (резкими изменениями со стороны глазного яблока).

Диагноз основан на анализе клинических признаков: похудания при хорошем аппетите, эмоциональной лабильности, стабильной тахикардии, увеличения пульсового артериального давления, гиперплазии щитовидной железы, глазных симптомов, тремора рук и всего тела. Диагностическое значение имеет исследование гормонов. При диффузном токсическом зобе наблюдается:

1) увеличение содержания тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови: тироксин более 140 нмоль/л, трийодтиронин – более 2,0 нмоль/л;

2) повышение уровня тиреоглобулина в сыворотке крови: снижение средних концентраций тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) менее 16 нмоль/л, снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) 0,6 МЕ/л; в ряде случаев – возрастание содержания пролактина в плазме крови (125,0 + 10,5

МЕ/л).

2. Токсическая аденома щитовидной железы (болезнь Плуummера)

Токсическая аденома щитовидной железы – заболевание, сопровождающееся гиперпродукцией тиреоидных гормонов автономной аденомой (или несколькими аденомами) щитовидной железы.

Причины развития токсической аденомы щитовидной железы изучены недостаточно и предположительно являются общими для развития опухолевого процесса любой другой локализации. Токсические аденомы часто возникают в ранее существовавшем нетоксическом узле, и поэтому фактором риска для развития заболевания можно считать проживание в очаге зобной эндемии или наличие эутиреоидного узлового зоба.

Токсическая аденома щитовидной железы характеризуется автономной избыточной секрецией тиреоидных гормонов, преимущественно трийодтиронина (Т3), что приводит к развитию Т3-тиреотоксикоза. Центральное влияние на образование гормонов в щитовидной железе при этом заболевании отсутствует, что подтверждается нормальным или сниженным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ).

Клиническая картина

Различаются 2 формы течения токсической аденомы щитовидной железы: *компенсированная* и *декомпенсированная*.

При компенсированной форме сохраняется выработка гормонов (гормонопоз) в ткани щитовидной железы, окружающей аденому, не нарушается центральная регуляция тиреотропным гормоном; клинические признаки гипертиреоза не выражены.

Для декомпенсированной аденомы щитовидной железы характерно появление симптомов тиреотоксикоза на фоне подавления секреции тиреотропного гормона.

Ранние признаки токсической аденомы: раздражительность, похудание на фоне сохраненного аппетита, непереносимость жары, постоянное сердцебиение, не исчезающее в покое, потливость, быстрая утомляемость. При прогрессировании заболевания появляются диспептические расстройства (нарушение пищеварения, жидкий стул), артериальная гипертензия (повышение артериального давления), субфебрильная температура (до 37,5 °С).

При внешнем осмотре обращают на себя внимание теплая и влажная кожа, снижение мышечного тонуса. Поражение *сердечно-сосудистой системы* проявляется учащением числа сердечных сокращений (тахикардией) или мерцанием предсердий (пароксизмальным либо постоянным). Возможно развитие недостаточности кровообращения,

которая является следствием тиреотоксической миокардиодистрофии (поражения сердечной мышцы). При обследовании устанавливается расширение границ сердца (митральная конфигурация); при аускультации (выслушивании) тоны громкие, отмечается систолический шум над верхушкой сердца, в V точке, над легочной артерией; увеличение пульсового давления. Глазные симптомы при токсической аденоме не выражены, не развиваются офтальмопатия и претибиальная микседема.

При пальпации щитовидной железы определяется узел с четкими контурами, смещающийся при глотании, безболезненный. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются. Следует отметить, что токсическая аденома может быть злокачественной.

3. Зоб простой нетоксический

Это заболевание, сопровождающееся диффузным или узловым увеличением щитовидной железы, возникает у жителей местностей, не относящихся к регионам зобной эндемии.

Распространенность простого нетоксического зоба зависит от ряда факторов: возраста, пола, рода занятий, характера питания, перенесенных заболеваний, действия химических веществ, в том числе лекарственных препаратов. Простой нетоксический зоб встречается чаще у женщин, особенно в детородном возрасте, у лиц, работа которых связана с воздействием бензола, ртути, тиоцианатов, нитратов. Имеется зависимость и от генетических факторов, как правило, особенно заметная по женской линии.

Факторы, способствующие развитию простого нетоксического зоба, можно разделить на две группы:

- 1) генетические;
- 2) средовые.

Прослеживается наличие простого нетоксического зоба в нескольких поколениях, преимущественно у женщин. Роль генетических факторов подтверждается наличием зоба у близнецов. По-видимому, генетическими факторами объясняется роль пола и частота заболеваемости у кровных родственников.

Средовые предрасполагающие факторы многообразны и малоспецифичны. Однако среди них можно выделить несколько достаточно четких.

К таковым относятся недостаток белка в пищевом рационе, приводящий к дефициту аминокислоты тирозина как первичного субстрата для биосинтеза тиреоидных гормонов, избыток веществ, подавляющих биосинтез тироксина, таких как пестициды, сероводородные соединения,

окислы азота, соединения свинца, ртути, цианидов.

К развитию зоба predisполагают определенные *эндогенные факторы* – пубертатный период, беременность, климактерический период. Хронические болезни и стрессовые ситуации, сопровождающиеся повышением потребности в тиреоидных гормонах, также могут способствовать увеличению размеров щитовидной железы и формированию простого нетоксического зоба.

Лекарственные препараты, содержащие перхлораты, тиоцианаты, литий, производные тиоурацила и тиомочевины, при длительном употреблении могут оказывать струмогенное действие.

Пусковым звеном в развитии заболевания является нарушение биосинтеза тиреоидных гормонов на разных этапах гормонообразования – от поглощения йода щитовидной железой до синтеза тироксина и трийодтиронина. Немаловажное значение в механизме развития заболевания имеют процессы превращения тироксина в трийодтиронин, а также связывание тироксина белковыми субстратами.

В процессе прогрессирования заболевания нарушаются нейрогормональные регуляторные связи в системе гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа и в системе гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа – гонады (к гонадам у мужчин относятся яички, у женщин – яичники).

Простой нетоксический зоб может быть *диффузным* и *узловым*, *паренхиматозным* и *коллоидным*. Наблюдается склонность к кистозным образованиям, обызвествлению.

По характеру увеличения выделяются диффузные и узловые формы зоба.

Клиническая картина

Ранние признаки. Простой нетоксический зоб на ранних стадиях развития может не сопровождаться субъективными расстройствами, отмечается увеличение размеров щитовидной железы. При пальпации железа может быть диффузной или с наличием уплотнения в виде узлового образования. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, железа подвижна и легко смещается при акте глотания. Пальпация не сопровождается болевыми ощущениями. Кожа над проекцией щитовидной железы не изменена.

Стадия развернутой клинической симптоматики при прогрессирующем росте зоба проявляется ощущениями инородного тела при глотании, затруднениями при поворотах и наклоне головы, кашлевых реакциях во время пальпации или при движениях. В положении лежа на

спине может быть затруднение дыхания. В процессе развития заболевания появляются симптомы легкого гипотиреоза (снижения функции щитовидной железы), особенно у подростков, женщин в период беременности, лиц, страдающих хроническими заболеваниями, при перемене климатических условий или после употребления лекарств, обладающих струмогенным действием.

Такие больные жалуются на зябкость, медлительность, прибавку массы тела, слабость. У них отмечается сухость кожных покровов, гипотермия (температура тела несколько ниже нормальной), брадикардия (замедление числа сердечных сокращений). У женщин может быть нарушение менструаций, ановуляторные циклы, бесплодие. В качестве осложнений простого нетоксического зоба можно рассматривать сдавление близлежащих органов шеи с симптомами дисфагии, затруднения дыхания.

4. Эндемический зоб

Об эндемическом зобе говорят в тех случаях, когда увеличение щитовидной железы наблюдается у значительного числа людей, проживающих в определенном географическом районе с дефицитом йода в пище. Принято считать, что заболевание носит эндемический характер, если у 5 % детей и подростков или у 30 % взрослых выявляют увеличение щитовидной железы I степени и более.

Эндемический зоб широко распространен во многих странах.

Основной причиной заболевания является дефицит йода в почве, воде и пищевых продуктах. Теория йодной недостаточности была предложена в XIX в. Прево и Шатеном. Эта теория геохимического йодного дефицита является ведущей до настоящего времени. Она подтверждается отсутствием эндемии при нормальном содержании йода в почве и воде, а также при добавлении йода в продукты питания в условиях эндемичных очагов. Исследования, касающиеся необходимого организму количества йода, показали, что человек нуждается в 100–200 мкг йода в сутки. При снижении поступления в организм йода до 50 мкг происходит гипертрофия и гиперплазия щитовидной железы, т. е. развивается эндемический зоб. Однако заболевают не все жители эндемичного района. В то же время известны очаги зобной эндемии в приморских районах, где нет дефицита йода. Указанные факты свидетельствуют о том, что должны существовать какие-то другие зобогенные факторы. Такими факторами могут быть нерациональное питание с недостатком белка, поступление в пищу струмогенных продуктов, антисанитарные бытовые условия, интоксикации химическими веществами.

Нерациональное питание, сопровождающееся дефицитом в пище

белка и витаминов, считается фактором, провоцирующим развитие эндемического зоба. Недостаточное поступление в организм брома, цинка, кобальта, меди, молибдена и избыток кальция, фтора, хрома и марганца способствуют развитию зобной эндемии. Более того, имеет значение соотношение между различными микроэлементами в почве, воде, продуктах питания. Таким образом, в определенных биогеохимических районах дефицит йода сопровождается нарушением соотношения микроэлементов, что способствует развитию зобной эндемии. В некоторых продуктах питания содержатся вещества, вызывающие рост щитовидной железы. В настоящее время доказано струмогенное действие тиоцианатов, перхлоратов, тиомочевины, тиоурацила, производных анилина, полифенолов. Струмогены препятствуют превращению йодидов в органический йод и тем самым снижают синтез йодированных гормонов, что вызывает компенсаторное разрастание щитовидной железы. Струмогенные вещества содержатся в репе, фасоли, брюкве, редьке, моркови, редисе, цветной капусте, арахисе, сое, манго, персиках.

Антисанитарные условия, способствующие развитию эндемического зоба, приводят к появлению в питьевой воде продуктов распада белка – тиомочевины, тиоурацила, урохрома, которые являются струмогенными.

О роли наследственных и иммунологических факторов в развитии эндемического зоба свидетельствует тот факт, что среди потомства родителей, болеющих зобом, это заболевание встречается чаще, чем среди детей здоровых родителей в этой же местности.

Йод, поступающий в организм, захватывается щитовидной железой против градиента концентрации и служит основным исходным продуктом для синтеза тиреоидных гормонов. Йод, попадая в щитовидную железу, связывается с тирозином, образуя йодтирозины, которые конденсируются в молекулы Т3 и Т4. Образовавшиеся гормоны находятся в фолликулах щитовидной железы в связи с белком, который называется тиреоглобулином. Тироксин транспортируется в связанном с белками состоянии, отщепляется по мере необходимости и оказывает биологическое действие. Часть тироксина превращается в трийодтиронин.

Дефицит йода приводит к недостаточной продукции йодированных гормонов щитовидной железой. Снижение уровня Т3 и Т4 способствует активации секреции тиреотропного гормона гипофизом по закону обратной связи. Тиреотропный гормон оказывает стимулирующее влияние на щитовидную железу и приводит к компенсаторному увеличению ее ткани, что в свою очередь способствует восполнению секреции тиреоидных гормонов. Общая гиперпластическая реакция может стать локальной, в

результате чего в щитовидной железе образуются очаги кистозного перерождения паренхиматозной ткани с развитием узловых форм зоба. Различают два основных типа эндемического зоба:

- 1) паренхиматозный;
- 2) коллоидный.

Паренхиматозный зоб имеет склонность к образованию паренхиматозных функционирующих узлов.

Гормональная активность коллоидного зоба, как правило, снижена. На фоне коллоидного зоба часто наблюдается образование кист, обызвествлений, кровоизлияний.

По форме увеличения железы, наличию или отсутствию узлов различают:

- 1) диффузный;
- 2) узловой;
- 3) диффузно-узловой зоб.

Диффузный зоб характеризуется равномерным увеличением щитовидной железы при отсутствии уплотнений. узловой зоб характеризуется неравномерным опухолевидным разрастанием ткани щитовидной железы на фоне отсутствия заметного увеличения остальных отделов щитовидной железы. Диффузно-узловой зоб диагностируется при наличии узловых образований на фоне диффузного увеличения щитовидной железы.

По локализации возможно не типичное расположение зоба:

- 1) загрудинный;
- 2) язычный;
- 3) кольцевой зоб.

По функциональному состоянию щитовидной железы принято выделять эутиреоидный и гипотиреоидный зоб. Редким проявлением эндемического гипотиреоидного зоба является кретинизм с нарушением интеллекта, задержкой роста и полового развития.

Клиническая картина

Клинические проявления эндемического зоба определяются степенью увеличения щитовидной железы, ее локализацией и функциональным состоянием.

Ранние признаки. При развитии эндемического эутиреоидного (с нормальным содержанием гормонов) зоба больные жалуются на слабость, утомляемость, головные боли, неприятные ощущения в области сердца.

Стадия развернутой клинической симптоматики. Увеличение размеров зоба приводит к появлению признаков сдавления прилежащих

органов. Признаками роста щитовидной железы могут быть чувство давления в области шеи, более выраженное при наклонах и в положении лежа, затруднение дыхания, затруднения при глотании. Сдавление прилежащих сосудов может привести к нарушению кровообращения и расширению правой половины сердца (зобное сердце). Развитие гипотиреоидного (с пониженным содержанием периферических гормонов) эндемического зоба сопровождается появлением симптомов, характерных для гипотиреоза (вялость, апатия, заторможенность, прибавка в весе, сухость кожных покровов, брадикардия, запоры и т. д.). Однако следует помнить, что около 50 % диагнозов эндемического зоба составляют эутиреоидные формы. Из оставшихся 50 % гипотиреоидных форм эндемического зоба большая часть сопровождается субклиническим гипотиреозом.

Течение эндемического зоба определяется степенью зобной эндемии, формой, размерами, локализацией зоба и функциональным состоянием щитовидной железы. Высокая степень зобной эндемии приводит к увеличению случаев эндемического гипотиреоидного зоба. Узловой или диффузно-узловой зоб обладает способностью быстро увеличиваться в размерах и чаще, чем диффузный, вызывает сдавление прилежащих органов. Нетипичное расположение зоба сопровождается появлением специфических симптомов. Лингвальный зоб приводит к появлению дисфагии, поперхивания, изменению тембра голоса, появлению чувства першения и болей в горле. Загрудинное расположение зоба сопровождается одышкой, сухим кашлем, развитием зобного сердца. Возможно также развитие острого или подострого струмита, кровоизлияния в ткань щитовидной железы.

5. Гипотиреозы

Это группа заболеваний, которые обусловлены недостаточностью функции щитовидной железы.

В зависимости от этиологического фактора различают следующие виды гипотиреозов:

- 1) врожденные;
- 2) приобретенные.

А также:

- 1) первичные гипотиреозы (при поражении щитовидной железы);
- 2) вторичные гипотиреозы (при недостаточной секреции тиреотропного гормона);
- 3) третичные гипотиреозы (вследствие недостаточности тиролиберина);

4) периферические гипотиреозы (при снижении чувствительности клеток органов и тканей к тироксину и трийодтиронину).

Причины врожденных гипотиреозов – аплазия (гипоплазия) щитовидной железы и генетически детерминированные нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов.

Причины приобретенных гипотиреозов:

1) первичного – струмэктомия, ионизирующее облучение щитовидной железы (при рентгенотерапии органов шеи, лечении радиоактивным йодом, действии радионуклидов йода из окружающей среды), аутоиммунные тиреоидиты, эндемический зоб, лекарственные препараты (производные имидазола, препараты лития, глюкокортикоиды, блокаторы β -адренергических рецепторов, йодиды);

2) вторичного – снижение секреции тиреотропного гормона вследствие кровоизлияний в аденогипофиз (головной мозг), воспалительных процессов, опухолей, а также под действием лекарств (резерпин, парлодел, апоморфин);

3) третичного – недостаточная секреция тиролиберина после вирусных заболеваний, при травмах головы и опухолях мозга, под действием препаратов, содержащих серотонин;

4) периферического – инактивация тиреоидных гормонов в процессе циркуляции или снижение чувствительности рецепторов тиреоидзависимых клеток к действию тироксина и трийодтиронина. Эта форма наименее изучена и трудно поддается лечению.

Патогенез развития заболевания обусловлен недостаточностью тиреоидных гормонов, регулирующих процессы роста и развития организма и его энергетический обмен.

Нарушения метаболизма белка характеризуются замедлением как биосинтеза, так и распада, накоплением в тканях продуктов, вызывающих слизистый отек тканей и органов.

Сдвиги метаболизма жиров связаны со снижением их утилизации и замедлением распада, что способствует повышению концентрации в крови холестерина, триглицеридов, β -липопротеидов.

Нарушения метаболизма углеводов заключаются в ухудшении всасывания глюкозы в кишечнике и замедлении ее утилизации.

Клиническая картина

Ранние симптомы гипотиреоза малоспецифичны, в связи с чем начальные стадии заболевания, как правило, не распознаются и больные безуспешно лечатся по поводу депрессии, анемии, сердечно-сосудистых расстройств, болезней почек.

К *начальным признакам* гипотиреоза следует отнести чувство зябкости, немотивированное увеличение массы тела, медлительность, сонливость в дневное время, сухость кожи, плотность подкожной клетчатки, гипотермию (снижение температуры тела), склонность к брадикардии (уменьшению числа сердечных сокращений), запоры. Выделения из молочных желез (галакторея) иногда является первым симптомом первичного гипотиреоза. Может быть симптоматика полиневрита (боли, нарушения чувствительности, парестезии) или радикулита.

Стадия развернутой клинической симптоматики. Субъективные ощущения характеризуются снижением памяти, затруднением речи, мышечной слабостью. Отмечаются одутловатость лица, пастозность век, заторможенность, безразличный взгляд, медлительность движений. У больного низкий голос, замедленная речь, кожа холодная, желтоватого цвета, плотная на ощупь, не собирается в складки, в области локтей – шелушение. Отечность слизистых оболочек приводит к увеличению языка, часто на нем видны отпечатки зубов.

Наблюдается поредение волос на голове и выпадение наружной трети бровей. Может быть офтальмопатия (нарушения со стороны глазного яблока), особенно при аутоиммунном генезе гипотиреоза.

Изменения сердечно-сосудистой системы проявляются брадикардией (уменьшением числа сердечных сокращений), снижением артериального давления, ослаблением верхушечного толчка, глухостью тонов сердца, что связано с дистрофией миокарда (сердечной мышцы) и ослаблением его сократительной функции. Наблюдаются изменения гемодинамики, которые характеризуются уменьшением ударного и минутного объема крови, а также объема циркулирующей крови. Нередко при гипотиреозе отмечается и артериальная гипертензия (повышение артериального давления). Отложение веществ, называемых глюкозамингликанами, в слизистой оболочке носоглотки приводит к затруднению носового дыхания и развитию вазомоторного ринита. Отмечается анорексия (отсутствие аппетита), снижение секреции ферментов желудка и тонкой кишки, нарушение моторной функции желчевыводящих путей. Понижение тонуса и моторной функции толстой кишки ведет к хроническим запорам и иногда напоминает синдром кишечной непроходимости. Уменьшаются всасывательная и выделительная функции почек, что проявляется снижением диуреза (суточного объема мочи).

Изменения центральной и периферической нервной системы играют существенную роль в клинической картине гипотиреоза. Расстройства

периферической нервной системы характеризуются синдромом полиневрита или клинической симптоматикой радикулита, а центральной нервной системы – депрессией, снижением памяти, апатией, замкнутостью, рассеянностью, ипохондрией. Они часто приводят к снижению трудоспособности, особенно у лиц, занятых умственным трудом.

У больных также отмечаются такие факторы, как анемия и повышенная свертываемость крови.

Гипотиреоз новорожденных может быть обусловлен отсутствием (аплазией) или недоразвитием (гипоплазией) щитовидной железы, дефицитом ферментов, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов, а также приемом струмогенов, дефицитом или избытком йода во время внутриутробного развития. Причиной может быть и действие радионуклидов йода, так как с 10–12 недель внутриутробного развития щитовидная железа плода начинает накапливать радиоактивный йод.

Диагностические критерии, по которым выявляется гипотиреоз у новорожденных:

1) клинические – большая масса тела новорожденного, отечность кистей, стоп, лица, плотная кожа, гипотермия, вялость, слабый сосательный рефлекс, интенсивная прибавка в весе;

2) лабораторные – скрининг новорожденных с определением ТТГ на 4-5-й день с помощью тест-полоски «неонаталь», на которую наносится капля крови из пятки.

Повышение уровня ТТГ является показанием для лечения тиреоидными гормонами.

6. Воспалительные заболевания щитовидной железы – тиреоидиты

К воспалительным заболеваниям щитовидной железы относятся:

- 1) острый гнойный тиреоидит;
- 2) подострый тиреоидит;
- 3) фиброзный тиреоидит;
- 4) аутоиммунный тиреоидит.

Поскольку нарушения гормонального фона более всего выявляются при аутоиммунном тиреоидите, рассмотрим его подробнее.

Тиреоидит аутоиммунный (тиреоидит Хасимото, лимфоматозный тиреоидит)

Это заболевание, в основе которого лежит аутоиммунизация организма тиреоидными аутоантигенами с последующей продукцией аутоантител и цитотоксических лимфоцитов.

Наиболее часто аутоиммунный тиреоидит встречается у женщин. Соотношение заболеваний женского и мужского полов примерно 15: 1. В

последние годы клиницисты многих стран отмечают увеличение числа больных аутоиммунным тиреоидитом среди лиц молодого возраста, особенно среди детей и подростков.

Генетические предрасполагающие факторы. Аутоиммунный тиреоидит чаще регистрируется в семьях, где уже есть больные с аутоиммунными эндокринными и неэндокринными заболеваниями (инсулинзависимый сахарный диабет, диффузный токсический зоб, хроническая надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза, претибиальная микседема, витилиго, эндокринная офтальмопатия, ревматические заболевания, аллергические заболевания легких, верхних дыхательных путей).

Решающими факторами, способствующими реализации генетического дефекта в иммунной системе, могут быть респираторные заболевания, хронические воспалительные процессы носоглотки и небных миндалин, длительный прием больших доз йодсодержащих лекарственных препаратов, частые рентгенологические исследования с применением контрастных веществ, содержащих йод, действие ионизирующего излучения.

Иммунологические аспекты развития данного заболевания характеризуются нарушениями в системе иммунологического контроля. При действии генетического и средового (хроническая инфекция) факторов активируются запрещенные (форбидные) клоны Т-лимфоцитов, что сопровождается образованием иммуноглобулинов, особенно класса G, которые являются источником антителообразования.

Клиническая картина

В течении аутоиммунного тиреоидита возможен длительный бессимптомный период болезни.

Ранние признаки. Ощущение дискомфорта при глотании, чувство давления в горле, иногда незначительная болезненность в области щитовидной железы при пальпации. Могут быть артралгии (боли в суставах) без признаков воспалительных изменений суставов. В целом же жалобы больных аутоиммунным тиреоидитом отличаются неспецифичностью, разнообразием и преходящим характером субъективных ощущений. Особенности жалоб во многом определяются и функциональным состоянием щитовидной железы на момент осмотра (гипертиреоз, тиреотоксикоз, эутиреоз либо гипотиреоз). Симптоматика гипертиреоза или тиреотоксикоза чаще регистрируется в начале заболевания. Появляются потливость, тахикардия, тремор рук, артериальная гипертензия (повышение артериального давления). Далее

могут наблюдаться состояния эутиреоза или гипотиреоза (в том числе и субклинического), порой – вновь гипертиреоза. Развитие стойкого гипотиреоза наблюдается в поздние сроки аутоиммунного тиреоидита (от 5 до 15 лет и более). Редицивы гипертиреоза провоцируются острыми респираторными инфекциями, психическими и физическими перегрузками, а у женщин – беременностью, родами, абортами. По мере прогрессирования заболевания появляются чувство распирания в глазных яблоках, стойкие головные боли. При увеличении размеров щитовидной железы (более III степени) возможно развитие симптомов сдавления органов шеи (дисфагия).

Нередко аутоиммунный тиреоидит сочетается с эндокринной офтальмопатией, претибиальной микседемой. Оценивая объективный статус больных, следует помнить о возможных клинических проявлениях недостаточности коры надпочечников, инсулинзависимого сахарного диабета.

По характеру изменений в щитовидной железе различают *атрофическую* и *гипертрофическую* формы аутоиммунного тиреоидита. В свою очередь гипертрофическая форма может быть *диффузной*, *диффузно-узловой* и *узловой (нодозный лимфоцитарный тиреоидит)*.

При атрофической форме, которая чаще встречается у лиц пожилого возраста, не отмечается увеличения размеров щитовидной железы. Однако имеется значительное ее уплотнение. Атрофическая форма может быть у лиц молодого возраста, особенно если процесс обусловлен действием радиационного фактора.

Гипертрофическая диффузная форма характеризуется увеличением щитовидной железы различной степени (от I до III), плотностью и иногда чувствительностью при пальпации.

При диффузно-узловой форме отмечается наличие различной плотности узлоподобных образований на фоне диффузно увеличенной щитовидной железы. узловая (нодозная) форма напоминает узловой зоб или аденому и характеризуется наличием плотного подвижного узлового образования в области доли или перешейка. При аутоиммунном тиреоидите может быть увеличение регионарных лимфатических желез.

Диагностические критерии

Отмечается наличие сопутствующих эндокринных и неэндокринных заболеваний, воздействие малых доз радионуклидов, избыточное поступление в организм йода, солей тяжелых металлов, пестицидов, гербицидов.

Клинические – наличие зоба выраженной плотности при

гипертрофической форме, увеличение регионарных лимфоузлов, признаки гипертиреоза или гипотиреоза в зависимости от стадии патологического процесса.

Лабораторные – радиоиммунологическое исследование гормонального статуса – в стадии гипертиреоза – повышение содержания в крови Т3, Т4; при снижении функции щитовидной железы возрастает уровень тиреотропного гормона (наиболее ранний признак гипотиреоза), одновременно снижается Т4, в меньшей степени – Т3.

V. Методы лечения, направленные на восстановление баланса гормонов щитовидной железы

1. Лечение диффузного токсического зоба

При подтверждении диагноза начинают медикаментозное лечение.

Медикаментозная терапия диффузного токсического зоба является основным методом лечения, а хирургическое вмешательство или терапия радиоактивным йодом относится к методам выбора при неэффективности медикаментозной терапии. Подобный подход связан с пересмотром патогенеза ДТЗ и невозможностью устранения причин (т. е. гиперпродукции тиреоидстимулирующих аутоантител) при субтотальной резекции или радиоiodтерапии.

Медикаментозная терапия в любом случае применяется до полной ликвидации симптомов диффузного токсического зоба.

Комплексная медикаментозная терапия ДТЗ включает в себя назначение тиреостатиков, β -адреноблокаторов, синтетических гормонов щитовидной железы, иммунокорректоров, гепатотропных и анаболических препаратов.

Для тиреостатической терапии наиболее эффективны следующие препараты: карбимазол, метимазол (тиамазол) и мерказолил (производные имидазола). В начале лечения применяются оптимальные терапевтические дозы, которые постепенно снижаются под контролем клинических симптомов и уровня ТЗ и Т4 в крови.

Перечисленные препараты блокируют синтез ТЗ и Т4 на уровне йодированных тирозинов, что приводит к снижению циркулирующих в крови тиреоидных гормонов и способствует уменьшению симптомов тиреотоксикоза. Кроме того, они единственные тиреостатики, дающие иммуномоделирующий эффект, который проявляется в снижении в крови титра тиреоидстимулирующих антител.

Критерием для снижения дозы являются: нормализация массы тела, стабилизация артериального давления, ликвидация вегетативных реакций. Лечение поддерживающей дозой проводится не менее 12 месяцев, так как ранняя отмена препарата неизбежно приводит к декомпенсации диффузного токсического зоба.

При назначении тиреостатиков возможно развитие лейкопении,

поэтому необходимо 1 раз в 7-14 дней делать общий анализ крови. Кроме того, возможны тошнота, кожная сыпь, боли в суставах. Обычно эти явления встречаются при использовании высоких доз мерказолила (более 40 мг/сутки). При развитии побочных явлений уменьшают дозу мерказолила или прекращают дальнейший прием препарата. Бесконтрольное лечение тиреостатиками может привести к развитию медикаментозного гипотиреоза.

Медикаментозный гипотиреоз сопровождается компенсаторным ростом щитовидной железы («струмогенный» эффект мерказолила) или прогрессированием экзофтальма (изменение глазного яблока в виде пучеглазия). Своевременное снижение дозы мерказолила, сочетание его с тиреоидными синтетическими препаратами позволяют избежать этих побочных эффектов.

Для лечения диффузного токсического зоба в случаях непереносимости перечисленных препаратов может быть использован карбонат лития. Препараты лития снижают синтез тиреоидных гормонов на стадии образования йодтиронинов и влияют на периферический метаболизм тиреоидных гормонов, увеличивая соотношение Т4: Т3.

Карбонат лития назначают по 0,3 г 2–3 раза в день. Побочные явления выражаются в чувстве усталости, сонливости, жажде, выпадении волос, диспепсии, нарушениях сердечного ритма. Появление указанных симптомов свидетельствует о передозировке препарата, что требует перерыва в лечении с последующим уменьшением дозы. Длительность лечения карбонатом лития не должна превышать 6 месяцев.

Комплексная терапия диффузного токсического зоба включает применение блокаторов β -адренергических рецепторов. Блокада β -адренергических рецепторов приводит к уменьшению проявлений тиреотоксикоза (урежение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления). Кроме того, β -адреноблокаторы влияют на внетиреоидный метаболизм Т4, уменьшая образование из него Т3 и повышая образование малоактивной гормональной формы – реверсивного Т3 (обратный Т3). Непосредственно на функцию щитовидной железы эти препараты не влияют, поэтому целесообразно использовать их одновременно с тиреотоксическими препаратами. Средняя доза β -адреноблокаторов (анаприлин, обзидан, тразикор) – 40-120 мг/сутки. Начинают терапию с дозы 60–80 мкг/сутки, увеличивая ее до необходимой дозы под контролем пульса и артериального давления. После достижения эутиреоидного состояния (нормализации гормонального статуса) доза постепенно снижается. Продолжительность лечения – от 6 до 12 месяцев.

Величина поддерживающей дозы колеблется от 20 до 40 мг/сутки. Следует помнить, что на фоне лечебной дозы адrenoблокаторов частота сердечных сокращений не может служить критерием компенсации диффузного токсического зоба.

В дополнение к тиреостатикам и блокаторам β -адренергических рецепторов применяют гормоны щитовидной железы (тиреотом, левотироксин) для профилактики медикаментозного гипотиреоза, сопровождающегося увеличением размеров щитовидной железы. Доза тиреоидных гормонов устанавливается индивидуально.

Иммуноткорригирующая терапия направлена на подавление образования аутоантител и нормализацию клеточных факторов иммунитета. Она является обязательным компонентом успешной медикаментозной терапии. Исчезновение в сыворотке крови больных диффузным токсическим зобом тиреоидстимулирующих антител на фоне эутиреоидного состояния свидетельствует о прекращении аутоагрессии, т. е. о наступлении ремиссии, получившей название клинко-иммунологической. По современным понятиям, только клинко-иммунологическая ремиссия может служить критерием полноценного лечения диффузного токсического зоба.

Для достижения клинко-иммунологической ремиссии наряду с тиреостатиками, обладающими иммунокорригирующими свойствами, применяются иммуносупрессоры (глюкокортикоидные препараты), иммуномиметики, используются методы гравитационной хирургии. Выбор препаратов для коррекции иммунологических сдвигов проводится с учетом состояния системы Т- и В-лимфоцитов. До исследования иммунограммы применяются неспецифические иммунокорректоры (аевит, спленин, метилурацил, нуклеинат натрия, пентоксил) курсами по 10–14 дней.

В случаях выраженного снижения функции Т-клеточного звена иммунной системы назначают тимомиметики: Т-активин (внутримышечно по 2,0 мл 2 раза в неделю, № 10); тималин (внутримышечно по 10–30 мг/сутки в течение 5–20 дней); вилозен (интраназально на физиологическом растворе, 1/2 дозы 2 раза в день в течение 1 месяца, не менее 2–3 курсов в год).

При повышении активности В-системы иммунитета, а также при сочетании с офтальмопатией или претибиальной микседемой назначают глюкокортикоиды, которые способствуют прекращению образования аутоантител. В лечении диффузного токсического зоба предпочтение следует отдать синтетическим препаратам глюкокортикоидного действия (преднизолон, дексаметазон, кенакорт и т. д.). Назначают преднизолон по

20–40 мг/сутки курсами по 1 месяцу. Отмена препарата производится по прерывистой схеме через день. В течение 1–2 лет медикаментозной терапии диффузного токсического зоба следует провести 2–4 таких курса.

В лечебный комплекс при диффузном токсическом зобе включают антигистаминные препараты (тавегил, супрастин, диазолин), антисеротониновые препараты (ципрогептадин, перитол). Преимущество следует отдать антисеротониновым препаратам, так как они способствуют нормализации массы тела, оказывают и седативный эффект. Перитол назначают по 12 мг 2–3 раза в день. Курс лечения – 3 недели. Через 5 месяцев курс можно повторить.

В последние годы с целью коррекции иммунного статуса при диффузном токсическом зобе начали применять и методы гравитационной хирургии (гемосорбция и плазмаферез). Сущность методик плазмафереза и гемосорбции заключается в удалении из организма тиреоидстимулирующих аутоантител.

Для профилактики поражений печени при диффузном токсическом зобе применяют гепатопротекторы (легалон, карсил, ливомин, катерген, эссенциале). Эффективны с этой целью инфузии реополиглюкина, гемодеза по 200–400 мл, № 5-10. С целью нормализации метаболических процессов могут быть назначены анаболические стероиды (силаболин, нероболит, ретаболит).

При диффузном токсическом зобе с сердечной недостаточностью к лечению рекомендуется добавить сердечные гликозиды. Появление экстрасистолии или мерцательной аритмии – показание для назначения антиаритмической терапии. Для восстановления сердечного ритма при ДТЗ на фоне базисной тиреостатической терапии используются антагонисты кальция – верапамил, изоптин, финоптин по 0,04-0,08 г 3–4 раза в день в таблетках, или 0,25 %-ный раствор 2–4 мл внутривенно, новокаинамид по 0,2–0,5 г внутривенно или 0,25 %-ный раствор 1,0 мл 3 раза в сутки, этмозин по 75-100 мг/сут; ритмилен по 0,1–0,2 г 3 раза в день, аймалин по 0,05-0,1 г 3 раза в день или 2,5 %-ный раствор 1,0 мл внутривенно.

При диффузном токсическом зобе возможно развитие тиреотоксической энцефалопатии, которая проявляется головокружением, бессонницей, возбуждением или нарушением координации, патологическими рефлексамии, гипер– или анизорефлексией, парезами. При развитии тиреотоксической энцефалопатии и повышении внутричерепного давления проводится дегидратационная терапия. С этой целью обычно используются осмотические диуретики (маннит) и препараты, улучшающие мозговое кровообращение (циннаризин, стугерон, кавинтон).

по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение месяца). Для нормализации метаболических процессов в центральной нервной системе применяются аминалон, ноотропил.

Показания к хирургическому лечению :

1) отсутствие клинической компенсации на фоне правильно проводимой терапии в течение 6–8 месяцев;

2) отсутствие клинико-иммунологической ремиссии при отмене тиреостатических препаратов в течение 2 лет;

3) большие размеры щитовидной железы с признаками сдавления органов шеи, не поддающиеся медикаментозной коррекции;

4) манифестация диффузного токсического зоба в период беременности.

Следует помнить, что хирургическое лечение может проводиться только на фоне клинико-гормональной компенсации тиреотоксикоза. Вместе с тем при хирургическом лечении не устраняется этиологический фактор ДТЗ, поэтому первостепенное значение в лечении принадлежит медикаментозной терапии с обязательной коррекцией иммунного статуса.

Лечение радиоактивным йодом

Лечение диффузного токсического зоба радиоактивным йодом может быть рекомендовано лицам, достигшим 40-45-летнего возраста и старше (нефертильный возраст). Основными показаниями для радиойодтерапии являются:

1) тяжелые и осложненные формы диффузного токсического зоба и наличие сопутствующих заболеваний, препятствующих хирургическому лечению;

2) рецидивы ДТЗ после хирургического лечения;

3) отказ больного от операции при неэффективности комплексной медикаментозной терапии.

Противопоказания:

1) диффузный токсический зоб в детском, юношеском возрасте, а также во время беременности и лактации;

2) большие размеры зоба с симптомами сдавления органов шеи и средостения.

Механизм действия радиоактивного йода (I^{131}) основан на поглощении его щитовидной железой против градиента концентрации и разрушающем действии радиоактивного излучения. Радиус действия β -терапии составляет 2–2,2 мм, поэтому прием радиоактивного йода не вызывает повреждения окружающих щитовидную железу органов и тканей. В щитовидной железе под действием I^{131} или I^{125} происходит

разрушение фолликулярного эпителия и замещение его соединительной тканью.

Назначение радиоiodтерапии целесообразно на фоне полной компенсации диффузного токсического зоба. Лечение проводится в специализированных стационарах врачом-радиологом. После радиоiodтерапии в отдаленном периоде (через 8-10 и более лет) может развиваться гипотиреоз.

В первые дни после приема радиоактивного йода у ряда больных ДТЗ могут наблюдаться явления острого гастрита, артралгии, лейкопения, болезненность щитовидной железы. Признаки гипертиреоза после приема радиоактивного йода исчезают через 2–4 месяца, поэтому в течение указанного времени целесообразен прием поддерживающих доз тиреостатиков и блокаторов β -адренергических рецепторов.

За сорокалетний период использования радиоiodтерапии не доказан онкогенный эффект лечебной дозы I131 на щитовидную железу, и этот метод успешно применяется во всех странах мира.

ДТЗ и беременность

Женщинам детородного возраста, страдающим диффузным токсическим зобом, следует придерживаться принципа: «Я могу иметь ребенка после излечения от тиреотоксикоза».

Если беременность все-таки наступила, лечение тиреотоксикоза продолжается, но уменьшается доза тиреостатических препаратов. На фоне беременности наблюдается уменьшение признаков тиреотоксикоза в связи с повышением уровня тироксинсвязывающего глобулина и снижением содержания в крови свободных фракций тиреоидных гормонов.

Это положение определяет позицию по снижению дозы тиреостатиков. Тератогенные свойства (повреждающее действие на плод) тиреостатиков до настоящего времени не известны.

Следует помнить, что при отмене тиреостатических препаратов у плода может развиваться тиреотоксикоз, обусловленный действием тиреоидстимулирующих антител матери на его щитовидную железу. Отрицательное действие на плод слишком больших доз тиреостатиков проявляется струмогенным эффектом и риском развития медикаментозного гипотиреоза, так как тиреостатики проходят через плацентарный барьер.

При достижении компенсации тиреотоксикоза в случае необходимости проводится хирургическое вмешательство на щитовидной железе во втором триместре беременности.

2. Лечение токсической аденомы щитовидной железы

Для лечения токсической аденомы применяют хирургическое ее удаление или методику радиойодтерапии после соответствующей подготовки больного, направленной на компенсацию тиреотоксикоза.

Мероприятия, направленные на ликвидацию тиреотоксикоза, включают в себя организацию рационального режима (обеспечить психический покой, полноценный сон, избегать пребывания на солнце), назначение диеты, содержащей большое количество белков (до 1–1,5 г/кг) и витаминов.

Медикаментозное лечение

В качестве тиреостатических препаратов используются, как правило, тиамазол или мерказолил в стандартных дозах (в среднем 30–40 мг/сутки). Комплексная терапия предусматривает сочетание тиреостатических препаратов с β -адреноблокаторами, которые способствуют нормализации вегетативных нарушений, урежению частоты сердечных сокращений, увеличивают образование малоактивного реверсивного ТЗ в периферических тканях (назначают анаприлин, обзидан, тразикор по 40–80 мг/сутки).

3. Лечение простого нетоксического зоба

Комплексная терапия складывается из следующих компонентов.

1. Полноценное питание с достаточным содержанием белка в рационе (1,5 г/кг в детском возрасте и не менее 1,0 г/кг для взрослого). Исключение струмогенных продуктов из диеты (репа, брюква, редька, арахис, фасоль, цветная капуста, редис).

2. Медикаментозная терапия синтетическими гормонами щитовидной железы (тироксин, тиреотом). Тироксин назначается натощак для обеспечения достаточного всасывания препарата в двенадцатиперстной кишке. Путем превращения он метаболизируется в более активный трийодтиронин, создавая физиологическое соотношение тироксина и трийодтиронина в крови. Доза препарата подбирается индивидуально с целью обеспечения эутиреоидного состояния при клиническом и гормональном контроле.

Продолжительность лечения определяется временем получения эффекта (уменьшение размеров зоба, сохранение клинико-гормонального эутиреоза при отмене препарата).

Тиреотом применяется также натощак под контролем размеров щитовидной железы, клинических и гормональных показаний, характеризующих ее функциональное состояние. Начальная терапевтическая доза при эутиреоидном состоянии для тироксина у взрослых – 100 мкг/сутки, для детей от 14 лет – 50 мкг. При появлении

симптомов передозировки дозу следует отрегулировать до оптимальной. Критерии достаточной дозы: сохранение оптимальной массы тела, нормализация пульса и артериального давления, физиологическое соотношение в крови содержания тироксина и трийодтиронина, нормальные показатели тиреотропного гормона, уменьшение размеров зоба.

Показания для хирургического лечения

1. Прогрессирующий рост зоба, несмотря на прием тиреоидных гормонов.

2. Симптомы сдавления органов шеи.

3. узел в щитовидной железе, не поглощающий радиоактивные изотопы (I^{131} , Th^{99}) при сканировании («холодный»).

Прогноз для жизни и трудоспособности благоприятный. Противопоказан труд, связанный с воздействием струмогенных факторов. При своевременно начатом лечении заболевание заканчивается выздоровлением.

Профилактика заключается в устранении струмогенных факторов среды (пестициды, нитраты, бензин, бензол) и осторожном применении лекарственных препаратов, содержащих тиоурацил, перхлораты, тиоцианаты, литий, особенно у лиц, имеющих родственников с увеличением щитовидной железы.

4. Лечение и профилактика эндемического зоба

Характер медикаментозной терапии эндемического зоба зависит от степени увеличения щитовидной железы и состояния ее функции. При зобе 1А степени достаточно назначения йодида калия до нормализации ее размеров. Йодид калия выпускается в виде таблеток под названием «Калия йодид-200 Берлин-Хеми» и в таблетках под названием «Йодид-100» и «Йодид-200». Фармакологическое действие этих препаратов основано на восполнении дефицита йода. По типу обратной связи калия йодид стимулирует синтез тиреотропного гормона, вследствие чего останавливается рост зоба, нормализуется выработка гормонов щитовидной железы, нарушенная недостатком йода. В процессе лечения необходимо помнить о возможных осложнениях в виде эффекта Вольфа-Чайкова, аутоиммунизации, в связи с чем целесообразно делать перерывы в приеме йодидов в процессе лечения или назначать тиреоидные гормоны, содержащие йодид калия, такие как тиреокомб, йодтирокс. При размерах щитовидной железы 1Б 3-й степени медикаментозную терапию проводят синтетическими тиреоидными гормонами в дозах: тиреотом – 40–80 мкг/сутки, левотироксин – 100 мкг/сутки. В случае появления симптомов

передозировки дозу уменьшают или отменяют препарат на 2–3 недели.

Показания к хирургическому лечению определяются наличием узлов, особенно «холодных», не поглощающих изотопы, быстрым ростом зоба, наличием признаков сдавления окружающих органов и тканей, подозрением на малигнизацию. После операции целесообразно назначение тиреоидных гормонов для предупреждения рецидива зоба.

Профилактика эндемического зоба делится на массовую, групповую и индивидуальную.

1. Массовая профилактика осуществляется йодированием поваренной соли путем добавления йодида калия из расчета 25–40 г на 1 т соли. Качество йодирования контролируется санитарно-эпидемиологической службой. Следует помнить, что на содержание йодида в поваренной соли влияют условия ее хранения. Разрушение происходит при повышенной влажности. Кроме того, йодированную соль следует добавлять в пищу после ее приготовления, так как при действии высоких температур также инактивируется йод, содержащийся в соли. Одним из компонентов массовой профилактики является достаточное содержание белка в пище (не менее 1,0 г на 1 кг массы тела).

2. Групповая профилактика проводится у детей и беременных женщин с учетом их повышенной потребности в тиреоидных гормонах. Детям от 4 до 10 лет назначается йодид калия из расчета суточной потребности (25 мкг/сутки) дополнительно к питанию йодсодержащими продуктами: от 10 до 17 лет – 50 мкг/сутки, беременным женщинам – 50–75 мкг/сутки. Необходимо помнить, что йодид калия показан для групповой профилактики лицам, не имеющим зоба, но испытывающим повышенную потребность в тиреоидных гормонах. Контролем над достаточностью дозы является экскреция йода с мочой. Пролонгированные препараты, содержащие йодид калия (липоидол), назначаются по одной капсуле 1–2 раза в год.

3. Индивидуальную профилактику назначают людям, перенесшим струмэктомию (удаление щитовидной железы), временно проживающим в эндемичных районах, подвергающимся действию струмогенных факторов в быту или на производстве. Она осуществляется включением в рацион продуктов, богатых йодом (морская капуста, кальмары, морская рыба, хурма, грецкие орехи), или приемом йодида калия. Все виды йодной профилактики не устраняют струмогенных факторов окружающей среды. В эндемичной местности они направлены только на обеспечение организма йодом – одним из важнейших компонентов для биосинтеза тиреоидных гормонов. Именно поэтому прекращение профилактики зоба закономерно

приводит к росту заболеваемости.

5. Лечение гипотиреоза

Взрослые

При гипотиреозе независимо от этиологии заболевания назначаются препараты тиреоидных гормонов (трийодтиронин, L-тироксин, тиреотом), которые устраняют клинические проявления гипотиреоза. В начале терапии применяются малые дозы препаратов: тироксин 25–50 мкг/сутки.

Каждые 3–5 дней дозу увеличивают, доводя ее до оптимальной, позволяющей поддерживать эутиреоидное состояние. Адекватность дозы тиреоидных гормонов оценивается по исчезновению клинической симптоматики гипотиреоза на основании:

- 1) данных биохимического анализа крови (нормализация липидограммы, протеинограммы);
- 2) нормализации уровней тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) в крови;
- 3) времени ахиллова рефлекса.

Кроме заместительной терапии, в комплексном лечении гипотиреоза используются:

- 1) липотропные препараты (липостабил, липоевая кислота) курсами по 1 месяцу, 1–2 курса в течение года;
- 2) блокаторы перекисного окисления липидов (аевит, α-токоферол) курсами по 1 месяцу 2 раза в год;
- 3) при выраженных отеках назначаются мочегонные средства (верошпирон, триампур, урегид, фуросемид, бринальдикс в сочетании с препаратами калия);
- 4) для улучшения функции печени применяются гепатопротекторы (эссенциале, карсил и др.) в течение 1 месяца по 2–3 курса в год.

Лечение вторичного и третичного гипотиреоза проводится с учетом характера заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, приведшего к развитию гипотиреоза. Для этой цели может быть использовано противовоспалительное лечение, лучевая терапия на гипоталамо-гипофизарную область или хирургическое лечение аденомы гипофиза. Во всех случаях вторичного или третичного гипотиреоза необходимы тиреоидные гормоны для коррекции тиреоидного статуса.

Лечение гипотиреоза в пожилом и старческом возрасте В связи с активацией обменных процессов и повышением потребности миокарда в кислороде на фоне приема тиреоидных гормонов лечение больных, имеющих атеросклероз коронарных артерий, большими дозами может сопровождаться признаками коронарной недостаточности, поэтому

начальная доза L-тироксина для лиц старше 50 лет не должна превышать 25 мкг. Увеличивать дозу следует не ранее чем через 1–2 недели на 12,5–25 мкг, постепенно доводя ее до оптимальной в течение 2–3 месяцев. Контролем за достаточностью дозы в пожилом возрасте является устранение клинических признаков гипотиреоза. Ориентировочная доза – 150 мкг L-тироксина в сутки. Уровень Т4 при этом может быть на нижней границе нормы. У больных, перенесших инфаркт миокарда, а также страдающих клинически выраженной ишемической болезнью сердца, нецелесообразно полное устранение симптомов гипотиреоза, так как в связи с пониженной потребностью в кислороде на фоне гипотиреоза приступы стенокардии развиваются реже и риск возникновения инфаркта миокарда уменьшается. Вместе с тем лечение тиреоидными гормонами данной категории больных можно сочетать с применением коронаролитиков и препаратов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде, для профилактики стенокардии.

Лечение гипотиреоза у новорожденных

Лечение начинают не позднее 5-17 дней после рождения.

Дозировка препаратов у доношенных детей:

- 1–6 месяцев – 25–50 мкг;
- 7-12 месяцев – 50–75 мкг;
- 1–5 лет – 75-100 мкг;
- 6-12 лет – 100–150 мкг;
- старше 12 лет – 150 мкг и более.

Дозировка препаратов у недоношенных детей:

- 1–6 месяцев—10 мкг;
- 7-12 месяцев – 8 мкг;
- 1–5 лет – 75-100 мкг;
- 6-12 лет – 100–150 мкг;
- старше 12 лет – 150 мкг и более.

Если гипотиреоз сочетается с хронической недостаточностью коры надпочечников, необходимы прежде всего коррекция кортикостероидами и осторожный подбор дозы тиреоидных гормонов во избежание надпочечникового криза.

Лечение гипотиреоза у беременных женщин

Залогом успешного вынашивания беременности может быть только достаточная компенсация гипотиреоза. Во время беременности доза тиреоидных гормонов увеличивается под контролем оптимального содержания Т4 и Т3 в крови, а также нормализации тиреотропного гормона (ТТГ). Тиреоидные гормоны не оказывают тератогенного эффекта

(повреждающего эффекта на плод), так как не проникают через плацентарный барьер, в связи с чем во время беременности и кормления ребенка женщина должна принимать достаточную дозу лекарства.

6. Лечение аутоиммунного тиреоидита

Комплексная терапия аутоиммунного тиреоидита зависит от его формы (атрофическая или гипертрофическая, диффузно-узловая), функционального состояния щитовидной железы, степени выраженности аутоагрессии. Основным методом лечения – медикаментозный. Общеизвестно назначение синтетических тиреоидных гормонов (трийодтиронин, левотироксин) в течение длительного времени в максимально переносимых дозах. При повышении функциональной активности щитовидной железы назначают малые дозы тиреостатиков (тиамазол, мерказолил 10–15 мг/сутки до устранения явлений гипертиреоза), β -адреноблокаторы (обзидан, анаприлин) в дозе 40–80 мг/сутки.

Иммунокоррекция аутоиммунного тиреоидита проводится в соответствии с результатами иммунограммы: иммуносупрессивная терапия назначается при высоких титрах аутоантител, т. е. в случае преимущественного поражения гуморального звена иммунной системы. Для угнетения продукции аутоантител используются синтетические глюкокортикоиды (преднизолон в дозе 30–40 мг/сутки в течение 2–4 недель, дексаметазон 3–4 мг/сутки по непрерывной либо альтернирующей схеме через день). Более слабым иммуносупрессивным действием обладают нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, вольтарен, бруфен) и препараты метилксантинового ряда (теофиллин, эуфиллин).

Индометацин назначается по 25–75 мг/сутки от 2–3 недель до 1 месяца. Теофиллин применяется в свечах по 0,15 г на ночь в течение 10 дней. Курс лечения повторяется до 4 раз в год с перерывом в 1–3 месяца. Иммуномиметики используются при отклонениях в клеточном звене иммунной системы. С этой целью применяются тималин внутримышечно: в 1-й день – 10 мг; дальше – по 5 мг/сутки до 2 недель; Т-активин внутримышечно: 0,1 %-ный раствор 2,0 мл 2–3 раза в неделю, 6–10 раз.

Из неспецифических иммунокорректоров назначаются:

- 1) дибазол по 0,006–0,004 г/сутки в течение 2 недель (2–4 курса в год);
- 2) этилурацил, пентоксил – в общепринятых терапевтических дозах в течение 20–30 дней (2–4 курса в год);
- 3) нуклеинат натрия по 0,75–1,5 г/сутки в течение 10–30 дней (2–4 курса в год);

4) спленин внутримышечно по 1,0–2,0 мл в течение 6-10 дней. При назначении витаминов А, Е, адаптогенов (элеутерококк, пантокрин, женьшень) отмечается также мягкий иммуностимулирующий эффект на клеточное звено иммунитета.

Глава 2. Поджелудочная железа

I. Анатомия и физиология поджелудочной железы

Поджелудочная железа расположена в забрюшинном пространстве на уровне L1 – L2 позвонков. Она имеет форму трехсторонней изогнутой призмы, занимает наиболее глубокое место на задней брюшной стенке и располагается позади желудка. В поджелудочной железе различают головку, тело и хвост. Головка поджелудочной железы расположена в изгибе двенадцатиперстной кишки, тело железы простирается влево, постепенно переходя в хвост, который достигает ворот селезенки и соприкасается с левой почкой. Передняя и нижняя поверхности тела покрыты брюшиной. Внутри поджелудочной железы через всю ее длину проходит проток поджелудочной железы, который впадает совместно с общим желчным протоком через Фатеров сосочек в двенадцатиперстную кишку.

Поджелудочная железа в основном состоит из железистой ткани, которая образует дольки характерной формы размером от 2 до 5 мм, отделенные друг от друга прослойками соединительной ткани. Железа имеет тонкую соединительнотканную капсулу и плохо выраженные соединительнотканые перегородки. Длина поджелудочной железы – 15–25 см, ширина головки – 3–7,5 см, тела – 2–5 см, хвоста – 2–3,4 см. Масса органа – 60-115 г.

1. Топография поджелудочной железы

Головка поджелудочной железы с крючковидным отростком лежит в подковообразном изгибе двенадцатиперстной кишки. На границе с телом образуется вырезка, в которой проходят верхние брыжеечные артерия и вена. Позади головки расположены нижняя полая и воротная вены, правые почечные артерия и вена, общий желчный проток.

К задней поверхности тела прилежат аорта и селезеночная вена, а позади хвоста находятся левая почка с артерией и веной, левый надпочечник.

Шейка поджелудочной железы расположена на уровне слияния селезеночной и нижней брыжеечной вен.

К передней поверхности поджелудочной железы прилежит задняя стенка желудка. От переднего края тела железы берет начало дупликатура корня брыжейки поперечной ободочной кишки.

Проток поджелудочной железы (Вирсунгов проток) сливается с общим желчным протоком, образуя ампулу Фатерова сосочка двенадцатиперстной кишки. В 20 % случаев протоки в двенадцатиперстную кишку впадают отдельно.

Добавочный проток поджелудочной железы (Санториниев проток) открывается на малом сосочке на 2 см выше большого дуоденального сосочка.

Из вышесказанного следует, что поджелудочная железа анатомически и функционально тесно связана с двенадцатиперстной кишкой и желчевыводящей системой.

2. Эндокринная и экзокринная функции поджелудочной железы

Поджелудочная железа – уникальна, так как она является единственной железой в организме человека, обладающей экзокринной и эндокринной функцией.

Внешнесекреторная (экзокринная) функция поджелудочной железы состоит в выработке панкреатического сока, выделяющегося в двенадцатиперстную кишку и обладающего большой ферментативной силой в отношении всех основных частей пищи. Панкреатический сок имеет щелочную реакцию (рН 8,3–8,6). В состав панкреатического сока входят ферменты – амилаза, липаза и протеиназы.

Попадая в кишечник вместе с желчью и кишечным соком, ферменты поджелудочной железы продолжают процесс пищеварения, начатый слюной и желудочным соком. Амилаза расщепляет крахмал и гликоген до дисахаридов; липаза, значительно активированная желчными кислотами, расщепляет нейтральные жиры до жирных кислот и глицерина. Протеазы (трипсин, химотрипсин и карбоксипептидаза), активируясь в тонкой кишке, расщепляют белки до аминокислот. Протеиназы выделяются в кишечник в виде проферментов, где активизируются. Так, выделяемый поджелудочной железой трипсиноген переходит в активный фермент – трипсин – под влиянием кишечной энтерокиназы. Клетки поджелудочной железы вырабатывают также и ингибитор трипсина, предохраняющий их от самопереваривания, частично он выделяется и в составе панкреатического сока.

Выделение ферментов поджелудочной железы в просвет кишки происходит постоянно, но может увеличиваться под влиянием ряда факторов. Секреторная функция поджелудочной железы регулируется двумя механизмами – нервным и гуморальным (через жидкую среду организма).

Наибольшее значение имеют парасимпатическая нервная система и

выделение секрета энтероцитами. Панкреатическую секрецию стимулирует также поступление кислых продуктов, смешанных с желудочным соком, из желудка в двенадцатиперстную кишку. Несмотря на сравнительно небольшие размеры поджелудочной железы, в сутки выделяется до 1,5 л панкреатического секрета.

Внешнесекреторная функция чрезвычайно важна для пищеварения, при ее ограничении или выпадении нарушается переваривание жиров и белков, в меньшей степени – углеводов и формируется тяжелое осложнение – синдром мальабсорбции.

С другой стороны, поджелудочная железа осуществляет внутрисекреторную, т. е. эндокринную, функцию в основном посредством особой ткани, которая называется островками Лангерганса. Они составляют около 1–3 % массы железы. Количество островков колеблется от 1 до 1,5 млн. В одном островке содержится от 80 до 200 клеток. Различают несколько их видов по способности секретировать полипептидные гормоны: α -клетки продуцируют глюкагон, β -клетки продуцируют инсулин, δ -клетки – соматостатин. Обнаружен еще ряд клеток, которые предположительно могут продуцировать вазоактивный интерстициальный полипептид (ВИП), гастроинтестинальный пептид (ГИП) и панкреатический полипептид. β -клетки локализованы в центре островка, а остальные – по его периферии. Основную массу – 60 % клеток составляют β -клетки, 25 % – α -клетки, 10 % – δ -клетки, остальные – 5 % массы.

Эндокринная (внутрисекреторная) деятельность поджелудочной железы очень важна, так как недостаточная выработка железой одного из гормонов ведет к серьезным заболеваниям, например недостаточная выработка инсулина ведет к развитию такого грозного заболевания, как сахарный диабет.

II. Гормоны поджелудочной железы и механизм их действия

Инсулин является гормоном и образуется в β -клетках поджелудочной железы из его предшественника – проинсулина, который синтезируется на рибосомах грубой эндоплазматической сети. Относительная молекулярная масса инсулина 6000, он является сложным полипептидом. Молекула инсулина состоит из двух цепей, А и В, соединенных дисульфидными мостиками. Цепь А содержит 21, а цепь В – 30 аминокислотных остатков.

Проинсулин – это полипептид, состоящий из 86 аминокислотных остатков. Его молекулярная масса около 10 000. Молекула проинсулина представляет собой молекулу инсулина, замкнутую пептидом, который был назван соединяющим, или С-пептидом. Он делает молекулу инсулина биологически неактивной.

Протеолитические ферменты воздействуют на проинсулин, в β -клетках образуется инсулин и С-пептид, которые затем поступают в кровь в эквимолярных количествах. Содержание проинсулина в поджелудочной железе составляет 1–2 % от содержания инсулина.

Биосинтез и секрецию инсулина в основном стимулирует глюкоза. Показана двухфазность секреции инсулина в ответ на увеличение содержания сахара в крови. Первоначальный подъем его уровня связывают с секрецией накопленного ранее β -клетками инсулина, а вторичный – с выделением вновь образованного.

В крови инсулин находится в свободной и связанной с белками плазмы формах. Свободный инсулин стимулирует поглощение глюкозы нервной и мышечной тканью, реагирует с антителами к кристаллическому инсулину.

Связанная форма инсулина проявляет свою активность только на жировой ткани и иммунологически не активна.

Инсулин является анаболическим гормоном, усиливающим синтез углеводов, белков, нуклеиновых кислот и жира. Его влияние на углеводный обмен выражается в увеличении транспорта глюкозы в клетки инсулинзависимых тканей, стимуляции синтеза гликогена в печени, а также понижении уровня сахара в крови. Влияние инсулина на белковый обмен выражается в стимуляции транспорта аминокислот через цитоплазматическую мембрану клеток, синтеза белка и торможения его

распада. Его участие в жировом обмене характеризуется включением жирных кислот в триглицериды жировой ткани, стимуляцией синтеза липидов и подавлением липолиза.

Уровень инсулина в крови можно определить с помощью биологической и радиоиммунологической методик.

Радиоиммунологические методы основаны на антигенных свойствах инсулина. Нормальная базальная концентрация иммунореактивного инсулина в плазме крови – 10–20 мкЕД/мл, С-пептида – 0,9–3,5 нг/мл. Секрецию инсулина повышает стимуляция парасимпатической нервной системы и уменьшает стимуляция симпатической нервной системы.

Глюкагон так же, как и инсулин, является полипептидом и состоит из 29 аминокислотных остатков. В отличие от инсулина он невидоспецифичен. Его молекулярная масса 3485 дальтон. Глюкагон образуется из своего предшественника проглюкагона, который лишен гликогенолитической активности.

Секрецию глюкагона регулируют глюкоза, аминокислоты, гастроинтестинальные гормоны и симпатическая нервная система. Ее усиливают гипогликемия (снижение сахара в крови), аргинин, гастроинтестинальные гормоны, особенно панкреозимин, факторы, стимулирующие симпатическую нервную систему (физическая нагрузка и др.), уменьшение содержания в крови свободных жирных кислот. Угнетают продукцию глюкагона соматостатин, гипергликемия (повышение уровня сахара в крови), повышенный уровень свободных жирных кислот в крови. Содержание глюкагона в крови повышается при декомпенсированном сахарном диабете, опухоли поджелудочной железы – глюкагономе. Период полураспада глюкагона составляет 10 мин.

Основной механизм действия глюкагона характеризуется увеличением продукции глюкозы печенью путем стимуляции его распада. При введении фармакологических доз гормона снижаются уровни калия и кальция в сыворотке крови, уменьшается секреция хлористоводородной кислоты и ферментов поджелудочной железы.

Распад глюкагона в отличие от инсулина происходит не в печени, а в почках. Нормальная базальная концентрация иммунореактивного глюкагона в сыворотке крови составляет 75-150 пг/мл.

Соматостатин представляет собой тетрадекапептид, состоящий из 13 аминокислотных остатков и является веществом, которое подавляет выработку не только гормона роста, но и инсулина, глюкагона, ряда гормонов желудочно-кишечного тракта.

Противоречивость данных не позволяет объяснить влияние

соматостатина на секрецию островковых клеток поджелудочной железы.

Биологическая роль соматостатина заключается в подавлении секреции соматотропного гормона, адренокортикотропного гормона, тиреотропного гормона, гастрина, глюкагона, инсулина, мотиллина, ренина, секретина, вазоактивного желудочного пептида, желудочного сока, панкреатических ферментов и электролитов. Он понижает сократимость желчного пузыря, кровотоков внутренних органов (на 30–40 %), перистальтику кишечника, а также уменьшает электровозбудимость нервов.

Период полураспада парентерально введенного соматостатина составляет 1–2 мин. Содержание соматостатина в плазме крови здоровых лиц составляет 10–25 пг/л и повышается у больных сахарным диабетом 1-го типа, акромегалией и при соматостатиноме – опухоли поджелудочной железы.

В энергетическом балансе организма основную роль играют инсулин и глюкагон, которые поддерживают его на определенном уровне при различных состояниях организма. Во время голодания уровень инсулина в крови понижается, а глюкагона – повышается, особенно на 3-5-й день голодания (примерно в 3–5 раз). Увеличение секреции глюкагона вызывает повышенный распад белка в мышцах и способствует пополнению запасов гликогена в печени. В течение суток мозговая ткань поглощает от 100 до 150 г глюкозы. Повышенная продукция глюкагона повышает в крови уровень свободных жирных кислот, которые используются сердечной и другими мышцами, печенью, почками в качестве энергетического материала. При длительном голодании источником энергии становятся и кетокислоты, образующиеся в печени. При естественном голодании (в течение ночи) или при длительных перерывах в приеме пищи (6-12 ч) энергетические потребности инсулинзависимых тканей организма поддерживаются за счет жирных кислот.

После приема пищи (углеводистой) наблюдается быстрое повышение уровня инсулина и уменьшение содержания глюкагона в крови. Первый вызывает ускорение синтеза гликогена и утилизацию глюкозы инсулинозависимыми тканями. Белковая пища (например, 200 г мяса) стимулирует резкий подъем концентрации в крови глюкагона (на 50-100 %) и незначительный – инсулина, что способствует увеличению продукции глюкозы печенью.

Глава 3. Заболевания поджелудочной железы, вызванные нарушением секреции ее гормонов

I. Сахарный диабет

Заболевание, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, сопровождающееся нарушением метаболизма белков, жиров, углеводов и постепенным поражением всех органов и систем.

Распространенность болезни составляет 2,0–4,0 %. Число известных больных – примерно 1/2 от фактического количества. По данным Всемирной организации здравоохранения, прогнозируется повсеместный рост заболеваемости сахарным диабетом на ближайшее десятилетие.

Почти у 80 % больных – инсулиннезависимый (2-й тип) сахарного диабета (ИНЗСД), 10–15 % страдают инсулинзависимым сахарным диабетом (1-й тип) (ИЗСД). В 5-10 % случаев диабет обусловлен различными заболеваниями (симптоматический). Рост инсулиннезависимого сахарного диабета отмечается после 50 лет жизни. Пики инсулинзависимого сахарного диабета – в возрасте 3–5 и 11–14 лет. В 1991–1994 гг. отмечен рост заболеваемости детей до 1 года. Около 60 % всех больных – старше 50 лет. Соотношение мужчин и женщин примерно 1: 2.

1. Этиология и патогенез

1. *Генетические предрасполагающие факторы.* Генетические факторы для инсулинзависимого сахарного диабета и инсулиннезависимого сахарного диабета неоднозначны. Для инсулиннезависимого сахарного диабета характерно наследование по аутосомно-доминантному признаку, имеется существенная зависимость манифестации сахарного диабета от действия средовых факторов и возраста. Так, при наличии заболевания у отца, вероятность манифестации около 6 %, а если мать больна диабетом, вероятность заболевания у ребенка около 2 %.

Средовые и биологические предрасполагающие факторы. Факторы риска для диабета 2-го типа (ИНЗСД):

1) ожирение. При избыточной массе тела снижается чувствительность к инсулину и риск заболевания увеличивается в 6-10 раз;

2) несбалансированное питание (высококалорийная диета, недостаток грубоволокнистой пищевой клетчатки). Нарушение питания приводит к ожирению и заболеваниям желудочно-кишечного тракта, что способствует развитию сахарного диабета;

3) малоподвижный образ жизни, гиподинамия, предрасполагают к сахарному диабету путем снижения утилизации глюкозы тканями;

4) психоэмоциональные перегрузки, стрессовые ситуации. Способствуют повышению секреции диабетогенных гормонов (катехоламины, глюкокортикоиды, эндорфины);

5) хронический гастрит, холецистит сопровождаются нарушением выделения желудочно-кишечных гормонов, регулирующих уровень инсулина и глюкозы;

6) ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия способствуют развитию сахарного диабета путем повышения содержания контринсулярных гормонов и снижения чувствительности к инсулину;

7) употребление лекарств. Диабетогенным действием обладают мочегонные препараты, особенно тиазидного ряда, гипотензивные (клофелин, гемитон) препараты, содержащие адреналин (новодрин, изадрин), цитостатические средства, глюкокортикоиды (метотрексат, меркаптопурин, дексаметазон, преднизолон).

Факторы риска для инсулинзависимого сахарного диабета (I-го типа):

1) аутоиммунные заболевания, особенно эндокринные, аутоиммунный тиреоидит, хроническая недостаточность коры надпочечников;

2) наличие антител к мукоидным клеткам желудка, к антигенам щитовидной железы, к клеткам коры надпочечников, к клеткам панкреатических островков;

3) вирусные инфекции сезонного характера, носительство вируса Коксаки, эпидемический паротит, коревая краснуха, инфекционный мононуклеоз, инфекционный гепатит и другие, преимущественно вирусные, инфекции, вызывающие повреждение β -клеток и их воспаление – инсулит.

Пусковым звеном в развитии сахарного диабета является относительная или абсолютная недостаточность инсулина. При уменьшении секреции инсулина, снижении его активности или нарушении рецепции клетками инсулинзависимых тканей (нервной, мышечной, жировой, печеночной) нарушаются все виды обмена.

Нарушение обмена углеводов

1. Снижается интенсивность поступления глюкозы в клетку, увеличивается содержание глюкозы в крови и активируются пути усвоения глюкозы, независимые от инсулина: полиоловый (сорбитоловый) шунт, в процессе которого глюкоза восстанавливается в сорбит, а затем окисляется во фруктозу. Однако окисление во фруктозу лимитировано инсулинзависимым ферментом, который называется сорбитдегидрогеназой. При активации полиолового шунта происходит накопление сорбитола в тканях, что способствует развитию осложнений, таких как катаракта, нейропатии, микроангиопатии.

2. Глюкуронатный путь обмена углеводов сопровождается образованием специфических веществ, называемых гликозамингликанами, которые составляют основу артропатий (поражений суставов) при сахарном диабете.

3. Интенсивный синтез веществ, называемых гликопротеидами способствует прогрессированию ангиопатий (поражений сосудов).

4. Гликозилирование белков сопровождается повышением содержания гликозилированного гемоглобина.

Перечисленные пути внеинсулинового усвоения глюкозы не обеспечивают основную функцию углеводов – энергетическую. В итоге развивается парадокс метаболизма – кровь насыщена глюкозой, а клетки испытывают энергетический голод. Активируются пути эндогенного образования глюкозы из гликогена и белка (глюконеогенез), однако и эта глюкоза клетками не усваивается из-за недостатка инсулина. Угнетается пентозо-фосфатный шунт и аэробный гликолиз, возникают стойкая гипергликемия (повышение уровня сахара в крови), энергетическая недостаточность и гипоксия (кислородное голодание) клеток. Увеличивается концентрация гликозилированного гемоглобина, который не является носителем кислорода, что усугубляет гипоксию.

Нарушение обмена белка Снижается биосинтез энергетических белков-рибонуклеотидов, что приводит к изменениям в скелетных мышцах и миокарде, составляя компонент мышечной слабости. Уменьшается образование циклических нуклеотидов, которые являются посредниками внутриклеточных гормональных реакций. Подавляется биосинтез транспортной, рибосомальной и матричной РНК в печени, мышцах, почках, жировой ткани. Снижается биосинтез ДНК, в том числе в ядре клеток. Активируется распад белка. В целом наблюдается нарушение обмена белка с преобладанием катаболических процессов.

Нарушение обмена липидов Активируется распад липидов, и усиливаются процессы перекисного окисления, что сопровождается

накоплением токсичных субстратов, повреждающих сосуды. Нарушается синтез липидов из пищевых компонентов. В связи с нарушением обмена веществ, в частности с угнетением цикла Кребса, в крови накапливаются промежуточные компоненты метаболизма – липидо-ацетоуксусная и β -оксималяная кислоты, способствующие развитию такого грозного состояния, как кетоацидоз.

2. Особенности течения сахарного диабета I и II типов

В клинике сахарного диабета выделяют следующие группы симптомов:

- 1) симптомы, обусловленные преимущественно нарушениями метаболизма белков, жиров и углеводов;
- 2) симптомокомплекс поражения сердечно-сосудистой системы;
- 3) признаки, характеризующие поражение нервной системы.

Особенности течения сахарного диабета, как и клинические его проявления, в значительной степени зависят от его типа.

Диабет I типа

Как правило, проявляется выраженной клинической симптоматикой, отражающей характерный для него дефицит инсулина в организме. Началу заболевания свойственны значительные метаболические нарушения в организме человека, вызывающие клинические проявления декомпенсации сахарного диабета (жажду, полиурию, похудание, кетоацидоз). Эти нарушения могут развиваться в течение нескольких месяцев или даже дней. Нередко болезнь впервые проявляется диабетической комой или тяжелым ацидозом, особенно у детей. После проведения лечебных мероприятий, включающих инсулинотерапию, и компенсации диабета наблюдается улучшение течения заболевания. Так, у больных даже после перенесенной диабетической комы постепенно уменьшается суточная потребность в инсулине, иногда вплоть до его полной отмены. Увеличение толерантности к глюкозе, приводящей к возможности отмены инсулинотерапии после устранения выраженных метаболических нарушений, свойственных начальному периоду болезни, наблюдается у многих больных. В литературе описаны довольно частые случаи временного выздоровления таких больных. Однако через несколько месяцев, а иногда спустя 2–3 года болезнь возобновлялась (особенно на фоне перенесенной вирусной инфекции) и инсулинотерапия становилась необходимой в течение всей жизни. Эта уже давно отмеченная закономерность в зарубежной литературе получила название «медовый месяц диабетика», когда наблюдается ремиссия заболевания и отсутствие необходимости в инсулинотерапии. Ее длительность зависит от двух факторов, степени

повреждения β -клеток поджелудочной железы и ее способности к регенерации (восстановлению). В зависимости от преобладания одного из этих факторов заболевание может сразу принять характер клинического диабета или произойдет ремиссия. На длительность ремиссии дополнительно влияют такие внешние факторы, как частота и тяжесть сопутствующих вирусных инфекций. Бывают случаи, когда у больных длительность ремиссии достигала 2–3 года на фоне отсутствия вирусных и интеркуррентных инфекций. При этом не только гликемический профиль (показатели уровня сахара в течение суток), но и показатели глюкозотолерантного теста (ГТТ) у пациентов не представляли отклонений от нормы.

После возникновения стойкого клинического диабета I типа заболевание характеризуется небольшой потребностью в инсулине, которая в течение 1–2 лет увеличивается и остается стабильной. Клиническое течение в дальнейшем зависит от остаточной секреции инсулина у данного конкретного человека. При очень низкой остаточной секреции эндогенного инсулина наблюдается лабильное (нестабильное, непредсказуемое) течение диабета со склонностью к гипогликемии (резкому снижению уровня сахара в крови) и кетоацидозу (нарушению кислотноосновного состояния и повышению уровня кетоновых тел в крови). Эти изменения происходят ввиду большой зависимости обменных процессов от вводимого инсулина, характера питания, стрессовых и других ситуаций.

Более высокая остаточная секреция инсулина обеспечивает более стабильное течение диабета и меньшую потребность в экзогенном (вводимом извне) инсулине при отсутствии такого осложнения, как инсулинорезистентность.

Иногда сахарный диабет I типа сочетается с аутоиммунными эндокринными и неэндокринными заболеваниями, что служит одним из проявлений аутоиммунного полиэндокринного синдрома. Поскольку аутоиммунный полиэндокринный синдром может включать и поражение коры надпочечников, при снижении артериального давления у больных с сахарным диабетом необходимо уточнить и функциональное состояние надпочечников, для принятия адекватных мер.

По мере увеличения длительности заболевания (через 10–20 лет) появляются клинические проявления позднего диабетического синдрома в виде ретино- и нефропатии, которые прогрессируют медленнее при хорошей компенсации сахарного диабета. Основной причиной летального исхода являются почечная недостаточность и значительно реже –

осложнения атеросклероза.

По степени тяжести диабет I типа подразделяется на *среднюю* и *тяжелую* формы. Средняя степень тяжести характеризуется необходимостью в заместительной инсулинотерапии (независимо от дозы) при неосложненном течении сахарного диабета или наличии ретинопатии I, II стадий, нефропатии I стадии, периферической нейропатии без выраженного болевого синдрома и трофических язв. К тяжелой степени относится инсулинодефицитный диабет в сочетании с ретинопатией II и III стадий или нефропатией II и III стадий, периферической нейропатией с выраженным болевым синдромом или трофическими язвами, нейродистрофической слепотой, трудно поддающимся лечению, энцефалопатией, тяжелыми проявлениями вегетативной нейропатии, склонностью к кетоацидозу, повторным коматозным состоянием, лабильным течением болезни. При наличии перечисленных проявлений микроангиопатии потребность в инсулине и уровень гликемии не учитываются.

Сахарный диабет II типа (инсулиннезависимый)

Клиническое течение характеризуется постепенным его началом, без проявлений признаков декомпенсации. Больные чаще обращаются к дерматологу, гинекологу, невропатологу по поводу грибковых заболеваний, фурункулеза, эпидермофитии, зуда во влажных местах, болей в ногах, пародонтоза, нарушения зрения и т. д. При обследовании таких больных выявляют повышение уровня сахара крови и констатируют сахарный диабет. Нередко впервые диагноз диабета устанавливают во время инфаркта миокарда или инсульта. Иногда заболевание дебютирует гиперосмолярной комой. В связи с незаметным у большинства пациентов началом заболевания весьма затруднительным является определение его длительности. Этим, возможно, объясняется сравнительно быстрое (через 5–8 лет) появление осложнений сахарного диабета – клинических признаков ретинопатии (поражение органа зрения) или выявление ее даже во время первичной диагностики сахарного диабета. Течение диабета II типа стабильное, без склонности к кетоацидозу и гипогликемическим состояниям на фоне применения только диеты или в сочетании с сахаропонижающими пероральными препаратами. Поскольку диабет этого типа развивается обычно у пациентов старше 40 лет, наблюдается его частое сочетание с атеросклерозом, который обладает склонностью к быстрому прогрессированию в связи с наличием факторов риска в виде гиперинсулинемии и гипертонической болезни. Осложнения атеросклероза чаще всего являются причиной смерти у этой категории больных сахарным

диабетом. Диабетическая нефропатия (поражение почек) развивается значительно реже, чем у больных диабетом I типа.

Сахарный диабет II типа по степени тяжести разделяют на 3 формы:

- 1) легкую;
- 2) среднюю;
- 3) тяжелую.

Легкая форма характеризуется возможностью компенсации диабета только диетой без применения сахаропонижающих препаратов. Вероятно ее сочетание с ретинопатией I стадии, нефропатией I стадии, преходящей нейропатией. Для диабета средней тяжести типична компенсация заболевания при помощи сахаропонижающих пероральных препаратов. Возможно сочетание с ретинопатией I и II стадий, нефропатией I стадии, преходящей нейропатией. При тяжелой форме компенсация заболевания достигается сахаропонижающими препаратами с более высокой суточной дозой или периодическим введением инсулина. На этой стадии отмечаются ретинопатии III стадии, нефропатия II и III стадий, тяжелые проявления периферической или вегетативной нейропатии, энцефалопатии. Иногда тяжелую форму диабета диагностируют у больных, компенсирующихся диетой, при наличии вышеперечисленных проявлений микроангиопатии и нейропатии.

3. Клиническая картина сахарного диабета

При сахарном диабете обоих типов имеется сходный характер поражения различных органов и систем.

Ранние признаки сахарного диабета: общая слабость, жажда, чаще – похудание при повышенном аппетите, зуд кожных покровов (в том числе и половых органов), наличие гнойничковых заболеваний кожи.

При лабораторном исследовании в крови отмечается повышение уровня глюкозы, также появляется сахар в моче, а нередко и ацетон.

Стадия развернутой клинической симптоматики характеризуется симптомокомплексом поражения всех органов и систем.

Кожа и подкожная клетчатка

При сахарном диабете отмечают сухость, шелушение, мацерация, трещины кожи, ксантоз ладонной поверхности кистей рук и подошв.

Дермопатия («атрофические пятна») выражается в появлении на передней поверхности голени симметричных красновато-коричневых папул диаметром 5-12 мм, которые превращаются затем в пигментированные атрофические пятна кожи. Дермопатия чаще выявляется у мужчин с большой длительностью сахарного диабета. Патогенез дермопатии связывают с диабетической микроангиопатией

(поражением сосудов).

Липоидный некробиоз встречается значительно чаще у женщин и в 90 % случаев локализуется на одной или обеих голених. В остальных случаях местом поражения служат туловище, руки, лицо и голова. Частота липоидного некробиоза составляет 0,1–0,3 % по отношению ко всем больным диабетом. Заболевание характеризуется появлением участков кожи красно-коричневого или желтого цвета размером от 0,5 до 25 см, чаще овальной формы. Участки поражения кожи окружены эритематозной каймой из расширенных сосудов. Отложение липидов и каротина обуславливает желтый цвет пораженных участков кожи. Клинические признаки липоидного некробиоза могут на несколько лет опережать развитие сахарного диабета I типа или выявляться на его фоне.

При развитии липоидного некробиоза в коже обнаруживают признаки облитерирующего эндартериита, диабетической микроангиопатии (поражение мелких сосудов) и вторичные некробиотические изменения. Одной из причин липоидного некробиоза считают повышенную агрегацию (слипание) клеток крови – тромбоцитов под влиянием различных стимулов, что наряду с разрастанием внутренней стенки сосудов – эндотелия – вызывает тромбоз (закупорку) малых сосудов.

Диабетическая ксантома развивается в результате повышенного уровня липидов в крови, причем основную роль играет увеличение содержания в крови хиломикроннов и триглицеридов. Желтоватые бляшки локализуются преимущественно на сгибательных поверхностях конечностей, груди, шее и лице. В отличие от ксантом, наблюдавшихся при семейной гиперхолестеринемии, они окружены обычно красной каймой. Устранение повышенного уровня липидов в крови приводит к исчезновению диабетической ксантомы.

Витилиго (депигментированные симметричные участки кожи) выявляются у больных сахарным диабетом в 4,8 % случаев по сравнению с 0,7 % среди общего населения, причем у женщин в 2 раза чаще. Витилиго сочетается, как правило, с сахарным диабетом I типа, что подтверждает аутоиммунный генез обоих заболеваний.

Значительно чаще, чем при других болезнях, сахарный диабет сопровождается фурункулами и карбункулами, которые обычно возникают на фоне декомпенсации заболевания, но могут быть также проявлением латентного диабета или предшествовать нарушению толерантности к глюкозе. Большая склонность больных диабетом к грибковым заболеваниям выражается в проявлениях эпидермофитии, обнаруживаемой главным образом в межпальцевых промежутках стоп. Чаще, чем у лиц с

ненарушенной толерантностью к глюкозе, выявляются зудящие дерматозы, экзема, зуд в области половых органов. Патогенез указанной кожной патологии связывают с нарушением внутриклеточного метаболизма глюкозы и снижением устойчивости к инфекции.

При сахарном диабете часто отмечается рубеоз (так называемый диабетический румянец) на скулах, подбородке, надбровных дугах. При сахарном диабете также отмечается гипотрофия подкожной жировой клетчатки или выраженная плотность ее, особенно в местах введения инсулина. После введения инсулина могут наблюдаться и участки атрофии подкожной клетчатки (липоатрофический синдром). Постинъекционный гипертрофический синдром в виде инфильтратов может быть вследствие инъекций разных лекарств.

Опорно-двигательный аппарат При сахарном диабете наблюдаются контрактура Дюпюитрена, остеоартропатия (кубическая стопа), деформация межфаланговых сочленений пальцев рук и ног, остеопороз.

Органы дыхания При сахарном диабете отмечается сухость и атрофия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, склонность к бронхиту, пневмонии и туберкулезу.

Сердечно-сосудистая система

Поражение сердца и сосудов занимает существенное место в клинике сахарного диабета и определяет прогноз при этом заболевании.

Кардиоваскулярная патология является основным фактором, вызывающим высокую смертность больных сахарным диабетом. Поражение сердца при заболевании может быть обусловлено диабетической микроангиопатией, миокардиодистрофией, вегетативной диабетической кардиальной нейропатией, а также коронарным атеросклерозом. Кроме того, у больных сахарным диабетом значительно чаще, чем у больных без диабета, возникают бактериальные эндокардиты, абсцессы миокарда на фоне сепсиса, перикардиты при хронической почечной недостаточности и гипокалиемические миокардиты при кетоацидозе.

Специфическое для сахарного диабета поражение сосудов микроциркуляторного русла – *диабетическая микроангиопатия* – обнаружена и в сердечной мышце. Этот процесс характеризуется утолщением базальной мембраны капилляров, венул и артериол, разрастанием эндотелия (внутренней стенки) сосудов, появлением аневризм. Диабетическая микроангиопатия, обнаруженная в сердечной мышце – миокарде, способствует нарушению функциональной его активности.

Локализация коронарного атеросклероза у больных сахарным диабетом такая же, как у больных без диабета. Единственным различием является возникновение коронарного атеросклероза у больных сахарным диабетом в молодом возрасте при более тяжелом проявлении. По-видимому, при диабете значительно меньше разветвленной сети сосудов – коллатералей, так как данные исследования сосудов с контрастным веществом – ангиографии – основных коронарных артерий у больных коронаросклерозом при наличии и отсутствии диабета одинаковы. В соответствии с экспериментальными исследованиями полагают, что ведущую роль в быстром прогрессировании атеросклероза у больных диабетом играет эндогенная или экзогенная гиперинсулинемия (повышение уровня инсулина в крови). Инсулин усиливает синтез холестерина, фосфолипидов и триглицеридов в стенках сосудов. Проницаемость клеток сосудистой стенки, не чувствительных к инсулину, меняется на фоне колебания сахара крови, что способствует контакту инсулина с гладкомышечными клетками стенок артерий, а это стимулирует их разрастание и синтез соединительной ткани в сосудистой стенке. Липопротеиды захватываются гладкомышечными клетками и проникают во внеклеточное пространство, где образуют атеросклеротические бляшки.

Ангиопатии относятся к поздним осложнениям диабета, так как клинические признаки сосудистых расстройств появляются спустя несколько лет после манифестации болезни. Однако их развитие начинается с момента становления гипергликемии, т. е. одновременно с развитием самого диабета.

Существует следующая классификация ангиопатий.

1. Микроангиопатия:

1) нефроангиопатия;

2) ретинопатия;

3) микроангиопатия нижних конечностей;

4) генерализованная микроангиопатия (поражение сосудов кожи, внутренних органов).

2. Макроангиопатия:

1) макроангиопатия аорты и венечных сосудов;

2) макроангиопатия сосудов мозга;

3) макроангиопатия периферических сосудов;

4) генерализованная макроангиопатия.

3. Универсальная ангиопатия: сочетание микроангиопатии.

Органы пищеварения Со стороны полости рта отмечается атрофия сосочков языка, склонность к гингивитам, пародонтозу, стоматитам.

Поражение желудка характеризуется угнетением кислотообразующей и ферментативной функций, атрофией слизистой оболочки и железистого аппарата. Изменения со стороны тонкого кишечника заключаются в снижении ферментативной и гормонообразующей функции. Нарушения деятельности толстого кишечника характеризуются склонностью к атонии, снижению моторной функции. В то же время при развитии автономной нейропатии с нарушением вегетативной иннервации кишечника у больных наблюдается упорная диарея (жидкий стул), которая не устраняется приемом ферментативных препаратов и вяжущих средств. Поражение печени характеризуется развитием жировой дистрофии на фоне истощения резервов гликогена, нарушения метаболизма липидов и белка. Определенное место в патогенезе поражения печени занимает нарушение оттока желчи в связи с дискинезией желчных путей. Желчный пузырь часто увеличен, растянут, чувствителен при пальпации. Имеется склонность к застою желчи, образованию камней, развитию воспалительного процесса в желчном пузыре.

Органы мочеотделения

Диабетическая нефропатия представляет собой проявление позднего диабетического синдрома. В основе ее лежат различные процессы, включающие узелковый и диффузный гломерулосклероз, утолщение базальной мембраны капилляров почечных клубочков, артерио- и артериолосклероз, а также канальцево-интерстициальный фиброз. Это осложнение – одна из главных причин смертности среди больных сахарным диабетом, в 17 раз повышая ее по сравнению с общей популяцией. Примерно в половине всех случаев диабетическая нефропатия развивается у больных, заболевших сахарным диабетом до 20-летнего возраста. Ее клинические проявления обнаруживаются после 12–20 лет болезни. Однако некоторые изменения функции почек и анатомические нарушения развиваются значительно раньше. Так, уже при возникновении сахарного диабета наблюдается увеличение размеров почек, просвета канальцев и скорости клубочковой фильтрации. Клинически никаких других изменений в течение 12-18-летнего периода у больных не наблюдается, несмотря на прогрессирование анатомических нарушений. Первым клиническим проявлением диабетической нефропатии служит транзиторная протеинурия (т. е. преходящее появление белка в моче), возникающая, как правило, при физической нагрузке. Затем она становится постоянной при нормальной или слегка пониженной скорости клубочковой фильтрации. Значительное увеличение содержания белка в моче, превышающей 3 г/сутки и достигающей иногда 3 г на литр,

сопровождается нарушением баланса белковых фракций крови, называемой диспротеинемией. Одновременно у 40–50 % больных развивается нефротический синдром. Через 2–3 года существования постоянной протеинурии (повышенного содержания белка в моче) появляется азотемия, увеличивается содержание в крови мочевины, креатинина, снижается клубочковая фильтрация. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит еще через 2–3 года к развитию у половины больных клинического синдрома почечной недостаточности, особенно быстрое нарастание которой наблюдается у больных с выраженной протеинурией в сочетании с нефротическим синдромом. С развитием почечной недостаточности резко снижается скорость клубочковой фильтрации, возрастают уровни остаточного азота (более 100 мг%) и креатинина (более 10 мг%), выявляется снижение содержания гемоглобина в крови – анемия. У 80–90 % больных на этой стадии заболевания значительно повышается артериальное давление. Генез артериальной гипертензии обусловлен главным образом задержкой натрия. Тяжелая артериальная гипертензия может сочетаться с сердечной недостаточностью по правожелудочковому типу или осложняться отеком легких.

Почечная недостаточность обычно сопровождается повышением содержания в крови калия – гиперкалиемией, которая может достигать 6 ммоль/л и более, что проявляется характерными изменениями на электрокардиограмме.

Клиническое течение диабетической нефропатии осложняется инфекцией мочевыводящих путей, хроническим пиелонефритом, способствующим развитию интерстициального нефрита. Хронический пиелонефрит часто бывает бессимптомным и проявляется ухудшением клинического течения диабетической нефропатии или декомпенсацией сахарного диабета.

У части больных с явлениями почечной недостаточности изменяется течение сахарного диабета. Это выражается в уменьшении суточной потребности в инсулине в связи со снижением аппетита больных (из-за возникающих тошноты и рвоты), а также в связи с уменьшением деградации инсулина в почках и увеличением периода его полужизни. Клиническое течение и проявления диабетической нефропатии у больных I и II типами диабета имеют существенные различия. При II типе диабета нефропатия прогрессирует значительно медленнее и не является основной причиной смерти. Особенности клинического проявления диабетической нефропатии при различных типах диабета обусловлены, по-

видимому, различной степенью участия в ее патогенезе обратимых или необратимых изменений в почечной ткани.

Поражение органов зрения

Различные нарушения функции органа зрения, вплоть до слепоты, встречаются у больных сахарным диабетом в 25 раз чаще, чем в общей популяции. Среди больных, страдающих слепотой, 7 % составляют больные сахарным диабетом. Нарушения функции органа зрения могут быть обусловлены поражением сетчатки, радужки, роговицы: хрусталика, зрительного нерва, экстраокулярных мышц, орбитальной ткани и др.

Диабетическая ретинопатия является одной из главных причин ухудшения зрения и слепоты у больных. Различные проявления (на фоне 20-летней длительности сахарного диабета) обнаруживаются у 60–80 % больных. По данным литературы, среди больных диабетом I типа с длительностью болезни более 15 лет это осложнение наблюдается у 63–65 %, из них пролиферирующая ретинопатия – у 18–20 % и полная слепота – у 2 %. У больных диабетом II типа ее признаки развиваются при меньшей длительности диабета. Значительными нарушениями зрения страдают 7,5 % больных, а полная слепота – у половины из них. Фактором риска в отношении развития и прогрессирования диабетической ретинопатии является длительность сахарного диабета, поскольку имеется прямая зависимость между частотой этого синдрома и длительностью диабета I типа. По данным различных авторов, случаи ретинопатии колеблются до 5 % в течение первых 5 лет болезни, до 80 % – при длительности диабета более 25 лет. У детей независимо от продолжительности болезни и степени ее компенсации ретинопатия выявляется значительно реже и только в постпубертатном периоде. Этот факт позволяет предположить протекторную роль гормональных факторов (соматотропный гормон). Вероятность отека диска зрительного нерва также увеличивается с длительностью диабета: до 5 лет – его отсутствие и после 20 лет – 21 % случаев; в среднем она составляет 9,5 %. Диабетическая ретинопатия характеризуется расширением венул, появлением микроаневризм, экссудатов, кровоизлияний и пролиферирующего ретинита. Микроаневризмы капилляров и особенно венул являются специфическими изменениями сетчатки при сахарном диабете. Механизм их образования связывают с тканевой гипоксией, т. е. с недостатком поступления кислорода в ткани, обусловленным метаболическими нарушениями. Характерной является тенденция к увеличению количества микроаневризм в премакулярной области. Длительно существующие микроаневризмы могут исчезать, что обусловлено их разрывом (кровоизлияниями) или

тромбозом и организацией за счет отложения в них протеинов гиалиноподобного материала и липидов. Экссудаты в виде бело-желтых, восковидных очагов помутнения локализуются обычно в области кровоизлияний в различных отделах сетчатки. Приблизительно у 25 % больных диабетической ретинопатией наблюдаются изменения в виде пролиферирующего ретинита. Обычно у них на фоне микроаневризм, кровоизлияний в сетчатку и экссудатов появляются кровоизлияния в стекловидное тело, что сопровождается формированием соединительно-тканно-сосудистых пролиферативных тяжей, проникающих из сетчатки в стекловидное тело. Последующее сморщивание соединительной ткани вызывает отслоение сетчатки и слепоту. Процесс образования новых сосудов идет и в сетчатке, обладая тенденцией к повреждению зрительного диска, что вызывает понижение или полную потерю зрения. Пролиферирующий ретинит имеет прямую зависимость с длительностью сахарного диабета. Его признаки обычно обнаруживают через 15 лет после выявления сахарного диабета у молодых больных и через 6-10 лет – у взрослых. Значительная частота этого осложнения наблюдается при большой длительности заболевания заболевших в молодом возрасте. У многих больных пролиферирующий ретинит сочетается с клиническими проявлениями диабетической нефропатии.

В соответствии с классификацией принято различать три стадии диабетической ретинопатии.

I стадия – диабетическая ангиопатия, характеризующаяся расширением, извитостью венул и появлением микроаневризм. Зрительные функции при этом не страдают.

II стадия – простая диабетическая ретинопатия, которой наряду с вышеуказанными изменениями свойственно появление точечных кровоизлияний, экссудатов. Понижение зрения в этой стадии наступает при локализации кровоизлияний в макулярной области глазного дна, что приводит к снижению зрительных функций (остроты зрения).

III стадия – пролиферирующая ретинопатия, для которой свойственна неоваскуляризация и фиброз сетчатки. Кровоизлияния, более обширные и множественные, отмечаются и в стекловидном теле. Возможны отслойка сетчатки, разрыв ее, вторичная глаукома, вторичная катаракта, рубцов радужки, атрофия зрительного нерва, приводящие к резкому снижению зрительных функций, в частности остроты зрения, до практической и полной слепоты.

Диабетическая ангиопатия (I стадия ретинопатии) представляет собой реакцию компенсации организма в ответ на тканевую гипоксию и

выражается в венопатии и раскрытии дополнительных капилляров. Она может существовать в течение многих лет без тенденции к прогрессированию.

Для диабетической ретинопатии (в том числе и пролиферирующей) характерно волнообразное течение со склонностью к спонтанным ремиссиям и периодическому обострению процесса. Прогрессированию ретинопатии способствуют декомпенсация сахарного диабета, артериальная гипертония, почечная недостаточность и в значительной мере беременность.

Изменение сосудов конъюнктивы у больных диабетом выражается в наличии флебопатии (удлинение и расширение веноулярных концов капилляров, микроаневризмоз) и иногда экссудатов.

Изменения роговицы выражаются в эпителиальной точечной кератодистрофии, волокнистом и увеальном кератите, рецидивирующих роговичных язвах, которые обычно не вызывают значительного снижения зрения.

При недостаточной компенсации сахарного диабета иногда наблюдается отложение гликогенподобного материала в пигментном эпителии задней поверхности радужки, что вызывает дегенеративные изменения и депигментацию соответствующих ее участков. На фоне пролиферирующей ретинопатии у 4–6 % больных наблюдается рубез радужки, выражающийся в разрастании новообразованных сосудов на передней ее поверхности и передней камере глаза, что может явиться причиной геморрагической глаукомы.

Катаракта. Различают метаболическую (диабетическую) и сенильную разновидности катаракты. Первая развивается у плохо компенсированных инсулинзависимых больных и локализуется в субкапсулярных слоях хрусталика. Вторая – у пожилых людей (как у больных диабетом, так и здоровых), но созревает значительно быстрее у первых, что объясняет необходимость у них более частого оперативного вмешательства. Патогенез диабетической катаракты связывают с повышенным на фоне гипергликемии превращением глюкозы в сорбит в тканях хрусталика. Избыточное их накопление вызывает клеточный отек, который прямо или косвенно изменяет метаболизм хрусталика, что приводит к развитию катаракты.

Глаукома встречается у 5 % больных сахарным диабетом по сравнению с 2 % здоровых. Повышение внутриглазного давления более чем на 20 мм рт. ст. может повреждать функцию зрительного нерва и вызвать нарушение зрения. Сахарный диабет часто сочетается с

различными видами глаукомы. Типичной для больных сахарным диабетом является открытоугольная форма, характеризующаяся затрудненным оттоком камерной влаги глаза из-за закупорки дренажного аппарата глаза. Изменения в нем (шлеммов канал) аналогичны проявлениям диабетической микроангиопатии.

Нарушение функции глазодвигательных мышц – *офтальмоплегия* – обусловлено повреждением III, IV и VI пар черепномозговых глазодвигательных нервов. Наиболее характерными признаками являются диплопия и птоз, которые больше встречаются у больных диабетом I типа. В отдельных случаях птоз и диплопия могут быть первыми проявлениями клинического диабета. Причиной офтальмоплегии является диабетическая мононейропатия.

Транзиторное нарушение остроты зрения наблюдается у больных сахарным диабетом на фоне начального лечения инсулином в связи со значительными колебаниями глюкозы крови, а также как один из признаков, предшествующих развитию катаракты. Некомпенсированное течение диабета со значительно выраженной гипергликемией сопровождается усилением рефракции, обусловленной увеличением преломляющей способности хрусталика. Как правило, перед возникновением катаракты развивается близорукость. Вышеуказанные изменения остроты зрения в значительной мере могут быть обусловлены накоплением сорбита и жидкости в хрусталике. Известно, что повышение сахара крови усиливает в хрусталике превращения глюкозы в сорбит, который способствует задержке жидкости. Это в свою очередь может вызвать изменение формы хрусталика и его преломляющих свойств. Снижение глюкозы крови, особенно на фоне лечения инсулином, нередко способствует ослаблению рефракции. В патогенезе указанных нарушений возможно и уменьшение секреции влаги передней камеры глаза, что способствует изменению положения хрусталика.

Поражение орбитальных тканей встречается редко и обусловлено бактериальной или грибковой инфекцией. При этом в процессе участвуют как орбитальные, так и периорбитальные ткани. У больных появляются офтальмоплегия (вплоть до центральной фиксации взора), ухудшение зрения, болевой синдром. Большую опасность для жизни представляет вовлечение в процесс кавернозного синуса. Атрофия зрительных нервов не является прямым следствием диабета, однако наблюдается у больных с большой длительностью заболевания при наличии диабетической пролиферирующей ретинопатии и глаукомы.

Для диагностики патологии органа зрения необходимо определять его

остроту и поля, с помощью биомикроскопии переднего отдела глаза можно выявить сосудистые изменения конъюнктивы, лимба, радужной оболочки и степень помутнения хрусталика. Прямая офтальмоскопия, флуоресцентная ангиография позволяют оценить состояние сосудов сетчатки. Больные сахарным диабетом нуждаются в повторных осмотрах офтальмологом 1–2 раза в год.

Поражение центральной и периферической нервной системы

Диабетическая нейропатия – характерное клиническое проявление сахарного диабета; наблюдается у 12–70 % больных. Ее частота среди больных значительно увеличивается через 5 и более лет существования сахарного диабета независимо от его типа. Однако зависимость нейропатии от длительности сахарного диабета не является абсолютной, поэтому существует мнение, что в большей степени на частоту нейропатии влияет характер компенсации сахарного диабета, независимо от степени его тяжести и длительности. Отсутствие в литературе четких данных о распространенности диабетической нейропатии в значительной мере объясняется недостаточными сведениями о субклинических ее проявлениях. Диабетическая нейропатия включает несколько клинических синдромов: радикулопатию, мононейропатию, полинейропатию, амиотрофию, вегетативную (автономную) нейропатию и энцефалопатию.

Радикулопатия является довольно редкой формой соматической периферической нейропатии, которая характеризуется острыми стреляющими болями в пределах одного дерматома. В основе указанной патологии лежит демиелинизация осевых цилиндров в задних корешках и столбах спинного мозга, что сопровождается нарушением глубокой мышечной чувствительности, исчезновением сухожильных рефлексов, атаксией и неустойчивостью в позе Ромберга. В отдельных случаях клиническая картина радикулопатии может сочетаться с неравномерностью зрачков, расценивающейся как *диабетический псевдотабес*. Диабетическую радикулопатию необходимо дифференцировать от остеохондроза и деформирующего спондилеза позвоночника.

Мононейропатия – результат поражения отдельных периферических нервов, в том числе и черепномозговых. Характерны спонтанные боли, парезы, нарушения чувствительности, снижение и выпадение сухожильных рефлексов в зоне пораженного нерва. Патологический процесс может повреждать нервные стволы III, V, VI–VIII пар черепномозговых нервов. Значительно чаще других страдают III и VI пары: приблизительно у 1 % больных сахарным диабетом наблюдается паралич экстраокулярных

мышц, который сочетается с болями в верхней части головы, диплопией и птозом. Поражение тройничного нерва (V пара) проявляется приступами интенсивных болей в одной половине лица. Патология лицевого нерва (VII пара) характеризуется односторонним парезом мышц лица, а VIII пары – понижением слуха. Мононейропатия выявляется как на фоне длительно существующего сахарного диабета, так и нарушенной толерантности к глюкозе.

Полинейропатия является наиболее частой формой соматической периферической диабетической нейропатии, которая характеризуется дистальными, симметричными и преимущественно чувствительными нарушениями. Последние наблюдаются в виде синдрома «носок и перчаток». Причем значительно раньше и тяжелее указанная патология проявляется на ногах. Характерно уменьшение вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности, снижение и выпадение ахилловых и коленных рефлексов. Поражение верхних конечностей встречается реже и зависит от длительности сахарного диабета. Субъективные ощущения в виде парестезии и интенсивных ночных болей могут предшествовать появлению объективных признаков неврологических нарушений. Выраженный болевой синдром и повышение порога болевой чувствительности, усиливающиеся по ночам, вызывают бессонницу, депрессию, снижение аппетита, а в тяжелых случаях значительное уменьшение массы тела. Дистальная полинейропатия часто вызывает трофические нарушения в виде повышения потливости (гипергидроза), истончения кожи, выпадения волос и значительно реже трофические язвы, преимущественно на стопах (нейротрофические язвы). Характерным их признаком является сохранность артериального кровотока в сосудах нижних конечностей. Клинические проявления диабетической соматической дистальной нейропатии обычно подвергаются обратному развитию под влиянием лечения в сроки от нескольких месяцев до 1 года.

Нейроартропатия является довольно редким осложнением дистальной полинейропатии и характеризуется прогрессирующей деструкцией одного или более суставов стопы («диабетическая стопа»). Распространенность нейропатии составляет примерно 1 случай на 680—1000 больных. Значительно чаще синдром «диабетической стопы» развивается на фоне длительно (более 15 лет) существующего сахарного диабета и преимущественно у пожилых людей. У 60 % больных наблюдается поражение предплюсневых и предплюсне-плюсневых суставов, у 30 % – плюсневофаланговых и у 10 % – голеностопных. В большинстве случаев процесс является односторонним и только у 20 %

больных – двусторонним. Появляются отечность, гиперемия области соответствующих суставов, деформация стопы, голеностопного сустава, трофические язвы подошвы при отсутствии практически болевого синдрома. Выявлению клинической картины заболевания часто за 4–6 недель предшествует травма, растяжение сухожилий, образование мозоли с последующим ее изъязвлением, а при поражении голеностопного сустава – перелом нижней трети голени. Рентгенологически выявляется массивная костная деструкция, грубое нарушение суставных поверхностей с изменениями мягких тканей, образованием остеофитов, внутрисуставными переломами. Нередко выраженный рентгенологический деструктивный процесс не сопровождается клинической симптоматикой (т. е. болью). В патогенезе нейроартропатии у пожилых, кроме полинейропатии, принимает участие фактор ишемии (нарушение кровотока), обусловленный поражением сосудов микроциркуляции и магистральных. Присоединение инфекции может сопровождаться флегмоной и остеомиелитом.

Амиотрофия – редкая форма диабетической нейропатии. Синдром характеризуется слабостью и атрофией мышц тазового пояса, болями в мышцах, снижением и выпадением коленных рефлексов, нарушением чувствительности в зоне бедренных нервов. Процесс начинается асимметрично, а затем становится двусторонним и возникает чаще у мужчин пожилого возраста с легким течением диабета. Электромиографическое исследование выявляет первичную патологию мышц и повреждение нервов. Мышечная биопсия позволяет обнаружить атрофию отдельных мышечных волокон, отсутствие воспалительных и некротических изменений. Аналогичная картина мышечной биопсии наблюдается при алкогольной миопатии. Диабетическую амиотрофию следует дифференцировать от полимиозита, амиотрофического бокового склероза, тиреотоксической миопатии и других миопатий. Прогноз диабетической амиотрофии благоприятный; обычно через 1–2 года или раньше наступает выздоровление.

Вегетативная нервная система регулирует активность гладких мышц, желез внутренней секреции, сердца и сосудов. Нарушение парасимпатической и симпатической иннервации лежит в основе изменения функции внутренних органов и сердечно-сосудистой системы. Клинические проявления *вегетативной нейропатии* наблюдаются в 30–70 % случаев, в зависимости от обследуемого контингента больных сахарным диабетом. Гастроинтестинальная патология включает нарушение функции пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечника. Нарушение функции пищевода выражается в уменьшении его

перистальтики, расширении и снижении тонуса нижнего сфинктера. Клинически у больных появляются дисфагия, изжога и изредка – изъязвление пищевода. Диабетическая гастропатия наблюдается у больных с большой длительностью заболевания и проявляется рвотой пищей, съеденной накануне. Рентгенологически обнаруживают снижение и парез перистальтики, расширение желудка, замедление его опорожнения. У 25 % больных выявляется расширение и снижение тонуса двенадцатиперстной кишки и ее луковицы. Секреция и кислотность желудочного сока понижены. В биоптатах желудка обнаруживают признаки диабетической микроангиопатии, которые сочетаются с наличием диабетической ретино- и нейропатии. Диабетическая энтеропатия проявляется усиленной перистальтикой тонкого кишечника и периодически возникающей диареей, чаще в ночное время (частота дефекации достигает 20–30 раз в сутки). Диабетическая диарея обычно не сопровождается похуданием. Зависимости от типа диабета и степени его тяжести не наблюдается. В биоптатах слизистой тонкой кишки воспалительных и других изменений не выявлено. Диагноз затруднен в связи с необходимостью дифференцирования от энтеритов различной этиологии, синдромов нарушения всасывания и др.

Нейропатия (атония) мочевого пузыря характеризуется снижением его сократительной способности в виде замедления мочеиспускания, урежением его до 1–2 раз в сутки, наличием остаточной мочи в мочевом пузыре, что способствует его инфицированию. Дифференциальный диагноз атонии мочевого пузыря нужно производить с гипертрофией предстательной железы, наличием опухолей в брюшной полости, асцитом, множественным склерозом.

Импотенция – частый признак вегетативной нейропатии и может быть единственным ее проявлением. Наблюдается у 40–50 % больных сахарным диабетом. Она может носить временный характер, например при декомпенсации сахарного диабета, однако в дальнейшем становится перманентной. Наблюдается снижение либидо, неадекватная реакция, ослабление оргазма. Бесплодие у мужчин с сахарным диабетом может быть связано с ретроградной эякуляцией, когда слабость сфинктеров мочевого пузыря приводит к забросу в него спермы. У больных сахарным диабетом при импотенции не отмечается нарушений гонадотропной функции гипофиза, содержание мужского полового гормона – тестостерона в плазме нормальное.

Патология потоотделения в начальных стадиях сахарного диабета выражается в его усилении. С увеличением длительности заболевания

наблюдается его снижение, вплоть до ангидроза нижних конечностей. При этом у многих потливость усиливается в верхних отделах туловища (голова, шея, грудь), особенно в ночное время, что симулирует гипогликемию. При изучении кожной температуры выявляется нарушение орально-каудальной и проксимально– дистальной закономерности и реакции на тепло и холод. Своеобразным видом вегетативной нейропатии является вкусовая потливость, которая характеризуется профузным потоотделением в области лица, шеи, верхней части грудной клетки через несколько секунд после приема некоторых пищевых продуктов (сыра, маринада, уксуса, алкоголя). Она встречается нечасто. Локальное усиление потоотделения обусловлено нарушением функции верхнего шейного симпатического ганглия.

Диабетическая энцефалопатия. Стойкие изменения со стороны центральной нервной системы у молодых связаны обычно с перенесенными острыми метаболическими нарушениями, а в пожилом возрасте определяются также выраженностью атеросклеротического процесса в сосудах головного мозга. Основными клиническими проявлениями диабетической энцефалопатии являются нарушения психической деятельности и органическая церебральная симптоматика. Наиболее часто у больных сахарным диабетом нарушается память. Особенно выраженное влияние на развитие мнестических расстройств оказывают перенесенные гипогликемические состояния. Нарушения психической деятельности могут проявляться также повышенной утомляемостью, раздражительностью, конфликтностью, апатией, плаксивостью, ухудшением способности к трудовой деятельности, связанной с интеллектуальными нагрузками, снижением критики, нарушением сна. Тяжелые нарушения психической деятельности при сахарном диабете наблюдаются редко. Органическая неврологическая симптоматика может проявляться рассеянной микросимптоматикой, свидетельствующей о диффузном поражении головного мозга, или грубой органической симптоматикой, указывающей на наличие очага поражения головного мозга. Развитие диабетической энцефалопатии определяется развитием дегенеративных изменений нейронов головного мозга, особенно во время гипогликемических состояний, и ишемических очагов в нем, связанных с наличием микроангиопатии и атеросклерозом.

Поражение ЛОР-органов

Поражение ЛОР-органов при сахарном диабете обусловлено микроангиопатией, автономной нейропатией, нарушением метаболизма глюкозы и белка. Слизистая оболочка носа и глотки сухая,

гиперемирована. Небные миндалины гиперемированы, часто атрофичны, в лакунах – серозно-гнойный экссудат, «ложный тонзиллит». В мазках из содержимого лакун – дегенеративные формы лейкоцитов, спущенный эпителий.

Наружное ухо – зуд, серные пробки, липидные отложения в барабанной перепонке или атрофия ее центральной части. Среднее ухо – затяжные, малосимптомные отиты со склонностью к перфорации (повреждению целостности) барабанной перепонки. Внутреннее ухо – вестибулярные расстройства (головокружение, тошнота, нарушение походки и т. д.), снижение слуха.

Нарушение функции желез внутренней секреции у больных сахарным диабетом обусловлено разными причинами: при инсулинзависимом диабете может быть тиреотоксикоз в связи с диффузным токсическим зобом. У части больных развивается аутоиммунный тиреоидит, хроническая недостаточность коры надпочечников.

4. Диагностика сахарного диабета

Основным диагностическим тестом для сахарного диабета является определение уровня глюкозы (гликемии) в крови.

Уровень гликемии у здоровых людей отражает состояние инсулярного аппарата поджелудочной железы и зависит от метода исследования сахара крови, характера пробы крови, взятой для исследования (капиллярная, венозная), возраста, предшествующей диеты, времени приема пищи перед исследованием и влияния некоторых гормональных и лекарственных препаратов.

С целью исследования сахара крови используют два вида методов. Первый из них – методы Сомоджи-Нельсона, ортотолуидиновый, глюкозооксидазный – позволяет определять в крови истинное содержание глюкозы без редуцирующих веществ. Нормальные показатели гликемии при этом составляют 3,33-5,55 ммоль/л (60-100 мг%).

С помощью второго вида – методы Хагедорна-Иенсена – в крови совместно с глюкозой определяются содержащиеся в ней редуцирующие вещества (глутатион, эргонин, мочева кислота, креатинин и др.), что увеличивает нормальные показатели уровня сахара в крови до 4,44-6,66 ммоль/л (80-120 мг%).

Содержание сахара в капиллярной пробе крови в среднем на 0,56 ммоль/л (10 мг%) выше, чем в пробе венозной, независимо от методов исследования гликемии.

На уровень гликемии оказывает влияние прием пищи в ночные часы или непосредственно перед исследованием; некоторому повышению

уровня сахара крови могут способствовать диета, богатая жирами, прием глюкокортикоидных препаратов, контрацептивов, эстрогенов, мочегонных групп дихлотиозида, салицилатов, адреналина, морфия, никотиновой кислоты, дилантина.

Повышенный уровень сахара в крови (гипергликемия) может выявляться на фоне пониженного содержания в крови калия (гипокалиемии), таких заболеваний, как акромегалия, болезнь Иценко-Кушинга, глюкостерома, альдостерома, феохромоцитомы, глюкагонома, соматостатинома, диффузный токсический зоб, травмы и опухоли головного мозга, лихорадочные заболевания, хроническая недостаточность печени и почек.

Также для выявления гипергликемии используют портативный аппарат – глюкометр, работающий по принципу фотоколориметра, и при помощи тест-бумаги (тест-полосок) можно определять содержание глюкозы в крови в пределах от 2 до 40 ммоль/л.

Снижение уровня глюкозы в крови относительно нормы наблюдается при заболеваниях, обусловленных абсолютным или относительным гиперинсулинизмом (повышением содержания в крови инсулина), длительным голоданием и тяжелой физической нагрузкой, алкоголизмом.

Существует *пероральный тест*, используемый для определения толерантности к глюкозе.

Нарушение толерантности к глюкозе является транзиторным состоянием и может быть обусловлено разными причинами: приемом лекарств, беременностью, избыточной массой тела. Определение нарушенной толерантности к глюкозе имеет большое практическое значение для профилактики клинического сахарного диабета. При невыполнении профилактических мероприятий, обозначенных врачом, более 60 % лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе становятся больными сахарным диабетом.

Эта проба должна проводиться на фоне обычного двигательного и пищевого режима. Количество углеводов в повседневном рационе должно быть более 150 г. Перерыв в еде до нагрузки глюкозой – не менее 10 ч. После взятия крови натощак обследуемый в течение 5 мин выпивает 75,0 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды. Детям дается нагрузка глюкозой из расчета 1,75 г на килограмм массы тела, но не более 75,0 г. Повторное взятие крови делается через 1 и 2 ч. Во время проведения пробы не разрешается курить и принимать пищу. Затем врач оценивает пробу и дает рекомендации.

Методы диагностики наличия сахара в моче – глюкозурии

Моча здоровых людей содержит очень небольшое количество глюкозы – 0,001-0,015 %, что составляет 0,01-0,15 г/л. При использовании большинства лабораторных методов вышеуказанное количество глюкозы в моче не определяется. Некоторое увеличение глюкозурии, достигающее 0,25-0,7 г/л, наблюдается у новорожденных в течение первых 2 недель жизни и пожилых людей старше 60 лет. Выделение глюкозы с мочой у здоровых людей мало зависит от количества углеводов в диете, однако может увеличиваться в 2–3 раза по сравнению с нормой на фоне высокоуглеводной диеты после продолжительного голодания или проведения глюкозотолерантного теста.

Обнаруженная глюкозурия не всегда является признаком клинической формы сахарного диабета. Глюкозурия может быть следствием почечного диабета, беременности, заболеваний почек (пиелонефрит, острый и хронический нефрит, нефроз), синдрома Фанкони.

Гликозилированный гемоглобин К методам, позволяющим выявить транзиторное увеличение глюкозы в крови, относится определение гликозилированных белков, период присутствия которых в организме колеблется от 2 до 12 недель. Связываясь с глюкозой, они как бы кумулируют (накапливают) ее, представляя собой своеобразное запоминающее устройство, хранящее информацию о содержании уровня глюкозы в крови. У больных сахарным диабетом при постоянной гипергликемии и с нарушенной толерантностью к глюкозе (при транзиторной гипергликемии) увеличивается процесс включения глюкозы в молекулу гемоглобина, что сопровождается увеличением фракции гликозилированного гемоглобина. У больных сахарным диабетом содержание гликозилированного гемоглобина в крови превышает 6–8 % – величину, характерную для здоровых лиц. Для определения гликозилированного гемоглобина используют методы колоночной хроматографии или калориметрии.

Определение C-пептида

Его уровень в сыворотке крови позволяет оценить функциональное состояние β -клеточного аппарата поджелудочной железы. Определяют C-пептид при помощи радиоиммунологических тест-наборов.

У больных сахарным диабетом I типа уровень C-пептида понижен, при сахарном диабете II типа нормален или повышен, а у больных инсулиномой – повышен. По уровню C-пептида можно судить об эндогенной секреции инсулина, в том числе и на фоне инсулинотерапии.

Определение иммунореактивного инсулина(ИРИ)

Исследование иммунореактивного инсулина позволяет судить о

секреции эндогенного инсулина только у больных, не получающих препаратов инсулина и не получавших их ранее, поскольку к экзогенному инсулину образуются антитела, искажающие результат определения ИРИ.

I тип сахарного диабета характеризуется пониженным, а II тип – нормальным или повышенным базальным уровнем инсулина.

5. Лечение сахарного диабета как способ восстановления нарушенного баланса инсулина

Впервые выявленный сахарный диабет, как правило, требует госпитализации больного для детального обследования и выбора метода лечения.

Методы лечения сахарного диабета

1. Диета, основанная на принципе физиологичности по составу белков, жиров и углеводов с исключением рафинированных легкоусвояемых углеводов.

2. Сахаропонижающая терапия:

- 1) инсулин (короткого действия и пролонгированный);
- 2) таблетированные сахаропонижающие средства;
- 3) сочетание инсулина и таблетированных препаратов;
- 4) сочетание сахаропонижающих препаратов и фитотерапии.

3. Адекватные физические упражнения.

Цели лечения:

- 1) нормализация массы тела;
- 2) достижение клинико-метаболической компенсации;
- 3) предупреждение осложнений;
- 4) сохранение трудоспособности.

Диета при сахарном диабете

Диетотерапия – это решающее условие для успешного лечения сахарного диабета независимо от этиологии, патогенеза и характера течения заболевания.

Основные требования, предъявляемые к диете для больных сахарным диабетом, следующие:

- 1) полноценный физиологический состав основных пищевых ингредиентов (белков, жиров и углеводов);
- 2) расчет суточной энергетической ценности пищи на физиологическую массу тела больного с учетом физических нагрузок;
- 3) исключение рафинированных легкоусвояемых углеводов;
- 4) ограничение продуктов, содержащих большое количество животных жиров, и увеличение содержания в рационе растительных жиров и липотропных продуктов;

- 5) достаточное содержание витаминов в суточном рационе;
- 6) ежедневное употребление грубоволокнистой пищи;
- 7) определенное время приема пищи в соответствии с эффектом действия сахаропонижающих препаратов.

Энергетическая ценность пищевого рациона больных диабетом складывается из расчета: углеводов – 50–60 %, жиров – 15–20 %, белка – 20–25 %, что существенно не отличается от физиологической диеты, тем самым соответствуя первому требованию, т. е. полноценному составу пищевых ингредиентов.

В качестве примера можно привести состав диеты на 2400 ккал (10 000 кДж). При нормальной массе тела (рост в см – 100) общая энергетическая ценность пищи должна составлять:

- 1) в состоянии покоя – 20 ккал/кг;
- 2) при легкой физической нагрузке – 30 ккал/кг;
- 3) при физической работе средней тяжести – 40 ккал/кг;
- 4) при тяжелом физическом труде – 45 ккал/кг.

Исходя из указанной потребности можно рассчитать индивидуальную ценность диеты. Например: больному ростом 180 см и весом 81 кг (нормальная масса тела 80 кг), не занятому физической работой, следует назначить 2400 ккал (10 000 кДж) (из расчета 30 ккал – 125 кДж). При нагрузке средней тяжести – 3200 ккал (13 360 кДж) (из расчета 40 ккал – 167 кДж и т. д.

При несоответствии массы тела больного физиологическим величинам необходима коррекция диеты. Для больных с ожирением II–III стадий рекомендуется снизить калорийность, рассчитанную на идеальную массу, на 20–30 %. У больных с дефицитом веса необходимо увеличить суточную калорийность рациона на 10–15 %.

В процессе метаболизма из 50 % введенного с пищей белка образуются углеводы – этот процесс называется *глюконеогенез*, поэтому сахарную ценность пищи составляют полное количество углеводов плюс 50 % белка, введенных в составе суточного пищевого рациона (в граммах).

В суточном рационе больного сахарным диабетом должно содержаться от 20 до 25 % белка. Потребность в белке здорового человека и больного сахарным диабетом в среднем составляет 1–1,5 г на 1 кг массы тела. Белки можно разделить на 2 группы: «полноценные» (содержащие незаменимые аминокислоты (это животные белки)) и «неполноценные» (не содержащие незаменимых аминокислот (это белки растительной пищи)). Белки – пластический материал, поэтому их дефицит снижает сопротивляемость организма, приводит к изменениям синтеза гормонов,

ферментов и к другим нарушениям. Чувствительны к нехватке белка костная ткань и система кроветворения.

Рекомендуется дневную потребность в белках обеспечивать продуктами, содержащими белки животного и растительного происхождения, в соотношении 2:1. Следует помнить, что 50 % поступившего в организм белка метаболизируется в углеводы, в связи с чем больным, склонным к ночным гипогликемическим реакциям, целесообразно рекомендовать ужин с достаточным содержанием белка.

50–60 % калорийности суточного рациона составляют углеводы. Потребность организма в углеводах лучше обеспечивать за счет включения в диету продуктов, содержащих медленно всасывающиеся углеводы (черный хлеб, гречневая, перловая, овсяная каши, овощи).

Следует иметь в виду, что 1/3-1/4 суточной потребности в углеводах должны покрываться овощами и фруктами – носителями витаминов (особенно – С и А), микроэлементов и пищевой клетчатки. В последнее десятилетие выявлена большая эффективность добавления ее (грубоволокнистые углеводы, плантекс) к рациону больных. Она содержится в продуктах растительного происхождения. В состав клетчатки входят структурированные и неструктурированные полисахариды, а также лигнин. К первым из них относятся гемицеллюлоза, пектин, а ко вторым – гумми и слизи. Добавление к пище растительных продуктов (20–40 г клетчатки в сутки) способствует понижению базальной и стимулированной приемом пищи гипергликемии и уменьшению содержания холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Их ценность заключается еще и в том, что они обеспечивают адсорбирование и вывод из организма желчных кислот и легкоусвояемых углеводов, нормализуют функцию кишечника, способствуют нормализации флоры кишечника, повышают чувствительность периферических тканей к инсулину, повышают синтез витаминов группы В.

В настоящее время в лечебных целях стали применять отруби, а также отдельные компоненты пищевой клетчатки в виде гуарема в гранулах, а также акарбозу в таблетках, подавляющую расщепление углеводов в кишечнике.

Большое количество плантекса содержится в пшеничных и ржаных отрубях, хлебе грубого помола, необдирных крупах, овощах, ягодах, орехах.

Рассмотрим содержание грубоволокнистой клетчатки в пищевых продуктах.

100 г продуктов содержит клетчатки в граммах:

- 1) малина – 5,0;
- 2) земляника – 4,0.
- 3) необдирные крупы:
 - а) перловая крупа – 1,2;
 - б) пшеничная крупа – 1,2;
- 4) грибы – 3,5;
- 5) рябина – 3,0;
- 6) капуста (кольраби и краснокочанная) – 4,0;
- 7) капуста (цветная и белокочанная) – 1,3;
- 8) клюква – 2,0;
- 9) черника – 2,2;
- 10) смородина красная, черная – 2,5–2,7;
- 11) лук репчатый – 1,5;
- 12) петрушка, укроп – 3,2;
- 13) тыква – 1,2;
- 14) айва – 1,5;
- 15) огурцы – 0,7;
- 16) редис – 1,0;
- 17) щавель – 1,0;
- 18) ревень – 1,0;
- 19) бобовые – 1,1;
- 20) яблоки – 0,6;
- 21) орехи – 2,5;
- 22) отруби – 6,6.

Одним из необходимых условий диетотерапии больных сахарным диабетом является дробное введение углеводов на фоне лечения инсулином или сахаропонижающими препаратами. Количество приемов пищи – 5–6 раз в день, а распределение углеводов в течение дня (при 6-разовом питании) следующее: завтрак – 20 %, 2-й завтрак – 10 %, обед – 25 %, полдник – 10 %, ужин – 25 %, 2-й ужин – 10 %. При 5-разовом питании порция углеводов может быть увеличена на завтрак или обед. Необходимо помнить о том, что приемы углеводистой пищи должны производиться с учетом момента начала и максимального сахароснижающего действия применяемых препаратов инсулина. При лечении пероральными сахароснижающими препаратами, действующими более равномерно, количество приемов пищи можно сократить до 4 раз в день.

Из диеты больных желательно полностью исключить простые сахара или ограничить их количество. Использование в дневном рационе пищи до

50 г нерафинированного и рафинированного (тростникового) сахара существенно не влияет на среднесуточную гликемию и содержание липидов крови. При полном исключении из диеты легкоусвояемых углеводов к пище вместо сахара больным, страдающим сахарным диабетом, можно добавлять его заменители, обладающие сладким вкусом, но не требующие для усвоения инсулина. К этим углеводам относятся давно известные сорбит и ксилит, которые, кроме вкусового эффекта, оказывают желчегонное и послабляющее действие.

Сорбит и ксилит должны назначаться больным с учетом их энергетической ценности: 1 г сорбита = 3,4 ккал (15 кДж), 1 г ксилита = 4,0 ккал (17 кДж). Недостатком этих веществ является то, что они метаболизируются через сорбитоловый (полиоловый) шунт. Этот путь метаболизма углеводов лимитирован активностью сорбитдегидрогеназы, которая способствует образованию фруктозы из сорбита. При дефиците сорбитдегидрогеназы сорбит не окисляется во фруктозу, а накапливается в тканях и, являясь гидрофильным субстратом, ведет к набуханию тканей и прогрессированию нейропатий, микроангиопатий и развитию катаракты. Поэтому применение указанных заменителей сахара лимитировано 15 г/сутки. Определенные преимущества имеют новые заменители сахара – аспартам, цукли, свитли, нутрисвит, озомальтоза, которые лишены перечисленных недостатков и не имеют строгих ограничений в ежедневном употреблении. Также больным сахарным диабетом, особенно детям, рекомендована фруктоза до 30–40 г в день.

Жиры являются основным источником энергии в организме. Как и белки, они делятся на полноценные и неполноценные в зависимости от содержания незаменимых полиненасыщенных жирных кислот (линолевая, линоленовая, арахидоновая), которые почти не синтезируются в организме. Потребность в них может быть удовлетворена за счет экзогенных жиров. В рационе больных сахарным диабетом должны быть в достаточном количестве растительные масла. Растительные масла – полноценные жиры, так как они богаты полиненасыщенными жирными кислотами, потребность в которых составляет 4–7 г/сутки. Основным источником ненасыщенных жирных кислот и фосфатидов (лецитин) являются нерафинированные растительные масла: подсолнечное, кукурузное, оливковое. Рекомендуется 50 % потребности организма в жирах обеспечивать за счет жиров растительного происхождения.

Фосфатиды обладают липотропным действием, способствуют накоплению белка в организме. Жиры относятся к высококалорийным продуктам, медленно утилизируются, создают длительное чувство

насыщения. Они необходимы как носители жирорастворимых витаминов А, D, К, Е. Потребность в жире у взрослого человека – 1 г на 1 г белка. В пожилом возрасте норма жира снижается до 0,75-0,8 г на 1 г белка. При этом уменьшение рациона осуществляется за счет насыщенных жирных кислот. Ненасыщенные жирные кислоты должны составлять в этом возрасте примерно 30–40 %, у детей и молодых лиц – 15 % от суточного рациона жира. Чрезмерное его употребление приводит к ожирению, декомпенсации сахарного диабета, жировой дистрофии печени, кетоацидозу, развитию атеросклероза, желчно-каменной болезни и другим нарушениям. Сокращение жиров в рационе – к гиповитаминозу, энергетическим и другим метаболическим нарушениям, ослаблению иммунобиологических процессов.

При назначении диеты следует учитывать суточную потребность в витаминах. Физиологическая диета обычно содержит достаточное их количество. Однако, учитывая повышенную потребность в витаминах при сахарном диабете и, как правило, нарушение всасываемости их в кишечнике, необходимо обогащать ими диету больных. Одновременно они нуждаются в получении витаминов в виде препаратов, так как только за счет пищевых продуктов невозможно устранить их дефицит в организме. Больным сахарным диабетом показаны напитки, отвары и настои из плодов шиповника, черники, черной смородины, черной и красной рябины, ежевики, лимона. Много витаминов содержат также фрукты и овощи и их соки.

Какие соки рекомендуются больным сахарным диабетом? Полезнее всего свежие соки, но можно пользоваться соками, сохраняемыми в холодильнике (не более 2 суток).

Если сок достаточно сладкий (абрикосовый, вишневый, малиновый, яблочный, апельсиновый, земляничный, клубничный), рациональнее такие соки пить, разбавив их настоями или отварами лекарственных трав, рекомендуемых для снижения уровня сахара в крови.

Черничный – по 1/2 стакана 2 раза в день.

Вишневый – по 1/3 стакана в день.

Томатный – по 1 стакану 2 раза в день.

Клюквенный – по 1/3 стакана 2–3 раза в день.

Брусничный – по 1/3 стакана 2 раза в день.

Земляничный – по 1/4 стакана 2 раза в день.

Клубничный – по 1/4 стакана 2 раза в день.

Облепиховый – по 1/2 стакана 2 раза в день.

Абрикосовый – по 1/4 стакана в день.

Апельсиновый – по 1/4 стакана 2 раза в день.

Яблочный – по 1/2 стакана в день.

Морковный – по 1/4 стакана 2 раза в день.

Айвовый – по 1/4 стакана 2 раза в день.

Тыквенный – по 1/2 стакана 2 раза в день.

Малиновый – по 1/4 стакана 2 раза в день.

Крыжовниковый – по 1/2 стакана 2 раза в день.

Ревеневый – по 1/3 стакана в день.

Лимонный – по 1/4 стакана 2 раза в день.

Особенно полезен березовый сок – естественная целебная жидкость, в которой много веществ, незаменимых в процессах обмена: ферменты, коферменты, микроэлементы, органические кислоты, растительные гормоны.

Сахаристость березового сока низкая – 2–5 %, из сахаров преобладает фруктоза, для усвоения которой клетками организма не нужен инсулин.

В березовом соке более 20 микроэлементов: калий, магний, медь, фосфор, кальций, натрий, кобальт, цинк, висмут, алюминий, никель, железо и др.

При промышленном производстве березового сока для консервации используют сахар, и потому такой сок для больного сахарным диабетом не пригоден.

Натуральный березовый сок, свежесжатый и смешанный с сахароснижающими травяными препаратами, полезен при сахарном диабете, так как снижает сахар в крови благодаря большому количеству биологически активных веществ.

Вот несколько полезных рецептов березового сока для больных сахарным диабетом.

С настойкой элеутерококка колючего

На 3 л натурального березового сока добавьте 12 мл аптечной настойки элеутерококка, закройте крышкой и храните в холодильнике 1 неделю. Пейте по 1 стакану 2 раза в день.

С настойкой женьшеня На 3 л натурального березового сока добавьте 7,5 мл аптечной настойки женьшеня. Закройте крышкой, храните в холодильнике 1 неделю. Пейте по 1 стакану 2 раза в день.

С настойкой листьев черники К натуральному березовому соку добавьте настой листьев черники в соотношении 2:1, перемешайте, храните в холодильнике. Пейте по 1 стакану 3 раза в день перед едой.

С настоем листьев брусники К натуральному березовому соку добавьте настой листьев брусники в соотношении 2:1, перемешайте,

закройте крышкой, храните в холодильнике 4 дня, пейте по 1 стакану 3 раза в день до еды.

С настоем зверобоя К натуральному березовому соку добавьте настой зверобоя 3:1, закройте крышкой и храните в холодильнике 4 дня. Принимайте по 1 стакану 3 раза в день перед едой.

С настоем листьев цикория К натуральному березовому соку добавьте настой листьев цикория в соотношении 2:1, закройте крышкой, храните в холодильнике 4 дня. Принимайте по 1 стакану 3 раза в день перед едой.

С настоем ягод шиповника К натуральному березовому соку добавьте настой ягод шиповника в соотношении 1:1, закройте крышкой, храните в холодильнике 4 дня. Пейте по 1 стакану 3 раза в день после еды.

С отваром стручков фасоли К натуральному березовому соку добавьте отвар стручков фасоли в соотношении 2:5, закройте крышкой, храните в холодильнике не более 4 дней, пейте по 1 стакану 3 раза в день перед едой.

С отваром корней цикория К натуральному березовому соку добавьте отвар корней цикория в соотношении 3:1, закройте крышкой, храните в холодильнике 4 дня, пейте по 1 стакану 3 раза в день перед едой.

С отваром корней девясила

К натуральному березовому соку добавьте отвар корней девясила в соотношении 3:1, закройте крышкой, храните в холодильнике 4 дня. Принимайте по 1 стакану 3 раза в день перед едой.

В качестве десерта больным сахарным диабетом можно предложить молочные и кефирные коктейли с овощами и фруктами, травяные чаи, травяной кофе, а также повидло из лопуха, барбарис, протертый с ксилитом, цукаты из корней аира, бруснику натуральную, пюре из ягод бузины черной с ксилитом, напиток из душицы с изюмом и яблоками, желе из калины на ксилите, рябину в собственном соку.

Липотропным действием, кроме жиров, обладают также творог, овсяная крупа, соя, морская рыба. Эти продукты необходимо включать в рацион больных диабетом.

Соя – ценный и полезный продукт в рационе больных сахарным диабетом. Соя – бобовая культура, которая известна еще с древних времен, и таких, как соя, полезных растений на земле насчитывается немного. Соя содержит каротин, витамины В1, В2, С. Она богата минеральными элементами, среди которых калий, кальций, фосфор, магний, натрий, сера, железо, цинк, медь, марганец, алюминий, барий, бор, хром, стронций, кобальт. Она содержит почти все, что нужно для жизнедеятельности

человеческого организма, причем углеводов немного, что важно при диабете. Сою используют в виде зерен, а также перерабатывают. Сначала из цельных бобов сои получают соевое масло. При этом остается соевый шрот, обогащенный белком. Из него получают протеины и на их основе создают мясоподобные продукты (текстураты, концентраты и др.). Соевый белок по усвояемости не имеет себе равных. Употребление соевых продуктов оказывает многоплановое лечебное воздействие. Добавление соевой муки при выпечке хлеба повышает его питательность, такой хлеб долго не черствеет и не крошится.

Соевые бобы содержат вещества, помогающие выжить и остаться здоровым в неблагоприятных экологических условиях, какие мы имеем в настоящее время.

Наличие в сое таких микроэлементов, как хром, медь, цинк, которые принимают активное участие в выработке гормона инсулина поджелудочной железой, очень ценно для больных сахарным диабетом, у которых инсулин вырабатывается в недостаточном количестве или он неактивный и клетки организма не могут усвоить глюкозу, основной источник энергии.

Нехватка меди влечет за собой постоянные головные боли, плохое самочувствие, быструю утомляемость, нервные и психические расстройства, ослабление иммунитета. Употребление соевых продуктов устраняет это состояние дисгармонии.

Продукты на основе сои помогают организму избавиться от свободных радикалов (антиоксидантов). Они укрепляют нервную и иммунную системы, блокируют поглощение стронция-90, плутония, цезия-137, выводят токсические вещества из организма.

В сое находятся соединения, которые препятствуют росту клеток при раке молочной железы.

Так, заболеваемость раком груди у азиатских женщин, диета которых основана на сое, ниже, чем в Европе.

Ученые связывают употребление сои со снижением заболеваемости раком легкого, заболеваемости раком предстательной железы, раком толстой кишки, так как в сое найдено вещество генистеин, препятствующий росту злокачественных клеток.

Особенно полезно употреблять блюда из сои со свежими помидорами, а также с заготовками из помидоров, к примеру с кетчупом, что уменьшает риск появления опухолей благодаря очень сильному антиоксиданту – ликопену, содержащемуся в помидорах.

Сою называют «чудом», «продуктом XXI в.». Она содержит очень

высокий процент белка, целебное масло, мало углеводов и много биологически активных веществ.

Не забывайте о сое. Используйте в своем рационе соевые продукты. Употребляя сою, можно успешно бороться с заболеваниями: диабет приобретет доброкачественное течение без грозных осложнений, и жизнь человека будет полноценная и долгая.

Мука из сои может быть использована в качестве полноценной добавки к пшеничной муке при выпечке хлеба.

В сое содержится в достаточном количестве микроэлемент магний, который играет важную роль в действии гормонов, ферментов.

Он регулирует обмен веществ, рост, деление клеток. Недостаточное поступление магния может благоприятствовать развитию лейкемии, миокардита.

Магний содержится, кроме сои, еще в какао, лесных орехах, семенах растений, в зелени, муке грубого помола. Следите за качеством обмена магния. Симптомы недостатка магния: онемение конечностей («мурашки бегают»), подергивание век, аритмия, инфаркт, беспокойство, нервозность, страх, нетерпение, бессонница, усталость, головные боли.

Злоупотреблять соей не стоит, есть ее надо 1 раз в день, лучше в первой половине дня в количестве 100–200 г в приготовленных из нее блюдах. Бобы сои до варки нужно замочить на ночь в кипяченой воде, а затем варить 5–6 ч на малом огне.

Соевый белок содержит все 8 незаменимых аминокислот, но в нем низкое содержание серосодержащих аминокислот – метионина и цистеина. При добавлении метионина (творог) биологическая ценность соевого белка повышается.

Соевое масло содержит линоленовую кислоту, которая в организме не вырабатывается; она способна тормозить развитие злокачественных опухолей.

Соевый белок нормализует кровяное давление, очищает сосуды от холестерина, делает их эластичными.

Ученые доказали, что за 3 недели потребления соевых продуктов уровень холестерина снижается на 20 %.

В малых дозах холестерин вместе с жирами образует мембрану клетки, он выполняет важные функции в половых органах, надпочечниках. И он же при излишках образует бляшки на стенках сосудов, что ведет к их склерозированию, ухудшению кровоснабжения органов и тканей и, что особенно опасно, ухудшает кровоснабжение головного мозга.

Питание соевыми продуктами улучшает обмен веществ, состав

плазмы крови, стимулирует деятельность центральной нервной системы и полезно при недостатке в организме белка.

Соя восполняет недостаток нашего питания, обогащая минеральными солями.

Соевые продукты

Соевая мука не клейкая, ее можно использовать в выпечке хлеба до 20 %. Хлеб с соей богаче белками, микроэлементами, не черствеет, не крошится, питательный и вкусный.

Оладьи и блины на молоке из яиц и соевой муки вкусны и полезны.

Соевая мука используется при выпечке печенья, пряников, вафель, конфет, макаронных изделий в пищевой промышленности.

Соевое молоко из цельных зерен. Возьмите 1 стакан очищенных соевых бобов и залейте 5 стаканами воды, через 5 ч отожмите – и получите соевое молоко. Растворите 1 ч. л. соевой муки в 1 стакане воды – и получите стакан соевого молока.

Соевое масло близко по питательной ценности к подсолнечному и мало уступает сливочному маслу.

Ценно соевое масло высоким содержанием некоторых жирных кислот, высоким содержанием витамина Е. Используют его для заправки салатов, закусок, для приготовления мясных, овощных и рыбных блюд.

Оно полезно при заболеваниях почек, нервной системы, повышает иммунитет, улучшает обмен веществ.

Соевые текстуранты (гуляш, фарш, шницель) обладают большим содержанием белка и множеством других ценных элементов (неочищенные волокна; минералы: калий, фосфор, сера, кальций, магний, кремний, железо, натрий; углеводы: пентозаны, галактаны, крахмал).

Больным инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) полезно вместо традиционных источников животного белка (мясо, колбаса, творог, сыр) использовать белковые соевые продукты в количестве, соответствующем 17–20 г соевого белка, в основные приемы пищи.

Текстурированные продукты хорошо сочетаются с овощами, крупами, рыбой, мясом. Общее количество белка в суточном рационе больных сахарным диабетом при включении соевых белков следует контролировать.

Мисо – паста из соевых бобов и морской соли, в которую часто добавляют рис или ячмень. Содержащиеся в этом продукте бактерии вызывают его ферментацию. Мисо выдерживается в течение 18 месяцев, и его приготовление довольно сложное.

Мисо – полезная еда, так как способствует нормализации кишечной

микрофлоры.

Молочнокислые бактерии и ферменты, развивающиеся в процессе ферментации, способствуют пищеварению и повышают иммунитет, защищают от воздействий радиации.

Тепло разрушает живые микроорганизмы, поэтому мисо следует добавлять в еду перед подачей к столу.

Мисо – это источник витаминов группы В, железа, кальция.

В мисо содержится цибинолин, который обладает антиоксидантным свойством и способствует выведению из организма радиоактивных элементов.

Считают, что мисо относится к высшему классу лекарств, которые предупреждают болезнь и укрепляют организм за счет регулярного их употребления.

Мисо очень разнообразно. Его можно использовать как приправу, добавлять в приготовленный суп и др.

Миллионы японцев начинают свой день с чашки горячего супа, в который добавляют мисо. Поэтому японцы долго живут, редко болеют в сравнении с европейцами, которые употребляют мало сои, в том числе мисо.

Тофу получают из свернувшегося соевого молока.

Это вкусный мягкий сыр, нежирный и малокалорийный, содержащий 8 незаменимых аминокислот. В сочетании с зерновыми продуктами тофу незаменим в рационе диабетиков.

Тофу – скоропортящийся продукт, его лучше хранить при температуре 7 °С.

Он имеет нейтральный вкус, его хорошо употреблять с овощами, рисом.

Несколько кубиков тофу полезно опускать в суп. Тофу – хорошая добавка в соусы и приправы.

Твердый тофу натрите на терке и добавляйте к овощным салатам.

К мягкому тофу добавьте мясной фарш и сделайте котлеты обычным способом или фрикадельки.

Темпех готовят из вареных соевых бобов с помощью полезных бактерий. Под действием бактерий получают ферментированный продукт, похожий на мясо цыпленка. Он является источником витамина В, который участвует в процессах кроветворения и защищает от радиации. В нем содержатся фитаты, которые выводят из организма радиоактивные элементы.

Темпех можно употреблять в жареном виде, добавлять в суп или салат

из овощей.

Темпех содержит белки, клетчатку, витамины, микроэлементы.

Юба – густое соевое молоко.

Высушенная юба – хрупкая. Ее можно добавлять в супы.

Больные сахарным диабетом II типа, как правило, имеют избыточную массу тела, превышающую допустимую. Таким больным рекомендуют следующее соотношение белков, жиров и углеводов: 25 %, 25 %, 50 %, но жиры должны быть представлены преимущественно группой растительных. Суточная калорийность рациона при этом ограничивается 1400–1500 ккал. Им можно назначать на фоне низкокалорийной диеты 2–3 раза в неделю разгрузочные дни, когда калорийность продуктов должна составлять 300–800 ккал в сутки. В такие дни больные получают 50 % сахаропонижающих препаратов.

1. Творожно-кефирный день: творог жирный – 200 г, кефир – 400 г (690 ккал).

2. Мясной день: говядина отварная – 400 г, столько же сырой или отварной белокочанной капусты. Вместо нее (при плохой ее переносимости) можно назначить в виде гарнира салат, морковь, огурцы, помидоры, зеленый горошек, цветную капусту и др.

3. Яблочный день: 1,5 кг яблок (690 ккал).

4. Огуречный день: 2 кг огурцов и 3 г соли (300 ккал).

5. Смешанный овощной разгрузочный день: капуста, редис, салат, морковь, лук, огурцы, помидоры, петрушка, укроп и другое, в виде салата, всего до 2 кг; заправлять лимонным соком (450–500 ккал).

6. Овсяный день: 200 г овсяной крупы варят на воде и добавляют 25 г сливочного масла (880 ккал).

7. Фруктово-яичный день: 5 раз в день назначают по 1 яйцу и по 100 г яблок с чашкой кофе или отвара шиповника (без сахара) (750 ккал). Проводится при нормальной функции печени.

8. Кефирный день: 1,5 л кефира. Калорийность – 840 ккал.

Новым в диетотерапии больных с избыточной массой тела являются добавки к пище, уменьшающие всасывание углеводов. В качестве таких добавок могут быть использованы препараты, содержащие метилцеллюлозу или желатин, например редувак (Польша). Они имеют минимальную калорийность и вызывают чувство насыщения.

Большое значение для больных сахарным диабетом имеет режим питания. Распределение энергетической ценности пищи в течение дня примерно следующее: первый завтрак – 30 %, второй – 10 %, обед – 30 %, полдник – 10 %, ужин – 20 %. Для больных, получающих заместительную

терапию инсулином, время приема пищи должно строго соответствовать времени максимального действия инсулина. Поэтому им рекомендуется 6-разовое питание. Особое внимание при этом необходимо обращать на распределение продуктов, богатых углеводами, которые больной должен получать в периоды максимального действия препарата. Следует также учитывать количество хлебных единиц при каждом приеме пищи.

Таблица

1 хлебная единица (1ХЕ) содержит

Молоко, кефир, сливки любой жирности	1 стакан (250 мл)
Творожная масса	100 г
Сырники	50 г
Мороженое	1 стакан средний (85 г)
Хлеб, булки любые (кроме сдобных)	65 г
Крупа любая:	
1) сырая;	(25 г)
2) вареная	1 ст. л. горкой (15—20 гр)
Вермишель, лапша, рожки	2 ст. л. горкой (50 гр)
Мука любая	1,5 ст. л. (15 г)
Сахар:	
1) песок;	1 ст. л. горкой (15 г)
2) кусковой	1 кусок
Панировочные сухари	2,5 куса (12 г)
Крахмал	1 ст. л. (15 г)
Сухари	1 кусок (15 г)
Крекеры	20 г
Тесто сырое:	
1) соленое;	(20 г)
2) дрожжевое	35 г
Блины	25 г
Оладьи	1 большой
Пельмени	1 средний
Пирожок с мясом	4 шт.
Картофель:	
1) жареный;	менее 1/2 шт.
2) сухой	1 ст. л. горкой
Котлета	1,5—2 ст. л. (40 г)
Кукуруза	25 г

Абрикос	1 средний
Ананас	160 г
Апельсин	3 средних
Арбуз	1 ломтик (90 г)
Банан	1 среднекрупный (170 г)
Вишня	400 г
Груша	1/2 крупной (90 г с кожурой)
Гранат	15 крупных (100 г)
Дыня «Колхозница»	1 маленькая (90 г)
Земляника, ежевика, черника	200 г
Малина, смородина, крыжовник	300 с кожурой
Брусника	1 чашка (140—160 г)
Клубника	100 г
Мандарины	10 средних (160 г)
Манго	3 мелких (170 г)
Персик	80 г
Сливы синие	120 г
Сливы красные	3—4 средние (100 г)
Хурма	2—3 средние (80 г)
Яблоко	1 среднее (80 г)
Сок грейпфрута	1/2 стакана (130 мл)
Сок апельсиновый	1/2 стакана (100 мл)

Продукты, которые рекомендованы для питания больных сахарным диабетом

Молочные продукты: обезжиренное молоко, обезжиренный кефир, обезжиренный творог, молочная сыворотка.

Овощи: баклажаны, брюква, горох, кабачки, капуста белокочанная, капуста цветная, картофель, лук, морковь, огурцы, пастернак, перец сладкий, петрушка корневая, помидоры, ревен, редис, репа, салат, свекла, сельдерей, соя, спаржа, топинамбур, тыква, фасоль, чеснок, шпинат.

Фрукты и ягоды: айва, барбарис, брусника, вишня, груши, земляника, кизил, клубника, клюква, крыжовник, малина, рябина (красная и черноплодная), смородина (черная, белая и красная), яблоки.

Мясо и птица: курица, кролик, телятина, баранина, нежирная свинина.

Рыба: предпочтение следует отдавать нежирной морской рыбе.

Хлеб: предпочтение следует отдавать ржаному хлебу и хлебу с отрубями, количество хлеба в рационе не должно превышать 150 г в день.

Крупы: полезнее гречневая и овсяная в количестве 50–60 г в день.

Жиры: сливочное и растительное масло в количестве 50–70 г в день в зависимости от расчетно-нормативной массы тела, из них 2/3 должны составлять растительные жиры.

Примерный суточный набор продуктов на 1652 ккал.

1-й завтрак:

- 1) хлеб ржаной – 25 г;
 - 2) молоко – 200 г;
 - 3) масло сливочное – 10 г;
 - 4) яблоко средней величины, или 1/2 апельсина, или 1 стакан малины.
- Итого: углеводов – 48 г, жиров – 16 г, белков – 8 г (376 ккал).

2-й завтрак:

- 1) хлеб ржаной – 25 г;
 - 2) колбаса нежирная – 25 г;
 - 3) сыр нежирный – 25 г;
 - 4) стакан чая без сахара или стакан отвара фруктов.
- Итого: углеводов – 24 г, жиров – 7 г, белков – 19 г (240 ккал).

Обед:

- 1) рис – 45 г;
 - 2) телятина – 50 г;
 - 3) капуста цветная или салат – 150 г;
 - 4) масло сливочное – 10 г или 1 ст. л. сметаны;
 - 5) яблоки или 1 груша;
 - 6) отвар шиповника или компот без сахара.
- Итого: углеводов – 72 г, жиров – 30 г, белков – 24 г (667 ккал).

Полдник:

- 1) хлеб ржаной – 25 г;
 - 2) творог нежирный – 50 г;
 - 3) сок морковный – 1/2 стакана.
- Итого: углеводов – 24 г, жиров – 2 г, белков – 13 г (170 ккал).

Какие продукты можно принимать без ограничения больным сахарным диабетом. Без ограничения можно принимать продукты, в 100 г которых содержится менее 5 г углеводов. К ним относятся: баклажаны, брусника, гранат, калина, ежевика, зелень, кабачки, капуста белокочанная, кизил, клюква, крыжовник, огурцы, помидоры, редис, рябина красная, рябина черноплодная, торон, тыква, яблоки несладкие.

Можно употреблять не более 200 г следующих овощей и фруктов:

груша, капуста цветная, картофель, клубника, малина, морковь, свекла, смородина, цитрусовые.

Не рекомендуется больному диабетом употреблять нижеперечисленные овощи и фрукты: абрикос, банан, виноград, дыня, инжир, персик, слива, хурма, черешня.

Больной сахарным диабетом должен знать, что диетическое питание – основа лечения. Составляя рацион питания, нужно обязательно посоветоваться с лечащим врачом. Важно разнообразить пищу.

Необходимо помнить, что энергетическая ценность пищи должна соответствовать энергозатратам. Не надо забывать, что сахар сгорает в работающей мышце, поэтому надо вести активный образ жизни, заниматься гимнастикой, самомассажем, ходить пешком, и чем больше, тем лучше.

Сахаропонижающая терапия

Сахаропонижающая терапия включает в себя применение:

- 1) инсулина;
- 2) таблетированных сахаропонижающих препаратов;
- 3) фитотерапии.

А. Инсулинотерапия. По продолжительности действия различают следующие группы инсулина:

1) инсулин короткого действия, который вводится подкожно, внутримышечно или внутривенно и действует в среднем 6–8 ч;

2) инсулин средней продолжительности действия – действует в среднем 14–18 ч и вводится подкожно или внутримышечно;

3) инсулин длительного действия (20–30 ч), который целесообразно назначать при стойкой ночной и утренней гипергликемии, так как максимум действия достигается через 12–16 ч;

4) инсулин смешанного действия является препаратом, содержащим 30 % инсулина средней продолжительности действия и 70 % инсулина длительного действия.

Начинать инсулинотерапию целесообразно с введения препаратов короткого действия. После достижения компенсации и подбора индивидуальной дозы больной может быть переведен на препараты короткого и пролонгированного действия.

Показания к назначению инсулина следующие:

- 1) сахарный диабет I типа;
- 2) сахарный диабет II типа при неэффективности диетотерапии и таблетированных сахаропонижающих средств, а также при следующих условиях: кетоацидоз, прекоматозные состояния, прогрессирующая потеря

массы тела;

- 3) беременность, лактация при любом типе сахарного диабета;
 - 4) выраженная полинейропатия с болевым синдромом;
 - 5) ангиопатия с развитием трофических язв или гангрены;
 - 6) инфекционные и другие острые заболевания;
 - 7) хирургические вмешательства, послеоперационный период;
- 8) поражение печени и почек с нарушением их функций.

Методики инсулинотерапии

1. Режим интенсивной терапии – многократные (6–8 раз) инъекции инсулина короткого действия при впервые выявленном сахарном диабете (подбор дозы), во время беременности, при кетоацидозе.

2. Внутривенное введение инсулина короткого действия при коматозных состояниях.

3. Базис-болюсный режим инсулинотерапии как метод повседневного лечения.

Расчет дозы

При впервые установленном диагнозе суточная потребность в инсулине определяется исходя из расчета 0,5 ЕД на 1 кг фактической массы тела. Подбор суточной дозы осуществляется в режиме интенсивной терапии.

При наиболее физиологическом базис-болюсном режиме лечения распределение дозы базисного инсулина (средней продолжительности) и инсулина для дополнительных инъекций перед едой (короткого действия) производится следующим образом. Если больному рекомендована доза инсулина 42 ЕД в сутки, одну треть (14 ЕД) составит инсулин пролонгированного действия. Остальная доза – 28 ЕД распределяется так: 10 ЕД – перед завтраком, 10–12 ЕД – перед обедом и 6–8 ЕД – перед ужином.

Инсулин пролонгированного действия следует вводить вечером одновременно с инъекцией короткого инсулина (препараты средней продолжительности) или утром (препараты длительного действия).

Применение в клинической практике аппарата «Искусственная поджелудочная железа» («Биостатор») позволило достаточно точно рассчитать потребность человеческого организма в инсулине. В среднем для поддержания нормального уровня глюкозы человеку требуется от 20 до 40 ЕД инсулина в сутки, поэтому, впервые назначая инсулинотерапию, целесообразно ориентироваться на эти дозы как на оптимальные в начальном периоде. В дальнейшем коррекция доз инсулина проводится по гликемическому профилю (по показателям уровня сахара в крови в течение

суток). Рекомендуемые колебания гликемии в течение суток – от 4,0 до 9,5 ммоль/л.

Генерация препаратов инсулина

I генерация – препараты инсулина свиного и говяжьего в произвольных соотношениях с содержанием неинсулиновых примесей до 20 %.

II генерация – препараты с содержанием примесей до 0,5 % (монопиковые).

III генерация – полностью очищенные от проинсулина, глюкагона, С-пептида, соматостатина, панкреатического полипептида (монокомпонентные).

IV генерация – инсулин человека, полученный генно– инженерным способом.

Рассмотрим коммерческие препараты инсулина.

Препараты инсулина короткого действия

Монопиковые

1. Моносуинсулин, 200 ЕД, 5 мл (Беларусь).

Формула состояния: нейтральный раствор свиного инсулина.

Время начала действия: через 15–30 мин.

Общая продолжительность действия: 4–6 ч.

Пик активности: 1,5–2,5 ч.

Кратность введения: до 6 раз в сутки.

2. Инсулрап, 400 ЕД, 10 мл (Сербия, «Плива»).

Формула состояния: нейтральный раствор бычьего инсулина.

Время начала действия: через 15–30 мин.

Общая продолжительность действия: 4–6 ч

Пик активности: 1,5–2,5 ч.

Кратность введения: до 6 раз в сутки.

3. Актрапид, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»).

Формула состояния: нейтральный раствор свиного инсулина.

Время начала действия: через 15–30 мин.

Общая продолжительность действия: 4–6 ч.

Пик активности: 1,5–2,5 ч.

Кратность введения: до 6 раз в сутки.

4. Инсулин-актрапид, 400 ЕД (Индия, «Торрент»).

Формула состояния: нейтральный раствор свиного инсулина.

Время начала действия: через 15–30 мин.

Общая продолжительность действия: 4–6 ч.

Пик активности: 1,5–2,5 ч.

Кратность введения: до 6 раз в сутки.

Монокомпонентные

5. Инсулин-регуляр Илетин I, II, 400 ЕД (США, «ЭлиЛилли»).

Формула состояния: нейтральный раствор свиного, бычьего инсулина.

Время начала действия: через 15–30 мин.

Общая продолжительность действия: 4–6 ч.

Пик активности: 1,5–2,5 ч.

Кратность введения: до 6 раз в сутки.

6. Инсулрап, 400 ЕД, 10 мл (Сербия, «Плива»).

Формула состояния: нейтральный раствор свиного инсулина.

Время начала действия: через 15–30 мин.

Общая продолжительность действия: 4–6 ч.

Пик активности: 1,5–2,5 ч.

Кратность введения: до 6 раз в сутки.

7. Актрапид МС, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»).

Формула состояния: нейтральный раствор свиного инсулина.

Время начала действия: через 15–30 мин.

Общая продолжительность действия: 4–6 ч.

Пик активности: 1,5–2,5 ч.

Кратность введения: до 6 раз в сутки.

8. Актрапид НМ, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»).

Формула состояния: нейтральный раствор человеческого инсулина.

Время начала действия: через 15–30 мин.

Общая продолжительность действия: 4–6 ч.

Пик активности: 1,5–2,5 ч.

Кратность введения: до 6 раз в сутки.

9. Инсулин-актрапид НМ, 400 ЕД, 10 мл (Индия, «Торрент»).

Формула состояния: нейтральный раствор человеческого инсулина.

Время начала действия: через 15–30 мин.

Общая продолжительность действия: 4–6 ч.

Пик активности: 1,5–2,5 ч.

Кратность введения: до 6 раз в сутки.

10. Хоморап Пенфил, 150 ЕД, 1,5 мл (Сербия, «Плива»).

Формула состояния: нейтральный раствор человеческого инсулина.

Время начала действия: через 15–30 мин.

Общая продолжительность действия: 4–6 ч.

Пик активности: 1,5–2,5 ч.

Кратность введения: до 6 раз в сутки.

Препараты инсулина средней продолжительности действия

Кристаллизованные

1. Инсулин Б, 400 ЕД, 10 мл (Германия, «Берлин-Хеми»).

Формула состояния: раствор чистого кристаллического инсулина с 0,2 мг/мл пролонгатора.

Время начала действия: через 1–1,5 ч.

Общая продолжительность действия: 10–12 ч.

Пик активности: 3–8 ч.

Кратность введения: 2 раза в день.

Монопиковые

2. Инсулин-семиленте, 400 ЕД, 10 мл (Индия, «Торрент»).

Формула состояния: нейтральная суспензия свиного инсулина.

Время начала действия: через 1–1,5 ч.

Общая продолжительность действия: 8–10 ч.

Пик активности: 2–6 ч.

Кратность введения: 2–3 раза в сутки.

3. Инсулин-семилонг, 200 ЕД, суспензия, 5 мл (Беларусь, «Белмедпрепараты»).

Формула состояния: нейтральная суспензия свиного инсулина.

Время начала действия: через 1–1,5 ч.

Общая продолжительность действия: 8–10 ч.

Пик активности: 2–3 ч.

Кратность введения: 2–3 раза в сутки.

4. Семиленте, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»).

Формула состояния: нейтральная суспензия свиного инсулина.

Время начала действия: через 1–1,5 ч.

Общая продолжительность действия: 8–10 ч.

Пик активности: 2–6 ч.

Кратность введения: 2–3 раза в сутки.

5. Инсулин-ленте, 400 ЕД, 10 мл (Индия, «Торрент»).

Формула состояния: суспензия аморфного (30 %) и кристаллического (70 %) бычьего инсулина.

Время начала действия: через 2 ч.

Общая продолжительность действия: 12–18 ч.

Пик активности: 6–12 ч.

Кратность введения: 2 раза в сутки.

6. Инсулин-лонг-суспензия, 200 ЕД, 5 мл (Беларусь, «Белмедпрепараты»).

Формула состояния: суспензия аморфного свиного (30 %) и кристаллического (70 %) бычьего инсулина.

Время начала действия: через 2 ч.

Общая продолжительность действия: 12–18 ч.

Пик активности: 6–12 ч.

Кратность введения: 2 раза в сутки.

7. Монотард, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»).

Формула состояния: суспензия аморфного свиного (30 %) и кристаллического свиного (70 %) инсулина.

Время начала действия: через 2 ч.

Общая продолжительность действия: 12–18 ч.

Пик активности: 6–12 ч.

Кратность введения: 2 раза в сутки.

8. Инсулонг, 400 ЕД, 10 мл (Сербия, «Плива»).

Формула состояния: суспензия аморфного (30 %) и кристаллического (70 %) инсулина.

Время начала действия: через 2 ч.

Общая продолжительность действия: 12–18 ч.

Пик активности: 6–12 ч.

Кратность введения: 2 раза в сутки.

9. Ленте, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»)

Формула состояния: суспензия аморфного свиного (30 %) и кристаллического (70 %) бычьего инсулина.

Время начала действия: через 2 ч.

Общая продолжительность действия: 12–18 ч.

Пик активности: 6–12 ч. Кратность введения: 2 раза в сутки.

Монокомпонентные

10. Ленте МС, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»).

Формула состояния: суспензия аморфного свиного (30 %) и кристаллического (70 %) бычьего инсулина.

Время начала действия: через 2 ч.

Общая продолжительность действия: 12–18 ч.

Пик активности: 6–12 ч.

Кратность введения: 2 раза в сутки.

11. Инсулин-ленте, Илетин I, 400 ЕД, 10 мл (США, «ЭлиЛилли»).

Формула состояния: суспензия бычьего (свиного аморфного) (30 %) и кристаллического (70 %) инсулина.

Время начала действия: через 2 ч.

Общая продолжительность действия: 12–18 ч.

Пик активности: 6–12 ч.

Кратность введения: 2 раза в сутки.

12. Инсулин РН, Илетин I, 400 ЕД, 10 мл (США, «ЭлиЛилли»).
- Формула состояния: суспензия бычьего, свиного изофан-инсулина.
- Время начала действия: через 2 ч.
- Общая продолжительность действия: 12–18 ч.
- Пик активности: 6-12 ч.
- Кратность введения: 2 раза в сутки.
13. Монотард МС, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»).
- Формула состояния: суспензия аморфного свиного (30 %) и кристаллического (70 %) свиного инсулина.
- Время начала действия: через 2 ч.
- Общая продолжительность действия: 12–18 ч.
- Пик активности: 6-12 ч.
- Кратность введения: 2 раза в сутки.
- Монотард МН, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»).
- Формула состояния: суспензия аморфного (30 %) и кристаллического (70 %) человеческого инсулина.
- Время начала действия: через 2 ч.
- Общая продолжительность действия: 12–18 ч.
- Пик активности: 6-12 ч.
- Кратность введения: 2 раза в сутки.
15. Протафан МС, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»).
- Формула состояния: суспензия свиного изофан-инсулина.
- Время начала действия: через 2 ч.
- Общая продолжительность действия: 12–18 ч.
- Пик активности: 6-12 ч.
- Кратность введения: 2 раза в сутки.
16. Протафан НМ, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»).
- Формула состояния: суспензия человеческого изофан-инсулина.
- Время начала действия: через 2 ч. Общая продолжительность действия: 12–18 ч.
- Пик активности: 6-12 ч.
- Кратность введения: 2 раза в сутки.
17. Хомофан Пенфил, 150 ЕД, 1,5 мл (Сербия, «Плива»).
- Формула состояния: суспензия человеческого изофан-инсулина.
- Время начала действия: через 2 ч.
- Общая продолжительность действия: 12–18 ч.
- Пик активности: 6-12 ч.
- Кратность введения: 2 раза в сутки.
18. Хумулин РН, 400 ЕД, 10 мл (США, «ЭлиЛилли»).

Формула состояния: суспензия человеческого изофан-инсулина.

Время начала действия: через 2 ч.

Общая продолжительность действия: 12–18 ч.

Пик активности: 6–12 ч.

Кратность введения: 2 раза в сутки.

Препараты инсулина продолжительного действия

Монопиковые

1. Инсулин-ультраленте («Ново»), 400 ЕД, 10 мл (Индия, «Торрент»).

Формула состояния: суспензия кристаллического бычьего инсулина.

Время начала действия: через 4–6 ч.

Общая продолжительность действия: 20–26 ч.

Пик активности: 10–18 ч.

Кратность введения: 1–2 раза в сутки.

2. Инсулин-ультралонг, 200 ЕД, 5 мл (Беларусь, «Белмедпрепараты»).

Формула состояния: суспензия кристаллического бычьего инсулина.

Время начала действия: через 4–6 ч.

Общая продолжительность действия: 20–26 ч.

Пик активности: 10–18 ч.

Кратность введения: 1–2 раза в сутки.

3. Ультраленте, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»).

Формула состояния: суспензия кристаллического бычьего инсулина.

Время начала действия: через 4–6 ч.

Общая продолжительность действия: 20–26 ч.

Пик активности: 10–18 ч.

Кратность введения: 1–2 раза в сутки.

Монокомпонентные

4. Ультратард НМ, 400 ЕД, 10 мл (Дания, «Ново»).

Формула состояния: суспензия кристаллического человеческого инсулина.

Время начала действия: через 4–6 ч.

Общая продолжительность действия: 20–26 ч.

Пик активности: 10–18 ч.

Кратность введения: 1–2 раза в сутки.

Хумулин-ультралонг, 400 ЕД, 10 мл (США, «ЭлиЛилли»).

Формула состояния: суспензия кристаллического человеческого инсулина.

Время начала действия: через 4–6 ч.

Общая продолжительность действия: 20–26 ч.

Пик активности: 10–18 ч.

Кратность введения: 1–2 раза в сутки.

Осложнения инсулинотерапии

Гипогликемия. Клинические проявления гипогликемии обусловлены нарушением функций центральной и вегетативной нервной системы. В развитии гипогликемической комы можно выделить следующие стадии:

– I стадия – корковая – характеризуется чувством резкого голода, раздражительностью;

– II стадия – нарушение подкорковых структур с вовлечением в процесс области гипоталамуса – характеризуется выраженными вегетативными реакциями, т. е. потливостью, сердцебиением, дрожанием рук, головной болью, покраснением лица, неукротимым голодом, но сознание в этой стадии не нарушено;

– III стадия – нарушение подкорковых структур с изменением сознания, в течение этого процесса развивается либо депрессия, либо агрессивность, больные могут совершать немотивированные поступки, иногда присоединяются бред, галлюцинации;

– IV стадия – поражение верхних отделов продолговатого мозга – характеризуется повышенным тонусом мышц с развитием судорожного синдрома и потерей сознания;

– V стадия – поражение нижних отделов продолговатого мозга – характеризуется глубокой комой, понижением артериального давления – гипотонией, тахикардией, могут вовлекаться в процесс дыхательный и сосудодвигательный центры, и тогда наступает смерть.

Гипогликемическая кома развивается очень быстро, и все стадии процесса могут пройти за несколько минут. Резкое снижение уровня глюкозы крови сопровождается секрецией глюкагона и катехоламинов, что способствует распаду гликогена и компенсаторному повышению уровня сахара крови (постгликемическая гипергликемия). Данная особенность может вызвать затруднения при определении характера коматозного состояния.

Лечение гипогликемического синдрома зависит от стадии процесса. Так, в I и II стадиях достаточно принять углеводистую пищу (мед, сахар, варенье). Если больной находится в бессознательном состоянии или неадекватен при общении, необходимо внутривенно струйно ввести 40 %-ный раствор глюкозы в дозе 60–80 мл. Если больной не пришел в сознание, целесообразно назначение капельно внутривенно 5-10 %-ного раствора глюкозы, а также малыми дозами – 4–6 ЕД инсулина (инсулин добавляется для улучшения утилизации глюкозы клетками центральной нервной системы), кокарбоксилазы, аскорбиновой кислоты. Для предупреждения

отека мозга целесообразно назначение осмотических диуретиков.

При отсутствии эффекта показаны глюкокортикоиды – гидрокортизон в 5-10 %-ного растворе глюкозы и адреналин (1,0 мл 0,1 %-ного раствора), который способствует мобилизации гликогена печени.

В последние годы для борьбы с гипогликемией применяется гормон глюкагон, который вводится внутримышечно (10 %-ный раствор 1,0–2,0 мл) и обладает быстрым эффектом.

Все больные, получающие инсулин, должны быть осведомлены о признаках гипогликемических состояний, знать их причины, меры по предупреждению и оказанию самопомощи.

Инсулинорезистентность. Это состояние, характеризующееся возрастанием дозы инсулина в результате ослабления его сахаропонижающего действия в ответ на необходимые физиологические потребности организма.

Различают легкую инсулинорезистентность, когда доза инсулина составляет 80-120 ЕД в сутки; среднюю – доза инсулина – до 200 ЕД в сутки и тяжелую – потребность в инсулине более 200 ЕД в сутки. Инсулинорезистентность может быть относительной и абсолютной. Под относительной инсулинорезистентностью понимают увеличение потребности в инсулине, связанное с неадекватной инсулинотерапией и режимом питания. Как правило, доза инсулина не превышает 100 ЕД в сутки. Абсолютная инсулинорезистентность обусловлена повышенной продукцией антител к инсулину, отсутствием или снижением чувствительности рецепторов клеток инсулинзависимых тканей к действию инсулина. К развитию инсулинорезистентности предрасполагают заболевания печени, аллергические реакции, интоксикации, избыточная масса тела, применение недостаточно очищенных препаратов инсулина.

Одним из условий профилактики инсулинорезистентности является исключение пищевых аллергенов, соблюдение режима питания и режима двигательной активности. Известно, что физическая нагрузка способствует повышению чувствительности к инсулину. Для лечения инсулинорезистентности необходим перевод больного на режим интенсивной инсулинотерапии монокомпонентными препаратами короткого действия или человеческим инсулином. Гемосорбция, перитонеальный диализ, введение малых доз глюкокортикоидов вместе с инсулином также применяются для устранения инсулинорезистентности. Есть данные об эффекте от назначения иммуномодуляторов.

Следует помнить, что лечение инсулинорезистентности – это длительный процесс, требующий упорства и терпения для достижения

желаемого эффекта и избавления больного от больших нефизиологических доз инсулина.

Липодистрофии. Относительно частым осложнением инсулинотерапии являются липодистрофии. Проявляются липодистрофии атрофией подкожно-жировой клетчатки в местах инъекций инсулина. Существенное значение в возникновении и развитии липодистрофий придается длительной травматизации тканей и разветвлений периферических нервов механическими, термическими и физико-химическими раздражениями от инъекций. Нельзя исключить в генезе липодистрофии развитие местной аллергической реакции на инсулин.

Для профилактики липодистрофий больные должны соблюдать следующие правила введения инсулина:

1) чередовать места инъекций ежедневно, согласно схеме, по дням недели. Менять области введения инсулина не реже 1 раза в 1–2 месяца;

2) вводить инсулин с температурой не ниже комнатной, оптимальная температура инсулина должна быть близка температуре тела; ни в коем случае не вводить инсулин сразу после изъятия из холодильника;

3) после обработки кожи спиртом надо дать спирту испариться с поверхности кожи, так как попадание спирта под кожу способствует прогрессированию липодистрофий;

4) после инъекций необходимо слегка помассировать место введения инсулина. Если липодистрофия уже развилась, начинать борьбу с ней следует с изменения вида инсулина. Наиболее эффективными препаратами инсулина при этом являются монокомпонентные и человеческие, которые надо вводить на границе участков липодистрофий и здоровой ткани. С целью блокады источников раздражения и восстановления трофики местно применяют инсулино-новокаиновые смеси. При этом смешивают инсулин с 0,5 %-ным раствором новокаина и обкладывают места липодистрофий. При отсутствии эффекта в смесь можно добавить гидрокортизон, анаболические стероиды.

Аллергия к инсулину. Инсулин – это белковый препарат, введение которого может вызвать аллергическую реакцию, местную или общую. Аллергическая реакция может развиваться сразу после инъекций инсулина либо через одни или несколько суток от начала инсулинотерапии. Наиболее частой формой аллергических реакций на инсулин являются кожные местные проявления, реже развивается поражение в виде крапивницы и еще реже – анафилактический шок.

Местная аллергическая реакция проявляется эритематозной и горячей папулой, сопровождающейся кожным зудом. Генерализованная форма

характеризуется крапивницей, выраженным кожным зудом, диспептическими явлениями, подъемом температуры тела, ознобом, ангионевротическими отеками, эрозивными повреждениями слизистых оболочек. Крайне тяжелое проявление аллергии на инсулин – анафилактический шок с развитием коллапса и нарушением функций дыхания.

Профилактика аллергических реакций заключается в применении высокоочищенных препаратов инсулина. Первая мера при проявлении местной аллергии на инсулин – смена препарата инсулина. Предпочтение при этом следует отдавать менее иммуногенным препаратам, т. е. человеческому инсулину и монокомпонентному. Кроме того, назначаются противоаллергические (антигистаминные) средства (супрастин, пипольфен, димедрол, тавегил, фенкарол), препараты кальция, антисеротониновые (перитол). При общей аллергической реакции необходимо прибегать к назначению глюкокортикоидных препаратов, иммуномодуляторов, гемосорбции.

Новые способы введения инсулина

Повседневные инъекции инсулина на протяжении всей жизни сопровождаются рядом неудобств для больного. Кроме того, большая часть подкожно введенного инсулина действует, минуя печень, не обеспечивая физиологическую потребность этого органа в инсулине, которая составляет у здоровых людей около 50 % от общего количества выделившегося из поджелудочной железы гормона. В связи с этим в течение многих лет проводятся исследования с целью совершенствования инсулинотерапии. В Японии и на Украине апробирован ректальный метод введения инсулина, который оказался малоэффективным. В Японии, Италии и Франции применяли интраназальное (путем впрыскивания в нос) введение инсулина, что также не дало желаемого эффекта. В последние годы появились попытки введения инсулина через рот в липосомах, приготовленных из фосфолипидов, подвергнутых ультразвуковой обработке. Как полагают многие исследователи, наиболее перспективной лекарственной формой инсулина является его липосомальная форма, которая позволяет заменить инъекции на более физиологический, пероральный прием гормона. На степень гипогликемического эффекта липосомальной формы инсулина оказывает влияние химический состав липидов. Включение инсулина в липосомы способствует пролонгированию (более длительному действию) его эффекта.

Перспектива использования липосомальной формы инсулина в клинической практике остается открытой, пока не будет проведен

комплекс дополнительных исследований, необходимых для получения разрешения на клинические испытания препарата.

Таблетированные сахаропонижающие препараты используются с 50-х гг. XX столетия. В настоящее время применяются препараты сульфонилмочевины (сульфаниламидные препараты) и бигуаниды.

Сульфаниламидные сахаропонижающие препараты

Сульфаниламидные препараты (САП) представляют собой производные сульфонилмочевины. Механизм действия сульфаниламидных препаратов многогранен. Известно, что сульфаниламиды:

- 1) повышают чувствительность β -клеток к выделению инсулина при повышении уровня глюкозы крови;
- 2) активируют поглощение глюкозы клетками мышечной ткани и печени;
- 3) тормозят глюконеогенез;
- 4) тормозят липолиз;
- 5) ингибируют секрецию глюкагона;
- 6) повышают чувствительность к инсулину периферических тканей рецепторов.

В клинической диабетологии применяют 2 группы сульфаниламидных препаратов: препараты I и препараты II генерации, которые обладают выраженным сахароснижающим эффектом и дают меньше побочных реакций.

Сульфаниламидные препараты I генерации.

I группа – Д-860 (коммерческие препараты: орабет, расти нон, толбутамид, бутамид). Препараты выпускаются в таблетках по 0,25 и 0,5 г, максимальная терапевтическая доза – 2,0 г/сутки. Это самые слабые по сахароснижающему эффекту препараты из сульфаниламидов. Начало действия – через 2 ч, наибольший эффект – в первые 5–7 ч, длительность действия – до 12 ч.

Могут вызывать побочные реакции в виде диспептических расстройств, кожных высыпаний и других проявлений.

II группа – ВZ-55 (коммерческие препараты букарбан, карбутамид, оранил). Препараты выпускаются в таблетках по 0,5 г, максимальная терапевтическая доза – 1,5 г/сутки. Если при приеме 1,5 г препарата в сутки нет эффекта, дозу повышать нецелесообразно, так как сахаропонижающий эффект при этом возрастает незначительно, в большей степени проявляются побочные явления, к которым, кроме диспептических расстройств и кожных высыпаний, относится угнетение костномозгового кроветворения с развитием агранулоцитарной реакции.

Эти препараты оказывают бактериостатическое действие на кишечную флору.

III группа – Р-607 (коммерческие препараты хлорпропамид, диабенез, продиабан). Выпускаются по 0,1 и по 0,25 г. Перечисленные препараты обладают наиболее сильным сахара снижающим действием среди сульфаниламидных препаратов I генерации. Пик концентрации в крови – через 2–4 ч, длительность действия – 24–36 ч, выделяются почками в неизменном виде, обладают антидиуретическим эффектом. Максимальная доза – 0,5 г в сутки. Побочные эффекты те же, что и в группе ВZ-55.

IV группа – К-386 (коммерческие препараты цикламид, диаборал, орлигал). Выпускаются в таблетках по 0,25 и 0,5 г, максимальная суточная доза – 1,5 г.

V группа – Н-717 (коммерческие препараты редул, гликодиазон). Выпускаются в таблетках по 0,5 г, терапевтическая доза – 1,5 г/сутки.

Препараты II генерации оказывают достаточный сахароснижающий эффект при применении их в небольших дозах (от 5 до 15 мг).

К сахароснижающим препаратам II генерации относятся следующие группы.

I группа – глибенкламид, даонил, манинил, эуглюкон. Выпускаются в таблетках по 0,005 г и 0,001 г. Эффективная суточная доза – 0,015 г. Максимальное действие препарата наступает через 4 ч после приема, продолжительность – до 12 ч. Эффект от лечения следует учитывать через 5 суток от начала терапии.

II группа – глиборнурид, глютрил, выпускается по 0,0125 г. Суточная доза – 0,05 г. Длительность действия – менее 12 ч.

III группа – глипизид, минидиаб, выпускается по 0,005 г и 0,01 г, суточная доза – 0,01-0,04 г. Длительность действия – менее 12 ч.

В последние годы синтезированы сульфаниламидные препараты, отличающиеся от предыдущих способностью оказывать двойное фармакологическое действие – метаболическое (сахаропонижающее) и гемоваскулярное (ангиопротекторное). Препараты, обладающие подобным эффектом, получили широкое распространение. В нашей стране применяется преддиан, диамикрон, диабетон, они выпускаются в таблетках по 0,04-0,08 г, суточная доза – 0,16 г.

Перспективны в лечении диабета препараты, которые выводятся желудочно-кишечным трактом (глюренорм), – 30 мг в таблетке, суточная доза – 120 мг. Длительность действия – 12 ч. 95 % экскретируется через желудочно-кишечный тракт, 5 % – с мочой. Они могут быть применены у больных с нарушением функции печени и почек.

Препараты сульфонилмочевины являются основным после диеты и физических упражнений методом лечения инсулиннезависимого сахарного диабета у больных с нормальной и избыточной массой тела.

Противопоказано назначение сульфаниламидных препаратов:

- 1) при прекоматозных и коматозных состояниях;
- 2) при беременности и лактации;
- 3) в детском возрасте;
- 4) в предоперационной подготовке;
- 5) при выраженных нарушениях функции печени и почек;
- 6) при заболеваниях крови, сопровождающихся лейкопенией, тромбоцитопенией.

Осложнения при лечении сульфаниламидными препаратами могут проявляться не только в виде кожных аллергических реакций, но и в виде гипогликемических состояний (развиваются преимущественно после приема хлорпропамида или манинила). Могут наблюдаться и диспептические расстройства (саливация, тошнота, неприятные ощущения в эпигастральной области, потеря аппетита). Следует помнить, что сульфаниламидные препараты I генерации могут оказать влияние на кроветворение с последующим развитием лейкопении и тромбоцитопении, кроме того, они увеличивают концентрацию фибриногена крови.

У некоторых больных, страдающих инсулиннезависимым сахарным диабетом, наблюдается резистентность к сульфаниламидным препаратам. Первичная резистентность проявляется отсутствием эффекта от назначения САП в начале медикаментозной терапии. Во избежание первичной резистентности к САП рекомендуется строго проводить отбор для терапии пероральных сахаропонижающих средств. Заключение об отсутствии эффекта от терапии сульфаниламидными препаратами можно сделать не раньше чем после 5-7-дневного применения препарата.

Вторичная резистентность к САП развивается через 6-10 и более лет от начала лечения. Причинами этого состояния могут быть неадекватная доза препарата, стрессовые ситуации, инфекционные заболевания, а также истощение β -клеток вследствие длительной стимуляции.

Кроме САП, в качестве сахаропонижающих средств в некоторых случаях используются и бигуаниды, являющиеся производными гуанида.

По химическому строению бигуаниды делятся на 2 группы:

- 1) диметилбигуаниды (метформин, глюкофаж);
- 2) бутилбигуаниды (адебит, силубин, буформин).

Препараты бигуанидов выпускаются с длительностью действия 6–8 или 10–12 ч. Пролонгация достигается применением гранулированных

форм в виде капсул или многослойных таблеток, что замедляет всасывание препарата.

Основной механизм действия бигуанидов заключается в повышении утилизации глюкозы мышцами за счет активации анаэробного гликолиза. Кроме того, бигуаниды тормозят глюконеогенез, распад гликогена в печени, замедляют всасывание глюкозы в тонком кишечнике. Одновременно эти препараты обладают аноректическим (угнетают аппетит), липотропным действием и способствуют снижению уровня триглицеридов в сыворотке крови. Они активируют фибринолиз.

Особенности механизма действия бигуанидов свидетельствуют о целесообразности назначения этих препаратов больным диабетом II типа при наличии у них ожирения.

Побочные эффекты при лечении бигуанидами наблюдаются в виде диспепсических расстройств. Опасным осложнением является лактатацидоз вследствие накопления молочной кислоты из-за активации анаэробного гликолиза, в связи с чем назначение бигуанидов *противопоказано* при недостаточности сердца, состояниях, сопровождающихся хронической гипоксией; острых воспалительных заболеваниях, при поражении печени и почек.

Лицам пожилого возраста назначать бигуаниды следует чрезвычайно осторожно, в дозе не более 50 мг/сутки и под строгим контролем общего состояния. Из-за тяжелых расстройств, обусловленных лактат-ацидозом, бигуаниды применяются все реже.

Возможна комбинированная терапия сульфаниламидных препаратов с бигуанидами, что позволяет использовать минимальные дозы препаратов.

В. Фитотерапия при сахарном диабете. Многие растения могут служить одновременно и пищей, и лекарством. Часть растений, обладающих явным или менее заметным сахароснижающим действием, могут применяться лишь в качестве пищевых блюд, а некоторые из них, заготовленные впрок, могут использоваться для приготовления настоев, отваров, настоек. Замечено, что сборы из 2–3 растений действуют эффективнее, чем отдельно приготовленные травяные чаи.

Черника. Заготавливаются листья и ягоды. В своем составе имеют дубильные вещества, гликозимертилен, глюкозу, фруктозу, лимонную и яблочную кислоты, витамины РР, С, В, В, кальций, фосфор, железо, марганец. Лечебное свойство проявляется одинаково в свежих и сушеных ягодах. Обостряет зрение, снижает уровень глюкозы в крови, активный ангиопротектор (защищает сосуды).

Приготовление настоя: 60 г листьев, стеблей на 1 л воды кипятить 9-

10 мин, настаивать 5–6 ч, процедить. Принимать по 1/2 стакана 3–4 раза в день.

Брусника. В этой ягоде содержится бензойная кислота, благодаря чему брусника хорошо хранится, обладает антисептическим, желчегонным, сахаропонижающим действием. Настой из листьев готовят как в первом случае. Сушеные ягоды брусники залить 1 стаканом кипятка на 1–2 ч. Пить в течение дня. Свежие ягоды употреблять по 1 стакану в день.

Стручки фасоли. Заготавливают в августе. На 100 г стручков фасоли взять 1 л воды, кипятить до тех пор, пока не останется 500 мл жидкости, остудить, отцедить. Принимать отвар по 1/2 ст. л. 3–4 раза в день за 30 мин до еды в течение 1 месяца.

Листья грецкого ореха. Быстро высушивают на солнце. Для лечебного применения 60 г листьев кипятить в 1 л воды в течение 30 мин. Отвар принимать по 1/2 стакана 3 раза в день после еды. Можно при пародонтозах полоскать рот.

Сахароснижающий эффект дают и *перепонки грецкого ореха*. Для приготовления настоя 1 стаканом кипятка залить перепонки от 40 продолговатых грецких орехов и держать на водяной бане под крышкой на слабом огне в течение 1 ч. Отвар процедить, остудить и принимать по 1 ч. л. 3 раза в день.

Отвар овса – самое древнее из сахароснижающих средств. Собирают зерно с шелухой. 100 г зерен – на 3 стакана воды. Кипятить 1 ч, затем в течение 7–8 ч настаивать, охлаждать в теплом месте, накрыть тряпкой, полотенцем. Процедить. Принимать по 1/2 стакана 3–4 раза в день до еды.

Земляника, чай земляничный. 3 г листьев залить 400 г кипятка, закрыть, настоять. Выпить за день. Свежие ягоды: 3–4 ст. л. на 1 стакан воды; 2 ст. л. сухих ягод настоять как чай и пить (при атеросклерозе, заболеваниях желудка, печени, диабете).

Клевер пашенный. Используют в виде сухой травы. 3–4 ч. л. сухой травы настаивать в стакане крутого кипятка в течение 30 мин. Принимать по 1/4 стакана 3–4 раза в день.

Заманиха высокая. Корневища с корнями заготавливают в конце августа-октябре в период созревания плодов. При сахарном диабете принимать настойку заманихи по 30–40 капель 2–3 раза в день за 30 мин до еды. Детям старше 7 лет дают столько капель, сколько лет ребенку, 3 раза в день.

Женьшень обыкновенный. Корень дикого растения собирают в августе в период покраснения ягод, культивируемого – осенью, на 5-6-м году жизни. Женьшень регулирует углеводный обмен, снижает уровень сахара в

крови, усиливает синтез гликогена и поэтому эффективен при сахарном диабете. Допущены к применению 10 %-ная спиртовая настойка и порошок корня женьшеня. Их назначают внутрь до еды: настойку по 12–25 капель 3 раза в день, порошок по 2,5–3 г 3 раза в день. В течение первых 10 дней рекомендуется половинная разовая доза. Курс лечения – 30–40 дней, после чего следует сделать перерыв. Спиртовые растворы детям назначать нежелательно.

Сборы лекарственных растений , применяемые при сахарном диабете

Сбор № 1. Козлятник, шелуха фасоли, листья черники, корень одуванчика, листья молодой крапивы, по 25 г каждой травы. 1 ст. л. смеси на 1 стакан кипятка, заварить как чай, настоять в течение ночи, 1 стакан выпить за день.

Сбор № 2. Хвощ полевой – 1 часть, шелуха овса – 1 часть, семена льна – 1 часть, корень заманихи – 1/2 части. 1 ст. л. смеси на 1 стакан воды, кипятить 45 мин на слабом огне. Охладить. Принимать по 1 ст. л. 3 раза в день.

Сбор № 3. Набор трав под названием «Арфазетин» – 10,0 г, побеги черники – 2,0 г, корень аралии (заманихи) – 1,5 г; плоды шиповника – 2,0 г; трава хвоща – 1,0 г; трава зверобоя – 1,0 г, цветки ромашки – 1,0 г, створки плодов фасоли – 2,0 г. Один пакет сбора залить кипятком, настоять, принимать по 1/4 стакана 3 раза в день.

Сбор № 4. Листья черники, крапивы двудомной, травы галеги лекарственной, взятые в равных количествах, измельчить, смешать. 2 ст. л. измельченного сбора залить 2 стаканами кипятка, настаивать в термосе 1 ч. Принимать по 1/2 стакана 4 раза в день перед едой. Курс лечения при сахарном диабете – 1 месяц. После короткого перерыва лечение можно повторить.

Сбор № 5. Листья черники, травы галеги лекарственной, стручки фасоли, взятые поровну, измельчить, смешать. Взять 1 ст. л. сбора и залить в термосе 1 стаканом кипятка, настаивать 1 ч и принимать по 1/3 стакана 3 раза в день до еды при сахарном диабете.

Сбор № 6. Взять в равных количествах листья крапивы двудомной, листья черники, листья одуванчика, измельчить, смешать. 4 ст. л. сбора залить в термосе 4 стаканами кипятка, настаивать 1 ч. Принимать настой по 1 стакану 4 раза в день перед едой при сахарном диабете в течение 1 месяца.

Сбор № 7. Взять в равных количествах листья черники, брусники, зверобоя продырявленного, травы горца птичьего, измельчить, смешать.

Залить в термосе 2 ст. л. сбора 2 стаканами кипятка, настаивать 1 ч и принимать по 1/2 стакана 4 раза в день перед едой при сахарном диабете в течение 1 месяца.

Сбор № 8. Взять в равных количествах листья черники, траву хвоща полевого, горца птичьего и золототысячника, измельчить, смешать. 2 ст. л. сбора залить в термосе 2 стаканами кипятка, настаивать 1 ч, принимать по 1/2 стакана 4 раза в день перед едой при сахарном диабете в течение месяца.

Сбор № 9. Листья черники, шелковицы белой, одуванчика лекарственного и первоцвета лекарственного в равных количествах измельчить, смешать. 2 ст. л. сбора залить в термосе 2 стаканами кипятка, настаивать 1 ч. Принимать по 1/2 стакана 4 раза в день перед едой при сахарном диабете в течение месяца.

Сбор № 10. Листья череды, подорожника большого, одуванчика лекарственного и крапивы двудомной взять в равных количествах, измельчить, смешать. 2 ст. л. сбора залить в термосе 2 стаканами кипятка, настаивать 1 ч и принимать по 1/2 стакана 4 раза в день перед едой при сахарном диабете в течение месяца.

Сбор № 11. Листья черники, крапивы двудомной и цветки бузины взять поровну, измельчить, смешать. 2 ст. л. сбора залить в термосе 2 стаканами кипятка. Настаивать 1 ч, принимать по 1/2 стакана 4 раза в день перед едой при сахарном диабете в течение месяца.

Сбор № 12. Листья брусники, одуванчика лекарственного, цикория обыкновенного, крапивы двудомной измельчить, смешать. 2 ст. л. сбора залить 2 стаканами кипятка в термосе, настаивать 1 ч, принимать по 1 стакану 4 раза в день перед едой при сахарном диабете в течение месяца.

Сбор № 13. Листья цикория, корень лопуха, траву хвоща полевого и подорожника ланцетовидного в равных количествах измельчить, смешать. 2 ст. л. сбора залить 2 стаканами кипятка, кипятить 10 мин, настаивать 1 ч, принимать по 1/2 стакана 4 раза в день перед едой при сахарном диабете в течение месяца.

Сбор № 14. Плоды можжевельника, траву галеги лекарственной, листья черники и мяты перечной в равных количествах измельчить, смешать. 2 ст. л. сбора залить 2 стаканами кипятка, кипятить 10 мин, настаивать 1 ч, принимать по 1/2 стакана в день перед едой в течение месяца.

Сбор № 15. Цветки боярышника, листья черники и толокнянки обыкновенной в равных количествах измельчить, смешать. 2 ст. л. сбора залить в термосе 2 стаканами кипятка, настаивать 1 ч и принимать по 1/2

стакана 4 раза в день при сахарном диабете и нарушениях сердечно-сосудистой системы в течение месяца.

Сбор № 16. Плоды боярышника, листья черники, сушеницы болотной, пустырника обыкновенного в равных количествах измельчить, смешать. 2 ст. л. сбора залить 2 стаканами кипятка в термосе, настаивать 1 ч, принимать по 1/2 стакана 4 раза в день при сахарном диабете и гипертонической болезни.

Сбор № 17. Листья черники, ежевики сизой и земляники лесной, ягоды шиповника взять поровну, измельчить, смешать. 2 ст. л. сбора залить 2 стаканами кипятка в термосе, настаивать 1 ч, процедить и принимать по 1/2 стакана 4 раза в день перед едой при сахарном диабете в течение месяца.

Сбор № 18. Листья ореха грецкого, мяты перечной, травы горца птичьего и галеги лекарственной взять поровну, измельчить, смешать. 2 ст. л. смеси залить в термосе 2 стаканами кипятка, настаивать 1 ч и принимать по 1/2 стакана 4 раза в день перед едой в течение месяца при сахарном диабете.

Сбор № 19. Стручки фасоли и молотый овес (по 10 г) настаивать 12 ч в 2 стаканах воды, после этого кипятить 5 мин, настаивать и пить по 3/4 стакана после еды 4 раза в день.

Физическая активность при сахарном диабете

Физическая активность благотворно влияет на течение сахарного диабета.

Лечебная физкультура (ЛФК) является обязательным компонентом комплексной терапии диабета. Положительное влияние физической нагрузки основано на том, что мышечная работа осуществляется за счет использования энергии жиров и углеводов, при этом повышается усвоение глюкозы мышцами и за счет этого происходит снижение ее в крови. Таким образом, физическую нагрузку можно сравнить с дополнительной дозой инсулина.

Физическая активность увеличивает поток импульсов в центральную нервную систему, в результате этого улучшается настроение и самочувствие, улучшается кровообращение и происходит ослабление застойных явлений в ногах, органах таза, улучшается пищеварение.

Во время физических упражнений в работающих мышцах усиливаются метаболические процессы, направленные на восполнение расходуемой энергии. Наблюдается увеличение утилизации энергетических субстратов в виде мышечного гликогена, глюкозы и жирных кислот в зависимости от интенсивности и длительности физической нагрузки. Энергетические затраты при интенсивной, но

кратковременной физической деятельности, продолжающейся в течение нескольких минут, восполняются за счет мышечного гликогена. Более продолжительная (40–60 мин) и интенсивная физическая активность сопровождается увеличением примерно в 30–40 раз утилизации глюкозы. При еще более продолжительной мышечной нагрузке основным энергетическим субстратом становятся жирные кислоты, так как через 4 ч работы запасы гликогена в печени уменьшаются на 75 %.

Уровень глюкозы в крови при интенсивной работе мышц зависит от двух разнонаправленных процессов: скорости утилизации глюкозы мышцами и факторов, обеспечивающих поступление глюкозы в кровь. Основную роль в поддержании нормального уровня глюкозы в крови здоровых людей играют усиление глюконеогенеза, глюкогенолиза, активация симпатико-адреналовой системы и контринсулярных гормонов. Секреция инсулина при этом несколько снижается.

У больных сахарным диабетом реакция организма на физическую нагрузку может быть различной в зависимости от исходного уровня глюкозы, которая отражает степень компенсации сахарного диабета. Если сахар в крови не превышал 16,7 ммоль/л, то физические упражнения вызывают снижение гликемии, особенно у занимающихся регулярно, и уменьшение потребности в инсулине на 30–40 %.

Однако следует иметь в виду, что неполное восполнение энергетических затрат, т. е. недостаточный и несвоевременный прием углеводов с пищей перед физической нагрузкой при неизменной дозе инсулина может вызвать гипогликемическое состояние с последующей гипергликемией и кетоацидозом.

У больных с декомпенсированным сахарным диабетом, если исходный уровень глюкозы превышает 19,4 ммоль/л, физическая нагрузка вызывает активацию контринсулярных гормонов и усиление липолиза, поскольку основным энергетическим субстратом для работающих мышц (в условиях дефицита инсулина) становятся свободные жирные кислоты. Усиление липолиза способствует и кетогенезу, из-за чего у недостаточно компенсированных больных диабетом I типа при физической нагрузке нередко возникает кетоацидоз. Имеющиеся в литературе сведения о роли продолжительности и интенсивности физической активности в течение сахарного диабета свидетельствуют об увеличении толерантности к глюкозе за счет повышения чувствительности инсулинзависимых тканей к действию экзогенного или эндогенного инсулина, что, возможно, связано с увеличением или активацией инсулиновых рецепторов. Однако взаимозависимость между сахаропонижающим действием физической

нагрузки, обусловленным увеличением энергетических затрат организма, необходимой дозой инсулина и степенью адекватного восполнения энергии за счет пищевых углеводов не получила четкого количественного выражения. Это обстоятельство требует осторожного подхода к использованию физических нагрузок в лечении сахарного диабета, особенно I типа.

Лечебную дозированную физкультуру назначают в зависимости от возраста, тренированности, состояния сердечно-сосудистой системы, степени компенсации диабета, наличия осложнений.

Обычно в начале курса рекомендуются простые в координационном отношении движения, которые усложняются постепенно, по мере повышения моторных навыков больных. Обязательным компонентом процедуры являются упражнения с выраженным усилием и мышечным напряжением, а также игры как подвижные, так и малоподвижные. Широко используются упражнения с отягощающими предметами (гантели, медицинболлы), на снарядах (гимнастическая стенка, гимнастическая скамья), упражнения в метании и в сопротивлении. Продолжительность занятий в начале курса лечения – 15–20 мин, в конце – 25–30 мин.

Следует помнить, что при выраженной диабетической ангиопатии необходимо соблюдать тщательный режим лечебной физкультуры, так как в этом случае снижается толерантность к физическим нагрузкам.

У больных сахарным диабетом нередко наблюдаются ангиопатии нижних конечностей. Изменения сосудов ног, нарушение питания тканей приводят к трещинам кожи ступней, что облегчает проникновение и развитие инфекции. В тяжелых случаях декомпенсированного диабета это может приводить к развитию гангрены пальцев, ступни и их ампутации.

Чтобы избежать этих тяжелых осложнений, перед сном рекомендуется мыть ноги теплой водой с нейтральным мылом. Вытирать ноги следует мягким полотенцем, не растирая, а промокая их.

Носки и чулки нужно носить из натуральных тканей.

Обувь следует подбирать по размеру, чтобы она не сдавливала ногу и пальцы.

Комплекс гимнастических упражнений для ног

Сядьте прямо на край стула.

Упражнение 1. Сгибать и разгибать пальцы ног (10 раз).

Упражнение 2. Поднять носки, пятки остаются на полу. Опустить носки, снова поднять (10 раз).

Упражнение 3. Круговые движения носками, пятки остаются на полу (10 раз).

Упражнение 4. Круговые движения пятками, носки остаются на полу (10 раз).

Упражнение 5. Поднять колени. Выпрямить ногу. Вытянуть носок, опустить ногу на пол (попеременно правой и левой 10 раз).

Упражнение 6. Вытянуть ногу, касаясь пола. Поднять вытянутую ногу. Подтянуть носок на себя. Опустить ногу пяткой на пол. Выпрямить и поднять ногу, носком показать себе на нос.

Упражнение 7. Как и предыдущее упражнение, но двумя ногами одновременно. Поднять обе выпрямленные ноги, потянуть носки на себя.

Упражнение 8. Обе вытянутые ноги держать на весу. Сгибать и разгибать ноги в голеностопном суставе. Обе ноги поднять и выпрямить, движение стопами от себя и на себя.

Ежедневно больной должен выполнять посильный комплекс физических упражнений. Полезен самомассаж стоп, голеней, пяточного сухожилия, голеностопного сустава, бедра.

Больным в состоянии компенсации и субкомпенсации сахарного диабета без тяжелых осложнений назначаются, кроме лечебной:

1) утренняя гигиеническая гимнастика в течение 10 мин из 8-10 упражнений;

2) оздоровительная ходьба 2–3 км по ровной местности со скоростью 80 шагов в минуту. Ходить желательно в озелененных местах, наименее загрязненных выбросами автотранспорта. Дышать нужно ритмично. Через каждые 3–4 шага – вдох, через последующие 4–5 шагов – глубокий выдох, голову держать прямо, не сутулясь;

3) езда на велосипеде по ровной местности до 10 км со скоростью 10 км/ч;

4) плавание в медленном темпе 5–7 мин;

5) ходьба на лыжах в течение часа, если мороз не ниже 10 °С;

6) катание на коньках в медленном темпе с передышками;

7) если по силам больному, то он может заняться волейболом, теннисом, бадминтоном.

7. Критерии компенсации сахарного диабета

При инсулинзависимом сахарном диабете – диабете I типа:

1) отсутствие жалоб и сохранение работоспособности;

2) нормальные параметры физического развития;

3) отсутствие гипогликемических состояний и ацетона в моче;

4) гликемия натощак 5,0–5,5 ммоль/л, в течение дня – не выше 10,0 ммоль/л;

5) отсутствие глюкозы в моче;

- 6) содержание гликозилированного гемоглобина не более 7 %;
- 7) нормальные показатели липидов крови и протеинограммы;
- 8) нормальные показатели гуморального и клеточного иммунитета.

При инсулиннезависимом сахарном диабете – диабете II типа:

- 1) нормальная масса тела;
- 2) сохранение трудоспособности и хорошее самочувствие;
- 3) отсутствие гипогликемии;
- 4) гликемия натощак 4,5–5,0 ммоль/л, в течение дня – не выше 9,0 ммоль/л;
- 5) отсутствие глюкозы в моче;
- 6) содержание гликозилированного гемоглобина не более 6 %;
- 7) нормальные показатели обмена липидов.

8. Коматозные состояния, возникающие у больных сахарным диабетом, и их лечение

А. Кетоацидоз и кетоацидотическая кома. Диабетическая кетоацидотическая кома является одним из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета и возникает в результате нарастающей недостаточности инсулина. Развитие диабетического кетоацидоза более характерно для инсулинзависимого сахарного диабета. Однако важно помнить, что диабетический кетоацидоз может развиваться и у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом в условиях стрессовых ситуаций и интеркуррентных заболеваний, приводящих к декомпенсации сахарного диабета.

Состояние кетоацидоза может быть обусловлено:

- 1) недостаточным введением инсулина (неправильный расчет суточной дозы или неадекватное ее распределение в течение суток);
- 2) сменой препарата инсулина;
- 3) нарушением техники инъекции инсулина (введение в место липодистрофии, в воспалительный инфильтрат);
- 4) прекращением инсулинотерапии;
- 5) увеличением потребности в инсулине (в связи с интеркуррентными заболеваниями, беременностью, травмой, хирургическими вмешательствами);

6) нарушением диеты, особенно злоупотреблением жирной пищей. Кроме того, до настоящего времени наблюдаются случаи, когда диагноз сахарного диабета впервые устанавливается в состоянии кетоацидоза. Развитие диабетического кетоацидоза в соответствии с современными данными может быть представлено следующими стадиями.

Кетоацидоз I стадии

Первая стадия характеризуется нарастающей гипергликемией, являющейся результатом недостаточности инсулина. В то же время на фоне повышения уровня сахара в крови клетки испытывают энергетическое голодание, так как дефицит инсулина не дает возможности клеткам утилизировать глюкозу. Энергетическое голодание клеток организма приводит к активации образования эндогенной глюкозы за счет глюконеогенеза и распада гликогена. Однако утилизация глюкозы клетками и в этой ситуации не налаживается из-за дефицита инсулина, в результате чего еще больше нарастает гипергликемия. Гипергликемия полиурией (большим выделением мочи) и глюкозурией (глюкоза начинает выделяться с мочой при уровне сахара крови 10–11 ммоль/л).

Обязательным фактором патогенеза кетоацидоза является активация образования кетоновых тел. Дефицит инсулина и избыток контринсулярных гормонов (в первую очередь соматотропного, обладающего липолитическим действием) приводят к активации липолиза и увеличению содержания свободных жирных кислот (СЖК), являющихся кетогенным субстратом. Кроме того, синтез кетоновых тел происходит из кетогенных аминокислот (изолейцина, лейцина, валина), которые накапливаются в результате активации катаболизма белка в условиях дефицита инсулина. Накопление кетоновых тел ведет к истощению щелочных резервов крови и развитию метаболического ацидоза. В первой стадии кетоацидоза появляется умеренная ацетонурия, которая может быть непостоянной.

Клинические проявления Диабетический кетоацидоз, как правило, развивается медленно, в течение нескольких суток на фоне декомпенсации сахарного диабета. В стадии умеренного кетоацидоза отмечаются потеря работоспособности, мышечная слабость, исчезновение аппетита. Появляются головные боли, диспептические явления (тошнота, диарея). Нарастает полиурия и жажда (полидипсия). У больных появляется сухость кожных покровов, языка и слизистой оболочки полости рта, легкий запах ацетона изо рта, гипотония мышц, пульс частый, тоны сердца приглушены, могут быть аритмичны. Иногда отмечаются боли в животе и в правом подреберье из-за увеличенной печени.

Лечение

Больные сахарным диабетом с I стадией диабетического кетоацидоза должны быть госпитализированы в эндокринологическое отделение. Важным мероприятием в этой стадии является изменение диетического режима. Больному назначаются легкоусвояемые углеводы, фруктовые соки, мед. В состав пищевого рациона вводятся овсяные отвары, каши,

кисели. Общее количество углеводов увеличивается до 60–70 % (вместо 50 %) для подавления образования кетоновых тел. Коррекция гипергликемии проводится инсулином короткого действия (актрапид, илетин, рапитард) дробными дозами не реже 6 раз в сутки внутримышечно или подкожно. Расчет суточной дозы инсулина производится из 0,7 Ед/кг фактической массы тела. Для устранения ацидоза назначаются щелочные минеральные воды (боржоми), димефосфон, регидрон. Показаны также очистительные клизмы с 3 %-ным раствором гидрокарбоната натрия. Перечисленных мероприятий, как правило, бывает достаточно для выведения больных из состояния диабетического кетоацидоза I стадии. В случае выраженных признаков обезвоживания (дегидратации) назначают внутривенное введение жидкости.

Следует отметить, что ранняя диагностика и своевременное лечение способствуют предупреждению перехода начальной стадии кетоацидоза в прекоматозное состояние, опасное для жизни больного.

Прекоматозное состояние (кетоацидоз II стадии)

В развитии диабетического кетоацидоза II стадии к перечисленным ранее присоединяются следующие патогенетические механизмы: энергетическая недостаточность клеток в условиях дефицита инсулина сопровождается активацией распада белка, что приводит к нарушению азотистого баланса и способствует развитию азотемии. Продолжает увеличиваться продукция эндогенной глюкозы из гликогена, жира и белка, нарастает уровень глюкозы в крови и моче, а также нарастает и количество выделяемой мочи за сутки (полиурия). Сначала глюкозурия и гипергликемия приводят к обезвоживанию клетки (клеточной дегидратации), а затем и к общей дегидратации со снижением тканевого и почечного кровотока и дефицитом электролитов крови – Na, K, Cl.

Нарушение почечного кровотока способствует нарастанию кетоацидоза, так как почка прекращает продукцию гидрокарбонатного иона (HCO_3).

Раздражение дыхательного центра ионами водорода приводит к появлению характерного шумного и редкого дыхания. Кроме того, в результате активации липолиза в крови накапливаются свободные жирные кислоты, триглицериды, что увеличивает вязкость крови и способствует нарушению гемореологических свойств крови и ухудшению микроциркуляции.

Клинические проявления

Во II стадии диабетического кетоацидоза общее состояние больного резко ухудшается, быстро нарастают жажда и полиурия. Больной

испытывает прогрессирующую мышечную слабость и не может самостоятельно передвигаться, появляется заторможенность. К тошноте присоединяется упорная рвота, появляются и усиливаются боли в животе, часто возникают боли в сердце. У больных отмечаются резкая сухость кожи и слизистых оболочек, рubeоз лица или «диабетический румянец» (результат пареза капилляров). Язык сухой, малинового цвета или обложен бурым налетом, резкий запах ацетона изо рта. Тонус мышц понижен. Тонус глазных яблок тоже понижен. Дыхание становится редким, глубоким, шумным (дыхание Куссмауля). Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются следующие изменения: частый и малый пульс, тахикардия, тоны сердца глухие, может понижаться артериальное давление. Снижение калия в сыворотке крови (гипокалиемия) приводит к снижению моторики кишечника. В результате наступления атонии кишечника он перерастягивается содержимым, что ведет к появлению болевого синдрома. Кроме того, отмечается напряжение мышц передней брюшной стенки. Перечисленные изменения могут служить поводом для ошибочной диагностики синдрома «острого» живота. Следует учитывать, что диабетический кетоацидоз сопровождается лейкоцитозом (увеличением в крови уровня лейкоцитов). Поэтому картина «острого» живота, подтвержденная лабораторными показателями, кажется весьма убедительной. Результатом этого может быть неоправданное оперативное вмешательство на органы брюшной полости, которое ухудшает течение диабетического кетоацидоза.

В зависимости от преобладания в клинике кетоацидоза тех или иных симптомов различают следующие варианты прекоматозного состояния:

- 1) сердечно-сосудистая, или коллаптоидная, форма;
- 2) желудочно-кишечная (абдоминальная), или псевдоперитонеальная, форма;
- 3) почечная форма;
- 4) энцефалопатическая форма.

В клинике *сердечно-сосудистой формы* на первый план выступают явления сосудистого коллапса с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью (цианоз, тахикардия, инспираторная одышка, нарушение сердечного ритма по типу экстрасистолии или мерцательной аритмии). Перечисленные проявления имитируют картину острого инфаркта миокарда или тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

Абдоминальная форма характеризуется преобладанием в клинике диспептических явлений и болей в животе, а также напряжением мышц передней брюшной стенки, что имитирует картину «острого» живота.

Неукротимая рвота и выраженная диарея могут имитировать острый гастроэнтерит.

При *почечной форме* на первый план выступают дизурические явления с выраженным мочевым синдромом (протеинурия, гематурия, цилиндрурия, гипоизостенурия) при отсутствии выраженной глюкозурии и кетонурии, что может быть следствием снижения клубочковой фильтрации. Возможно развитие анурии и острой почечной недостаточности с нарастающей азотемией. Обычно подобное течение кетоацидоза наблюдается у больных с диабетической нефропатией.

Энцефалопатическая форма характеризуется клиникой, напоминающей острое нарушение мозгового кровообращения, что обусловлено недостаточным кровоснабжением мозга, интоксикацией, мелкоточечными кровоизлияниями.

Если в прекоматозном состоянии больному не оказывается соответствующая помощь, в течение 1–2 ч развивается кетоацидотическая кома (III стадия диабетического кетоацидоза).

Кетоацидотическая кома

Прогрессирующее обезвоживание организма приводит к ухудшению кровотока в почках и головном мозге. Прогрессирование кетоацидоза усугубляет гипоксию (кислородное голодание). Нарастает недостаточность натрия, хлоридов и особенно калия.

Кислородное голодание и дефицит калия во многом определяют течение коматозного состояния. Одним из факторов патогенеза гипоксии является интенсивное нарастание содержания гликозилированного гемоглобина (связанного с глюкозой и не переносящего кислород). Нарушение электролитного баланса сопровождается нарушением функции мышц (миопатией), и в том числе слабостью дыхательной мускулатуры, что приводит к присоединению компонента альвеолярной гипоксии. Прогрессирование этого состояния приводит к накоплению в тканях молочной кислоты.

Перечисленные факторы (гипокалиемия, гипоксия и увеличение содержания молочной кислоты) способствуют развитию на фоне кетоацидоза сердечно-сосудистой недостаточности, периферических тромбозов и тромбоэмболий.

Клинические проявления Для кетоацидотической комы характерна полная потеря сознания. Дыхание шумное, типа Куссмауля, резкий запах ацетона изо рта и в помещении, где находится больной. При осмотре кожа и слизистые оболочки сухие, цианотичные, черты лица заостренные. Тонус мышц и глазных яблок резко снижен, зрачки сужены. Отсутствуют

сухожильные, периостальные и кожные рефлексы. Пульс учащен, нитевидный, возможно нарушение ритма сердца. Выражена артериальная гипотензия. Язык сухой, обложен бурым налетом, живот слегка вздут, брюшная стенка может быть напряжена на фоне общей гипотонии мышц. При пальпации определяется плотная, увеличенная печень. Температура тела понижена (если у больного нет сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний). Мочеиспускание непроизвольное, может быть олиго- или анурия.

Лечение прекоматозного состояния и кетоацидотической комы

При развитии у больного сахарным диабетом прекоматозного состояния или комы необходима экстренная госпитализация в отделение реанимации, где немедленно начинается интенсивное лечение, которое включает следующие компоненты:

- 1) инсулинотерапия;
- 2) регидратация (восполнение дефицита жидкости);
- 3) коррекция электролитного баланса;
- 4) восстановление кислотно-щелочного состояния;
- 5) коррекция сердечно-сосудистых расстройств;
- 6) устранение фактора, вызвавшего кетоацидоз.

Инсулинотерапия. Проводится введением препаратов инсулина короткого действия (актрапид, рапитард, илетин R). В настоящее время принята методика инсулинотерапии, которую называют методикой малых доз. Эта методика основана на постоянной внутривенной инфузии инсулина. Доза инсулина определяется в зависимости от исходного уровня глюкозы крови (если она меньше 20 ммоль/л, вводится 8–12 ЕД инсулина в час; при гликемии от 20 до 30 ммоль/л – 12–14 ЕД/ч; при гликемии выше 30 ммоль/л – 14–16 ЕД/ч). Оптимальной скоростью снижения гликемии считается показатель от 3,0 до 6 ммоль/л в час в зависимости от исходного уровня. После достижения гликемии 11,0 ммоль/л назначается инсулин подкожно или внутримышечно, по 4–6 ЕД каждые 3–4 ч под контролем уровня гликемии. Уровень гликемии поддерживается в пределах 5–9 ммоль/л. Подобная методика инсулинотерапии считается наиболее эффективной и безопасной. Введение инсулина внутривенно в начале лечения обеспечивает его поступление и циркуляцию в условиях обезвоживания организма, а малые дозы предохраняют от резкого снижения уровня сахара крови, усугубляющего гипокалиемию и приводящего к развитию отека мозга.

Регидратация (восполнение дефицита жидкости). Регидратация назначается одновременно с инсулинотерапией введением изотонических

солевых растворов (0,85 %-ный раствор хлорида натрия, раствор Рингера), плазмы, низкомолекулярных декстранов. Скорость регидратации составляет 1 л/ч в течение первых 2 ч, затем по 500 мл/ч в течение последующих 2 ч (т. е. 3 л за 4 ч лечения). Инфузионная терапия должна проводиться под контролем выделения мочи. После достижения уровня гликемии 16,8 ммоль/л, когда начинается диффузия лекарственных веществ в клетку, необходимо использовать 5 %-ный раствор глюкозы, способствующий угнетению кетогенеза. Кроме того, инфузия глюкозы позволяет избежать синдрома гипогликемии и уменьшить энергетическое голодание клеток. Общий объем жидкости, вводимой больному в течение суток, составляет 5–6 л и более.

Коррекция электролитных нарушений. Важным компонентом лечения кетоацидоза является коррекция электролитных нарушений, и особенно дефицита калия. До начала регидратации у больных может наблюдаться относительное повышение калия (гиперкалиемия). В процессе регидратации уровень калия сыворотки снижается и нарастает внутриклеточный дефицит калия, что проявляется характерными признаками на электрокардиограмме. Следует отметить, что гипокалиемия является одной из главных причин смерти больных.

Коррекция гипокалиемии проводится введением хлористого калия в составе калийполяризирующей смеси, которая обычно начинается через 1 ч от начала лечения, когда на фоне регидратации и снижения глюкозы крови обеспечивается диффузия калия в клетку. Если уровень калия сыворотки при поступлении больного менее 4,0 ммоль/л, введение калия начинают одновременно с регидратацией и инсулинотерапией. Скорость введения калия определяется исходным уровнем калия сыворотки крови.

Коррекция ионов натрия и хлоридов достигается в процессе регидратации введением физиологического раствора хлорида натрия, раствора Рингера, а при необходимости и 10 %-ного раствора хлорида натрия (5,0-10,0 мл внутривенно).

Нормализация кислотно-щелочного состояния. В настоящее время пересмотрены показания для внутривенного введения гидрокарбоната натрия. Ограничения показаний для инфузии содовых растворов связаны с возможным развитием алкалоза и усугублением гипокалиемии.

Коррекция сердечно-сосудистых расстройств. Коррекция сосудистой недостаточности производится путем восполнения дефицита жидкости, а также путем введения мезатона, кордиамина, ДОКСА. Показанием для назначения сердечных гликозидов являются признаки недостаточности сердца (преимущественно левого желудочка), которые развиваются при

интенсивном внутривенном восполнении жидкости на фоне снижения фильтрационной функции почек, преимущественно у больных с диабетической нефропатией, миокардиодистрофией или ишемической болезнью сердца.

В лечении прекоматозного состояния и кетоацидотической комы можно выделить три этапа, имеющих методические особенности. I этап – до достижения гликемии 16,8 ммоль/л; II этап – гликемия от 16,8 до 11 ммоль/л; III этап – глюкоза ниже 11 ммоль/л.

В качестве лечебных мероприятий на I этапе необходимы инсулинотерапия внутривенно, интенсивная регидратация, коррекция кислотно-щелочного состояния и сосудистой недостаточности. На II этапе, как уже упоминалось выше, необходимо введение калийполяризующей смеси на глюкозе, так как начинается диффузия глюкозы и калия в клетку. После достижения гликемии 11 ммоль/л можно переходить на подкожное введение инсулина и начинать кормление больного пищей, содержащей легкоусвояемые углеводы, преимущественно фруктозу (кисели, фруктовые соки, овсяная и манная каши, мед). Из рациона исключаются продукты, содержащие жиры.

Успех в лечении прекоматозного и коматозного состояния определяется своевременностью начала интенсивной терапии, состоянием сердечно-сосудистой системы, почек, возрастом больного и причиной, вызвавшей кетоацидоз.

Необходимо помнить, что прогностически неблагоприятными признаками в течении диабетической кетоацидотической комы могут быть: артериальная гипотензия, не поддающаяся коррекции при регидратации и введении корригирующих артериальное давление препаратов, снижение диуреза до 30 мл/ч и меньше, острая недостаточность левого желудочка сердца, геморрагический синдром (часто в виде желудочно-кишечного кровотечения), снижение уровня калия и увеличение содержания молочной кислоты в крови.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что за последние 10 лет в результате внедрения в практику методики внутривенной инфузии инсулина малыми дозами, адекватной коррекции дефицита калия и ограничения показаний к внутривенному введению растворов гидрокарбоната натрия (соды) смертность от кетоацидотической диабетической комы уменьшилась более чем в 3 раза.

Б. Гипогликемические состояния и гипогликемическая кома при сахарном диабете. Гипогликемия – состояние организма, вызванное резким снижением уровня сахара (глюкозы) крови и недостаточным

обеспечением глюкозой клеток центральной нервной системы. Наиболее тяжелое проявление гипогликемического состояния – гипогликемическая кома.

Гипогликемические состояния могут возникать при сахарном диабете вследствие:

1) передозировки вводимого инсулина или сульфаниламидных сахароснижающих таблетированных препаратов;

2) нарушения режима питания при несвоевременном приеме пищи после инъекции инсулина либо приеме пищи с недостаточным количеством углеводов;

3) повышенной чувствительности к инсулину (особенно в детском и юношеском возрасте);

4) понижения инсулинизирующей способности печени (недостаточность продукции инсулиназы или активация ее ингибиторов);

5) алкогольной интоксикации (замедление распада гликогена);

6) хронической почечной недостаточности (увеличение времени циркуляции сахаропонижающих препаратов в результате замедления их выведения с мочой);

7) интенсивной физической нагрузки, сопровождающейся повышенной утилизацией глюкозы;

8) компенсаторного гиперинсулинизма на ранних стадиях сахарного диабета;

9) приема салицилатов, сульфаниламидных препаратов, адреноблокаторов при назначении их в комбинации с инсулином или таблетированными противодиабетическими препаратами.

Основу патогенеза гипогликемии составляет снижение утилизации глюкозы клетками центральной нервной системы. Известно, что свободная глюкоза является основным энергетическим субстратом для клеток головного мозга. Недостаточное обеспечение мозга глюкозой приводит к развитию кислородного голодания (гипоксии) с последующим прогрессирующим нарушением метаболизма углеводов и белков в клетках центральной нервной системы. Различные отделы мозга поражаются в определенной последовательности, что и обуславливает характерное изменение клинической симптоматики по мере прогрессирования гипогликемического состояния. В первую очередь от гипогликемии страдает кора головного мозга, затем – подкорковые структуры, мозжечок, а в конечном итоге нарушаются функции продолговатого мозга. Мозг получает свое питание за счет углеводов. Вместе с тем в мозге депонируется мало глюкозы. Энергетические потребности клеток

центральной нервной системы очень велики. Ткань мозга потребляет в 30 раз больше кислорода, чем мышечная ткань. Недостаточность глюкозы сопровождается снижением потребления кислорода клетками центральной нервной системы даже при достаточном насыщении крови кислородом, в связи с чем симптомы гипогликемии аналогичны признакам кислородной недостаточности.

В патогенезе гипогликемии решающим фактором является способность к утилизации глюкозы, поэтому гипогликемические состояния могут наблюдаться даже при нормальном содержании глюкозы крови, но при подавлении процессов поступления глюкозы в клетку. Вследствие недостатка глюкозы в клетках наиболее дифференцированных отделов мозга (коры и диэнцефальных структур) возникают раздражительность, беспокойство, головокружение, сонливость, апатия, неадекватные речь или поступки. В случае поражения продолговатого мозга и верхних отделов спинного мозга развиваются тонические и клонические судороги, гиперкинезы, угнетение сухожильных и брюшных рефлексов, глазная симптоматика (анизокория, нистагм).

Гипогликемия является адекватным стимулятором симпатoadреналовой системы, что приводит к повышению в крови содержания катехоламинов (адреналина и норадреналина). Это проявляется характерной вегетативной симптоматикой – слабостью, потливостью, тремором, увеличением числа сердечных сокращений (тахикардией). В то же время гипогликемия вызывает раздражение гипоталамуса с последующей активацией контринсулярных нейрогормональных систем. Повышение активности контринсулярных систем является компенсаторной реакцией организма, направленной на ликвидацию гипогликемии. Значительное место в устранении гипогликемии путем саморегуляции принадлежит гормону поджелудочной железы – глюкагону, который активирует распад гликогена, в первую очередь в печени.

Длительное углеводное голодание и гипоксия мозга сопровождаются не только функциональными, но и морфологическими изменениями, вплоть до некроза или отека отдельных участков головного мозга. Избыток катехоламинов при гипогликемии приводит к нарушению тонуса сосудов головного мозга и стазу крови в них. Замедление тока крови ведет к повышенному тромбообразованию с последующими осложнениями. Следует помнить, что гипогликемическое состояние способствует кетогенезу. Механизм здесь следующий. При снижении глюкозы в крови, развитии энергетической недостаточности повышается секреция

катехоламинов и соматотропина, усиливающая липолиз, что создает условия для накопления в крови β -оксимасляной и ацетоуксусной кислот, основных субстратов кетоза.

В зависимости от индивидуальной чувствительности центральной нервной системы к недостатку глюкозы гипогликемическое состояние возникает при разных уровнях гликемии – от 4,0 до 2,0 ммоль/л и ниже. В ряде случаев гипогликемические состояния могут развиваться при быстром снижении с очень высокого уровня, например с 20 ммоль/л и более, до нормального и даже несколько повышенного содержания глюкозы в крови (5,0–7,0 ммоль/л).

Клиническая картина

Развитию гипогликемической комы предшествуют следующие клинические стадии гипогликемии.

I стадия обусловлена гипоксией клеток высших отделов центральной нервной системы, преимущественно коры головного мозга.

Клинические признаки весьма многообразны. Они характеризуются возбуждением или подавленностью, чувством беспокойства, изменением настроения, головной болью. У больного становится влажной кожа и появляется учащенное сердцебиение. К сожалению, не все больные при этом испытывают чувство голода, в связи с чем не расценивают свое состояние как проявление гипогликемической реакции.

II стадия. Клиническая симптоматика характеризуется не адекватным поведением, манерностью, двигательным возбуждением, тремором, обильной потливостью, выраженной тахикардией и артериальной гипертензией.

III стадия гипогликемии обусловлена нарушением функциональной активности среднего мозга и характеризуется резким повышением тонуса мышц, развитием тонико-клонических судорог, напоминающих эпилептический припадок, появлением симптома Бабинского, расширением зрачков. Сохраняются выраженная влажность кожных покровов, тахикардия и повышенное артериальное давление.

IV стадия связана с нарушением функций, регулируемых верхними отделами продолговатого мозга (собственно кома). Клиническая симптоматика гипогликемической комы сопровождается отсутствием сознания. Сухожильные рефлексы повышены. Тонус глазных яблок тоже повышен, зрачки расширены. Кожные покровы влажные, температура тела нормальная или слегка повышена. Дыхание обычное, запах ацетона, как правило, отсутствует. Тоны сердца могут быть усилены, пульс учащен, артериальное давление повышено или нормальное.

V стадия. Клиника отражает прогрессирование коматозного состояния. При этом наблюдается арефлексия (отсутствие рефлексов), тонус мышц снижается, прекращается обильное потоотделение, может быть нарушение дыхания центрального генеза, артериальное давление падает, нарушается ритм сердца.

Следует подчеркнуть, что в некоторых случаях наблюдаются атипичные гипогликемические реакции, патогенетической основой которых являются поражения лимбикоретикулярной области. В таких случаях клинические признаки гипогликемии характеризуются тошнотой, рвотой, урежением числа сердечных сокращений (брадикардией), а нарушения психики проявляются эйфорией (т. е. больной не может оценить тяжести своего состояния и вовремя принять меры, дабы не усугублять гипогликемию).

Опасным для жизни состоянием, сопровождающим гипогликемию, является отек мозга. Развитие отека мозга обусловлено несколькими факторами: поздней диагностикой, ошибочным введением инсулина или передозировкой гипертонического (40 %-ного) раствора глюкозы. Клиника отека мозга характеризуется менингеальными симптомами, рвотой, повышением температуры, нарушением дыхания и ритма сердца.

Последствия гипогликемических состояний можно разделить на ближайшие и отдаленные. Первые развиваются через несколько часов после гипогликемической реакции. К ним относятся гемипарезы и гемиплегии (двигательные нарушения), афазия (нарушения речи), инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения.

Отдаленные последствия наблюдаются через несколько дней, недель или месяцев после развития гипогликемического состояния. Они проявляются энцефалопатией, прогрессирующей при повторяющихся гипогликемических реакциях, эпилепсией, паркинсонизмом.

Особую опасность в плане неблагоприятных последствий имеет гипогликемическое состояние на фоне алкогольного опьянения.

Лечение

На догоспитальном этапе для купирования первой стадии гипогликемического состояния достаточно приема пищи, содержащей углеводы, входящие в обычный рацион питания больного (булка, каша, картофель, кисель).

На второй стадии гипогликемии необходимы дополнительно легкоусвояемые углеводы (сладкий чай, фруктовый сироп, компот с сахаром, конфеты, варенье). Как правило, быстрый прием пищи, содержащей сахарозу и фруктозу, позволяет предотвратить

прогрессирование гипогликемического состояния и нормализовать уровень гликемии и состояние больного. Если нет специальных показаний, больные не нуждаются в госпитализации.

Для оказания эффективной неотложной помощи на третьей стадии гипогликемии требуется немедленное внутривенное введение 40 %-ного раствора глюкозы в количестве, необходимом для полного устранения клинических симптомов гипогликемической реакции, но не превышающем 80,0 мл, во избежание отека головного мозга. Больной подлежит госпитализации для предупреждения ранних последствий гипогликемии и коррекции дозы сахаропонижающей терапии.

Лечение IV и V стадии болезни (гипогликемическая кома) проводится в реанимационном отделении. Лечение начинается со струйного внутривенного введения 80-100 мл 40 %-ного раствора глюкозы, затем переходят на капельную инфузию 200–400 мл 5 %-ного раствора глюкозы. При этом уровень гликемии поддерживается в пределах 6,0–9,0 ммоль/л. При отсутствии эффекта прибегают к подкожному введению 0,5–1 %-ного раствора адреналина или внутримышечному или подкожному введению 1–2 мл 10 % раствора глюкагона. После указанных мероприятий сознание восстанавливается через 15–20 мин. Следует помнить, что действие вводимых гормонов связано с мобилизацией эндогенной глюкозы и гликогена из депо, главным образом из печени, поэтому частое использование этих препаратов может способствовать истощению запасов гликогена и последующему ухудшению течения диабета, особенно при сопутствующих поражениях печени.

Если в результате проводимых мероприятий сознание не восстанавливается, назначается гидрокортизон по 150–200 мг внутривенно капельно. Как правило, перечисленных мер достаточно для стабилизации гликемии. Однако в ряде случаев после восстановления гликемии больной не сразу приходит в сознание. В таких случаях продолжается капельная инфузия 5 %-ного раствора глюкозы со 100 мг кокарбоксилазы, инсулином и препаратами калия для улучшения транспорта глюкозы в клетку. Помогает улучшению утилизации глюкозы внутримышечное введение 3–4 мг 5 %-ного раствора аскорбиновой кислоты.

Для профилактики отека головного мозга назначается внутривенно 5 мл 25 %-ного раствора сернокислой магнезии (вводить медленно) или капельное внутривенное введение маннитола в виде 15 %-ного или 20 %-ного раствора (200–250 мг). Больным необходима оксигенотерапия. Иногда прибегают к переливанию свежей донорской крови, так как гемотрансфузия замещает некоторые недостающие дыхательные

ферменты.

После выведения из гипогликемической комы рекомендуется применение средств, улучшающих микроциркуляцию и стимулирующих метаболизм углеводов и белков в клетках центральной нервной системы (глутаминовая кислота, аминалон, стугерон, кавинтон, церебролизин) на протяжении 3–6 недель в зависимости от состояния больного и течения сахарного диабета. При развитии гипогликемических реакций в результате лечения сахаропонижающими таблетированными препаратами или пролонгированными инсулинами следует помнить о возможности повторения гипогликемии в течение времени действия соответствующего препарата.

Профилактика

Профилактика гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом складывается из двух основных компонентов. Первый из них заключается в назначении адекватной сахаропонижающей терапии инсулином (избегать синдрома передозировки) или таблетированными препаратами с учетом функционального состояния печени и почек.

Второй компонент профилактики в значительной степени обусловлен распределением углеводов в пищевом рационе в соответствии с эффектом развертывания сахаропонижающих препаратов, а также правильным распределением физических нагрузок в течение дня.

В. Гиперосмолярная гипергликемическая кома. Острое осложнение сахарного диабета, патогенетическую основу которого составляют обезвоживание, гипергликемия и гиперосмолярность.

Развитию гиперосмолярной комы способствуют следующие факторы:

- 1) длительный прием мочегонных препаратов, иммунодепрессантов, глюкокортикоидов;
- 2) острые желудочно-кишечные заболевания, сопровождающиеся рвотой и диареей (гастроэнтерит, панкреатит, пищевая интоксикация);
- 3) обширные ожоги;
- 4) массивные кровотечения;
- 5) гемодиализ или перитонеальный диализ;
- 6) избыточное употребление углеводов;
- 7) введение гипертонических растворов глюкозы;
- 8) любые состояния, сопровождающиеся потерей жидкости, могут привести к гиперосмолярной коме.

Гиперосмолярная кома обычно наблюдается у больных инсулиннезависимым типом сахарного диабета на фоне недостаточного лечения или при нераспознанном ранее заболевании.

Пусковым механизмом в развитии комы является дегидратация и гипергликемия. Гипергликемия сначала сопровождается глюкозурией и полиурией (повышенное выделение мочи в течение суток), а также способствует поступлению жидкости из клеток во внеклеточное пространство.

Усиленный диурез вызывает внутриклеточную и межклеточную дегидратацию (обезвоживание) и уменьшение кровотока в органах, в том числе и в почках. Развивается состояние, при котором происходит уменьшение объема циркулирующей крови в результате обезвоживания организма. Обезвоживание сопровождается стазом форменных элементов крови, скоплением тромбоцитов и эритроцитов, задержкой ионов натрия в крови. Из-за снижения почечного кровотока выделение натрия затрудняется. Повышенное содержание в крови натрия способствует образованию мелкоклеточных кровоизлияний в головном мозге. В условиях гипергликемии и обезвоживания резко возрастает осмолярность крови. Повышение осмолярности сопровождается внутримозговыми кровоизлияниями. Характерной особенностью патогенеза гиперосмолярной комы является отсутствие кетоацидоза. Данная особенность объясняется следующими факторами: наличием эндогенного инсулина, снижением липолиза в связи с обезвоживанием, угнетением кетогенеза в связи с гипергликемией.

Клиническая картина

Характеризуется нарастающей полиурией, сопровождающейся выраженной жаждой, сухостью кожных покровов и слизистых оболочек, понижением тургора (эластичности) кожи и подкожной клетчатки. Температура тела повышается. Дыхание становится поверхностным, учащенным. Артериальное давление снижается, наблюдается тахикардия, экстрасистолия.

Особого внимания заслуживают неврологические расстройства. Они в значительной степени определяют клиническую картину гиперосмолярной комы. Отмечаются заторможенность, галлюцинации, появляются патологические рефлексы (Бабинского, Россолимо), вестибулярные расстройства, менингеальные признаки, гемипарезы (нарушение двигательных функций), параличи. Возможны тромбозы. При прогрессировании почечной недостаточности появляются олигурия и азотемия.

Клинические симптомы развиваются медленно, в течение нескольких дней.

Критерии лабораторной диагностики:

- 1) гипергликемия – 40,0-50,0 ммоль/л и более;
 - 2) гиперосмолярность – 350 и более ммоль/л;
 - 3) гипернатриемия – более 150 ммоль/л;
 - 4) увеличение содержания мочевины крови;
 - 5) выраженная глюкозурия;
- б) признаки сгущения крови.

Лечение

На догоспитальном этапе требуется экстренная коррекция гемодинамики для обеспечения транспортировки больного. Во всех случаях необходима срочная госпитализация в реанимационное отделение. Лечение складывается из следующих компонентов: регидратация (наводнение организма), инсулинотерапия, коррекция электролитных расстройств, устранение гиперкоагуляции, предупреждение развития отека мозга.

Регидратация осуществляется капельным внутривенным введением гипотонического раствора хлорида натрия (0,45 %) – до 3 л в течение первых трех часов. Затем, при снижении осмолярности крови, – хлорида натрия. В первые 8 ч лечения количество вводимой жидкости может достигать 5 л, а в течение суток – 8-10 л.

Инсулинотерапия гиперосмолярного коматозного состояния должна проводиться введением малых доз инсулина, а именно: 8 ЕД/ч внутривенно капельно в течение первых 3 ч. Через 3 ч от начала лечения тактика инсулинотерапии определяется уровнем гликемии и соответствует методике инсулинотерапии, рассмотренной в разделе кетоацидотической комы. В процессе инсулинотерапии уровень гликемии поддерживается в пределах 6-10 ммоль/л.

Коррекция электролитных расстройств. Устранение дефицита калия проводится по представленной в предыдущем разделе схеме лечения кетоацидотической комы. Повышенное количество натрия в крови устраняется при внутривенном введении гипотонического раствора.

Лечение гепарином. Для профилактики тромбозов и улучшения микроциркуляции необходимо введение гепарина. В первые 3 ч в сочетании с гипотоническим раствором хлорида натрия вводится до 6000 ЕД гепарина. Дальнейшее введение гепарина контролируется показателями коагулограммы.

Профилактика отека мозга. С целью предупреждения отека мозга и для коррекции метаболизма в клетках центральной нервной системы назначается глутаминовая кислота внутривенно в виде 1 %-ного раствора по 30,0-50,0 мл. Обязательным компонентом лечения является

оксигенотерапия.

Профилактика гиперосмолярной комы складывается из адекватной терапии сахарного диабета с устойчивой компенсацией и предупреждением обезвоживания организма путем осторожного назначения диуретиков, своевременного восполнения потери жидкости при заболеваниях и состояниях, сопровождающихся обезвоживанием.

Г. Лактатацидоз и гиперлактацидемическая кома. Острое осложнение сахарного диабета, обусловленное накоплением в организме молочной кислоты.

В качестве факторов, способствующих развитию лактат-ацидоза, могут рассматриваться следующие состояния:

- 1) инфекционные и воспалительные заболевания;
- 2) массивные кровотечения;
- 3) острый инфаркт миокарда;
- 4) хронический алкоголизм;
- 5) тяжелые физические травмы;
- 6) хронические заболевания печени;
- 7) недостаточность функции почек.

Особое место среди этиологических факторов занимает прием бигуанидов. Следует подчеркнуть, что при поражении печени или почек даже минимальная доза бигуанидов может вызвать лактатацидоз в результате накопления (кумуляции) препарата в организме.

В основе патогенеза лактат-ацидоза лежит кислородное голодание клеток – гипоксия. В условиях недостаточности кислорода происходит активация анаэробного пути гликолиза, что сопровождается накоплением избытка молочной кислоты. В результате дефицита инсулина происходит превращение пировиноградной кислоты в лактат, что усугубляет состояние лактат-ацидоза.

Патогенез гиперлактацидемии при лечении бигуанидами связан с нарушением прохождения пировиноградной кислоты через мембраны митохондрий и ускорением перехода пирувата в лактат.

В результате анаэробного гликолиза в тканях образуется много молочной кислоты, которая поступает в кровь. Из крови молочная кислота проникает в печень, там из нее образуется гликоген. Но образование молочной кислоты превышает возможности ее использования печенью для синтеза гликогена.

Клиническая картина

Клинические признаки обусловлены нарушением кислотно-щелочного равновесия. Ведущим синдромом является прогрессирующая сердечно-

сосудистая недостаточность. Она связана не с обезвоживанием, а с ацидозом. Развитие комы очень быстрое, однако в качестве предшественников могут быть диспептические расстройства, боли в мышцах, стенокардические боли. По мере нарастания ацидоза усиливаются боли в животе, имитирующие хирургические заболевания. Нарастает одышка, развивается коллапс, присоединяется шумное дыхание Куссмауля (из-за ацидоза). Нарушается сознание (сопор и кома) из-за гипотонии и гипоксии мозга.

К лабораторным критериям диагностики следует отнести:

- 1) увеличение содержания молочной кислоты в крови (более 1,5 ммоль/л);
- 2) уменьшение бикарбонатов крови (показатель ниже 12 ммоль/л);
- 3) снижение резервной щелочности (ниже 50 %);
- 4) умеренную гипергликемию (12–14 ммоль/л) или нормальные показатели сахара крови при общем тяжелом состоянии больного;
- 5) отсутствие ацетона в моче;
- 6) уровень глюкозы в моче зависит от функционального состояния почек.

Лечение

Больного следует госпитализировать в реанимационное отделение.

Неотложная помощь направлена в первую очередь на устранение ацидоза и борьбу с гипоксией:

- 1) 4 %-ный раствор гидрокарбоната натрия — 1,0–1,5 л/сутки;
- 2) капельное внутривенное введение небольших доз инсулина и 5 %-ного раствора глюкозы для стимуляции аэробного гликолиза;
- 3) переливание плазмы и реополиглокина в количестве 500 мл/сутки;
- 4) оксигенотерапия;
- 5) борьба с сосудистой недостаточностью общепринятыми средствами;
- 6) капельное внутривенное введение кокарбоксилазы – не менее 200 мг/сутки;
- 7) больной с любого вида сахаропонижающей терапии переводится на лечение препаратами инсулина короткого действия – 6–8 инъекций в сутки.

Профилактика гиперлактацидемической комы состоит в предупреждении гипоксии и в индивидуальном подходе в назначении бигуанидов больным сахарным диабетом.

9. Особенности сахарного диабета у детей

К сожалению, с каждым годом растет заболеваемость сахарным

диабетом у детей, даже есть случаи заболевания детей этим страшным недугом до 1 года.

Сахарный диабет, возникший в детском возрасте, всегда является инсулинзависимым, т. е. диабетом I типа. У детей диабет протекает тяжелее, чем у взрослых, и часто принимает лабильное течение со склонностью к гипогликемии и кетоацидозу. У детей с тяжелым, обычно плохо компенсированным сахарным диабетом возникает синдром, при котором увеличение печени сопровождается задержкой роста, физического развития и полового созревания. Такая тяжелая форма детского сахарного диабета получила название синдром Мориака.

Клиническая картина

Клиническая картина синдрома Мориака своеобразна. При осмотре ребенка обращает на себя внимание увеличение живота вследствие увеличения печени, которая может пальпироваться на 5–8 см ниже реберного края. Иногда на передней брюшной стенке видна разветвленная сосудистая сеть.

Обычно у больных отмечается своеобразное ожирение с неравномерным отложением жира на лице (лунообразное лицо), на животе, в области верхних конечностей, пояса, над VII шейным позвонком, на груди, в области таза и бедер (кушингоидный тип ожирения). Возможны явления остеопороза, наиболее сильные в позвоночнике.

Характерна задержка роста с соответствующим отставанием костного возраста. Она проявляется через несколько лет после заболевания диабетом. Одновременно запаздывает половое развитие, вплоть до полового инфантилизма (позднее половое оволосение у девочек, гипоплазия (недоразвитие) половых органов, отсутствие оволосения у мальчиков).

Умственное развитие этих детей вполне нормальное, интеллект соответствует возрасту.

Обычно выражены диабетический румянец, ксантохромное прокрашивание кожи кистей и стоп.

При синдроме Мориака содержание сахара в крови и моче обычно высокое, много кетоновых тел, β -липопротеидов, холестерина, повышены уровни белков – глобулинов в сыворотке крови и экскреция с мочой оксикетостероидов, уменьшено количество альбуминов.

Синдром Мориака чаще развивается у детей, заболевших диабетом в раннем возрасте (1–6 лет), обычно при тяжелом течении сахарного диабета с наклонностью к кетоацидозу, гипогликемическим состояниям, диабетической коме.

Синдром связывают с длительным неправильным лечением: избыток сладкой и жирной пищи, недостаточные дозы и неправильный выбор препаратов инсулина, введение больших доз простого инсулина в первую половину дня, что создает его недостаточность в ночные и ранние утренние часы. Длительное введение инсулина в одни и те же места даже в достаточной дозе приводит к развитию липодистрофий, что нарушает его всасывание в кровь. Все это ухудшает и без того нарушенный обмен веществ: уменьшается содержание в печени гликогена, который замещается жирами, увеличивается содержание кетоновых тел в крови, они появляются и в моче, усиливается продукция холестерина. Развивается жировая инфильтрация печени, которая связана у детей с тотально-панкреатическим характером диабета, дефицитом инсулина.

Нередко наступают спонтанные гипогликемические состояния. Среди больных с синдромом Мориака встречаются такие, у которых в клетках печени можно выявить преимущественное накопление чрезвычайно стабильного гликогена, у других преобладает накопление липоидов, замещающих гликоген, и у некоторых одновременно присутствуют жир и гликоген. Присутствие стабильного гликогена может обусловить склонность к гипогликемии. Особенностью синдрома Мориака является склонность к кетоацидозу как при гипо-, так и при гипергликемических состояниях.

Недостаток инсулина, колебания уровня сахара в крови повышают активность контринсулярных гормонов, и в первую очередь глюкокортикоидов, что на ранних этапах служит приспособительной реакцией, а затем переходит в патологическую.

Активизацией коры надпочечников объясняются клинические проявления синдрома Мориака – ожирение с характерным перераспределением жира, остеопороз, отставание в росте, что, по-видимому, связано с катаболическим действием глюкокортикоидов и торможением соматотропной и гонадотропной функции гипофиза (задержка роста, половой инфантилизм). Очевидно, помимо уменьшения секреции гормона роста, нарушается действие соматотропного гормона на клеточном уровне в связи с дефицитом инсулина.

Сосудистые изменения при синдроме Мориака появляются значительно раньше. Это связано с дефицитом инсулина и глубоким нарушением обмена веществ. Сосудистые изменения ухудшают состояние больных.

Лечение

Представляет собой весьма сложную задачу. Однако неправильно

полагать, что синдром Мориака неизлечим. Состояние больных начинает улучшаться при комплексном лечении: физиологическая диета, пролонгированные препараты инсулина в сочетании с простым инсулином, липотропные препараты (метионин, панкреатин, фитин), глутаминовая кислота, витамины В1, В6, В12, физиотерапия (озокеритолечение, индуктотермия на область печени, массаж живота, нижних и верхних конечностей, лечебная гимнастика), анаболические препараты. Основной задачей лечения остается стойкая компенсация сахарного диабета.

Рацион больных с синдромом Мориака, как и больных только с жировой инфильтрацией печени, должен содержать достаточно углеводов и белков, но как можно меньше жиров.

В прежние годы таким больным назначали только простой инсулин несколько раз в день, а иногда и ночью. В настоящее время с успехом используются препараты инсулина пролонгированного действия в сочетании с обычным инсулином.

Труднее устранить дефицит роста и половое недоразвитие.

Особенности полового развития девочек при сахарном диабете проявляются в запаздывании развития молочных желез и становления менструальной функции. У них уменьшено количество гонадотропинов, а именно – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. При ультразвуковом исследовании отчетливо изменены размеры яичников и матки.

Для стимулирования роста используются анаболические гормоны, которые назначаются в течение 20–30 дней. После 2-3-недельного перерыва курс можно повторить. Подросткам старше 15–16 лет можно вводить половые гормоны.

Сахарный диабет и беременность. Особенности ухода за новорожденными детьми от матерей с сахарным диабетом

Беременность с целью вынашивания и рождения ребенка допустима только на фоне компенсации сахарного диабета, критериями которой должны быть показатели гликемического профиля (уровня глюкозы крови) в пределах от 5,0 до 9,0 ммоль/л в течение суток, отсутствие ацетона в моче, нормализация протеинограммы (белкового состава) и липидов крови, содержание гликозилированного гемоглобина не более 6,0–8,0 %. Беременность необходимо планировать, так как благополучный исход может быть только после соответствующей подготовки организма матери к зачатию ребенка.

При наступлении беременности необходима госпитализация в эндокринологическое отделение с целью:

- 1) перевода на методику 4-разовых инъекций инсулина и пересмотра суточной дозы;
- 2) установления функционального состояния почек и печени;
- 3) обследования у невропатолога, гинеколога и окулиста для выявления наличия или отсутствия осложнений.

После обследования решается вопрос о возможности сохранения беременности. Показания к ее прерыванию при сахарном диабете, возникшем до наступления беременности, обусловлены высоким процентом смертности и врожденных уродств у плодов, что напрямую зависит от длительности и осложнений сахарного диабета. Повышенная смертность плодов от женщин, больных сахарным диабетом, обусловлена как мертворождаемостью, так и смертностью вскоре после рождения в результате наличия синдрома дыхательной недостаточности и врожденных пороков развития.

Причинами повышенной заболеваемости плодов являются большой вес (следствие инсулинотерапии матери), гипогликемия, врожденные пороки, синдром дыхательной недостаточности, повышенный уровень билирубина, пониженный уровень кальция, пониженный уровень магния.

Если принято решение о прерывании беременности, то оно производится при сроках до 12 недель, а в случае необходимости и в более поздние сроки.

Если принято решение о сохранении беременности, то необходимы мероприятия, направленные на компенсацию сахарного диабета.

После выписки показано посещение поликлиники каждые 2 недели в первой половине беременности, а затем еженедельно.

Параметры, контролируемые в амбулаторных условиях:

- 1) глюкоза крови натощак и через 2 ч после еды ежедневно;
- 2) анализ мочи на сахар и ацетон 1 раз в неделю;
- 3) анализ мочи на наличие в ней белка и микроскопия осадка 1 раз в 2–3 недели;
- 4) офтальмоскопия не менее 3 раз во время беременности;
- 5) артериальное давление ежедневно;
- 6) масса тела 1 раз в 7-10 дней.

В периоде беременности у женщин, страдающих сахарным диабетом, возможны:

- 1) инфекции мочевых путей;
- 2) гипогликемии;
- 3) появление ацетона в моче – ацетонурия;
- 4) прогрессирование нефропатии (изменений со стороны почек);

5) прогрессирующее сосудистых изменений на глазном дне – ретинопатий;

6) гинекологические осложнения.

Во всех этих случаях необходима незамедлительная госпитализация в эндокринологическое отделение или в отделение патологии беременности.

В случае благополучного течения беременности показана повторная госпитализация на 20 неделе беременности.

Исследования при повторной госпитализации:

1) масса тела ежедневно;

2) артериальное давление ежедневно;

3) глюкоза крови 4–6 раз в сутки ежедневно;

4) глюкозурический профиль или определение сахара в моче (3 порции) ежедневно;

5) ацетон мочи ежедневно;

6) гормональное обследование – эстрадиол, пролактин крови 1 раз в неделю;

7) акушерский осмотр не реже 2 раз в неделю.

Потребность в инсулине во время беременности

В первом триместре наблюдается склонность к гипогликемии, поэтому суточная доза инсулина уменьшается на 4–6 ЕД. Во втором триместре доза инсулина увеличивается в связи со склонностью к кетозу, обусловленной функцией плацентарных гормонов и повышенным липолизом. Начиная с 35-36-й недели, потребность в инсулине уменьшается из-за гиперинсулинемии плода, наблюдаются более стабильные показатели гликемии в течение суток. Особое внимание следует обращать на внезапное уменьшение потребности в инсулине в поздние сроки беременности, так как это свидетельствует о несостоятельности плаценты и представляет угрозу для жизни плода.

Необходимо помнить, что все беременные женщины, страдающие сахарным диабетом, могут рассчитывать на благополучный исход беременности только при лечении адекватными дозами инсулина.

При инсулиннезависимом сахарном диабете на весь период беременности следует отменить сахаропонижающие таблетированные препараты и назначить инсулинотерапию. При впервые установленном диагнозе сахарного диабета во время беременности также необходима инсулинотерапия.

Беременным женщинам с нарушением толерантности к углеводам, помимо диеты с исключением рафинированных, легкоусвояемых углеводов, целесообразно введение небольших доз инсулина (по 4–6 ЕД)

перед основными приемами пищи (завтрак, обед, ужин).

Методика инсулинотерапии во время беременности

Независимо от типа сахарного диабета оптимальным вариантом является назначение инсулина короткого действия перед завтраком, обедом и ужином, а в 21–22 ч – введение инсулина средней продолжительности для стабилизации гликемии в ночные часы. При распределении дозы учитывается потребность в инсулине в дневные часы (2/3 суточной дозы) и в ночное время (оставшаяся одна третья часть). Соотношение инсулина короткого действия и пролонгированного в суточной дозе варьирует от 3:1 до 4:1 в зависимости от колебаний сахара крови в течение суток. Оптимальные величины колеблются в пределах от 4,5–5,0 до 8,5–9,0 ммоль/л в течение всего периода беременности.

Сроки и способ родоразрешения. Поступление в родильный дом желательно не позже чем за 1–2 недели до предполагаемого срока рождения ребенка. В случае наличия осложнений беременности показана более ранняя госпитализация. Время и способ родоразрешения определяет врач-гинеколог.

В день родов утром вводится инсулин короткого действия и дается завтрак с достаточным содержанием углеводов (рисовая или манная каша, фруктовый сок, хлеб). Во время родов внутривенно вводится 5 %-ный раствор глюкозы с инсулином с поддержанием уровня гликемии в пределах 6–8 ммоль/л. Контроль над уровнем глюкозы в крови осуществляется каждый час.

Показания к медикаментозному родоразрешению:

- 1) поздний токсикоз беременности, плохо поддающийся лечению;
- 2) нарастающее многоводие;
- 3) частые гипогликемии у беременной женщины;
- 4) отхождение околоплодных вод.

Показания к проведению планового кесарева сечения:

- 1) поперечное и косое положение плода;
- 2) тазовое предлежание плода;
- 3) узкий таз;
- 4) крупный плод;
- 5) первые роды у женщины старше 30–35 лет.

Показания к экстренному родоразрешению путем кесарева сечения:

- 1) прогрессирование диабетической ретинопатии с повторными свежими кровоизлияниями;
- 2) нарастание недостаточности функции почек;
- 3) нарушение жизнедеятельности плода;

4) кровотечение, обусловленное предлежанием или отслойкой плаценты.

Период новорожденности. В первый день после родов вводится примерно 1/2-2/3 дозы инсулина, которую получала больная до беременности. Во время пребывания в родильном доме доза подбирается до необходимой. В случае благополучного состояния новорожденного и матери ребенка доставляют для кормления грудью через 24 ч. До кормления мать должна поесть, чтобы избежать опасности гипогликемии.

Уход за новорожденным

У детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом, асфиксия встречается в 3 раза чаще и протекает тяжелее, а смертность в 10 раз выше, чем у новорожденных от здоровых матерей.

В результате изменений (ателектаза и гиалиноза мембран) легких часты дыхательные нарушения, к которым присоединяются сердечные и сосудистые нарушения.

В случаях асфиксии (удушья) неотложным является: отсасывание слизи из дыхательных путей, искусственная вентиляция легких, иногда в сочетании с гипербарической оксигенацией.

Для профилактики развития ателектаза легких и респираторных нарушений необходимо вводить внутримышечно гидрокортизон с целью образовать сурфактант в легких (это вещество, без которого легкие ребенка не могут выполнять свою функцию) в течение первых 4–5 дней жизни. Кроме того, глюкокортикоиды предотвращают развитие падения сахара крови у новорожденного – гипогликемии. При угрозе внутричерепного кровоизлияния необходимо назначение 1 %-ного раствора викасола. Если у ребенка сахар крови низкий (1,6 ммоль/л), то вводится капельно внутривенно глюкоза из расчета 1 г сухого вещества на 1 кг массы тела сначала в виде 20 %-ного, а затем в виде 10 %-ного раствора до повышения сахара крови до 2,5 ммоль/л. При гликемии 2,0 ммоль/л и выше глюкоза назначается через рот в виде 10 %-ного раствора по 1–2 ч. л. каждый час. Для предупреждения отека мозга вводится мочегонный препарат лазикс в сочетании с 5 %-ным раствором ацетата калия. При подозрении на внутриутробную инфекцию показаны антибиотики широкого спектра действия.

С первого дня жизни ребенок получает водный 10 %-ный раствор глюкозы через каждые 2–3 ч и грудное молоко из расчета 60 мл на 1 кг массы тела (первые 48 ч – через 2 ч, с третьих суток – через 3 ч).

После выписки из родильного дома дети должны находиться под систематическим наблюдением педиатра, а для детей, рожденных в

асфиксии, необходимо наблюдение и невропатолога.

В системе организации лечебно-профилактической помощи женщинам, больным сахарным диабетом, и их детям можно выделить 4 этапа.

I этап – обучение самоконтролю и эффективная диспансеризация женщин детородного возраста, страдающих сахарным диабетом, с целью профилактики осложнений и достижения полной клинико-метаболической компенсации заболевания. Беременность обязательно должна планироваться. Условием благополучного течения и исхода беременности является длительная (не менее 1 года) компенсация диабета до наступления беременности.

II этап – тщательный контроль над течением диабета и беременности. Своевременная госпитализация для коррекции дозы инсулина, перевод на 4-кратное введение инсулина. На значение только высокоочищенных препаратов. Предупреждение гипогликемических состояний и кетоацидоза.

III этап – своевременное определение сроков и метода родоразрешения. Стабилизация уровня гликемии во время родов, соответствующий уход за новорожденным.

IV этап – диспансерное наблюдение за детьми больных сахарным диабетом женщин с целью профилактики заболевания у ребенка.

II. Инсулинома

Инсулинома – это опухоль β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, секретирующая избыточное количество инсулина, что проявляется гипогликемическим симптомокомплексом.

Инсулинсекретирующая опухоль может встречаться во всех возрастных группах: от новорожденных до престарелых; однако чаще она поражает наиболее трудоспособных – от 30 до 55 лет. Среди общего числа больных дети составляют около 5 %.

Клинические проявления инсулиномы связаны с ее гормональной активностью. Повышенная выработка инсулина является основным патогенетическим механизмом, от которого зависит весь симптомокомплекс заболевания. Постоянная секреция инсулина, не подчиняясь физиологическим механизмам, регулирующим обмен глюкозы в организме, приводит к развитию гипогликемии. Глюкоза крови необходима для нормальной жизнедеятельности всех органов и тканей, особенно мозга, кора которого использует ее более интенсивно, чем все другие органы. На функцию мозга расходуется примерно 20 % всей глюкозы, поступающей в организм. Особая чувствительность мозга к гипогликемии объясняется тем фактом, что в противоположность почти всем тканям организма мозг не имеет запасов углеводов и не способен использовать в качестве энергетического источника циркулирующие свободные жирные кислоты. При прекращении поступления в кору больших полушарий глюкозы на 5–7 мин в ее клетках происходят необратимые изменения, при этом гибнут наиболее дифференцированные элементы коры головного мозга.

При снижении уровня глюкозы до гипогликемии включаются механизмы, направленные на гликогенолиз, глюконеогенез, мобилизацию свободных жирных кислот, кетогенез. В этих механизмах участвуют в основном 4 гормона – норадреналин, глюкагон, кортизол и гормон роста. По-видимому, только первый из них вызывает клинические проявления. Если реакция на гипогликемию выбросом норадреналина наступает быстро, то у больного появляются слабость, тремор (дрожь), учащение числа сердечных сокращений, потливость, беспокойство и чувство голода; симптомы со стороны центральной нервной системы включают головокружение, головную боль, двоение в глазах, нарушение поведения, потерю сознания. Когда гипогликемия развивается постепенно, то

превалируют изменения, связанные с центральной нервной системой, а реактивная (на норадреналин) фаза может отсутствовать.

Клиническая картина

Период острой гипогликемии – это результат срыва контринсулярных факторов и адаптационных свойств центральной нервной системы. Чаще всего приступ развивается в ранние утренние часы, что связано с продолжительным (ночным) перерывом в приеме пищи. Обычно больные не могут «проснуться». Это уже не сон, а расстройство сознания различной глубины, сменяющее его. Длительное время они остаются дезориентированными, производят ненужные повторяющиеся движения, односложно отвечают на простейшие вопросы. Наблюдаемые у этих больных эпилептиформные припадки отличаются от истинных большей продолжительностью, судорожными подергиваниями, произвольными движениями (гиперкинезами), обильной нейровегетативной симптоматикой. Несмотря на длительное течение заболевания, у больных не наступает характерных изменений личности, описанных у эпилептиков.

Нередко гипогликемические состояния у больных с инсулиномой проявляются приступами психомоторного возбуждения: одни мечтают, что-то выкрикивают, кому-то угрожают, другие поют, танцуют, не по существу отвечают на вопросы, производят впечатление опьяневших. Иногда гипогликемия при инсулиноме может проявиться снопоподобным состоянием: больные уезжают или уходят в неопределенном направлении и затем не могут объяснить, каким образом они там оказались. Некоторые совершают антиобщественные поступки – оправляются при первой же необходимости, вступают в различные немотивированные конфликты, могут расплатиться вместо денег любыми предметами. Прогрессирование приступа чаще всего заканчивается глубоким расстройством сознания, из которого больных выводят внутривенным вливанием раствора глюкозы. Если помощь не оказана, то гипогликемический приступ может длиться от нескольких часов до нескольких суток. О характере приступа больные рассказать не могут, так как о случившемся не помнят (ретроградная амнезия).

Лечение

Радикальным методом лечения инсулиномы является хирургический. От операции воздерживаются обычно при отказе самого больного либо при наличии тяжелых сопутствующих соматических проявлений. В послеоперационном периоде основные действия должны быть направлены на профилактику и лечение панкреатита. Для этого используют

ингибиторы протеаз, такие как трасилол, гордокс, контрикал. Для подавления экскреторной активности поджелудочной железы с успехом применяют 5-фторурацил, соматостатин.

Консервативная терапия при инсулиноме включает, во-первых, купирование и профилактику гипогликемии, а во-вторых, должна быть направлена на собственно опухолевый процесс. Первое достигается применением различных средств, повышающих уровень сахара в крови, а также более частым питанием больного. К традиционным гипергликемизирующим средствам относятся адреналин и норадреналин, глюкагон, глюкокортикоиды (преднизолон, гидрокортизон). Однако кратковременный эффект и парентеральный способ применения большинства из них крайне неудобны для постоянного использования. У некоторых больных стабилизация уровня глюкозы крови возможна с помощью таких препаратов, как дифенилгидантоин (дифенин) в дозе 400 мг/сутки, однако наибольшее признание в настоящее время получил препарат диазоксид (прогликем, гиперстат). Гипергликемизирующий эффект этого недиуретического бензотиазида основан на торможении секреции инсулина из опухолевых клеток. Рекомендуемая доза колеблется от 100 до 600 мг/сутки в 3–4 приема (капсулы по 50 и 100 мг). Диазоксид показан всем иноперабельным и инкурабельным больным в случае отказа самого больного от оперативного лечения, а также при неудачных попытках обнаружения опухоли на операции. Препарат благодаря выраженному гипергликемизирующему эффекту способен годами поддерживать нормальный уровень гликемии, однако из-за снижения экскреции натрия и воды его применение почти у всех больных приводит к отечному синдрому, поэтому использование этого лекарственного вещества возможно только в комбинации с мочегонными средствами.

Среди химиотерапевтических препаратов, успешно используемых у больных со злокачественными метастазирующими инсулиномами, наибольшее признание получил стрептозотоцин. Его действие основано на избирательной деструкции островковых клеток поджелудочной железы. Объективное уменьшение в размерах опухоли и ее метастазов отмечено у половины больных.

В случаях нечувствительности опухоли к стрептозотоцину можно использовать адриамицин.

III. Глюкагонома

Глюкагонома – опухоль из « α -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, секретирующая гормон глюкагон, что приводит к развитию сложного симптомокомплекса, наиболее часто включающего дерматит, диабет, анемию и похудание. Реже отмечаются диарея, поражение слизистых оболочек, тромбозы и эмболии.

Заболевание редко поражает лиц до 30 лет, возраст 85 % больных на момент диагностики – 50 лет и более.

Клиническая картина

Доминируют кожные проявления, поэтому подавляющее большинство больных выявляется дерматологами. Дерматит получил название некролитическая миграционная эритема. Процесс циклический, длящийся от 7 до 14 дней. Начинается с пятна или группы пятен, которые последовательно проходят стадию папулы, везикулы, эрозии и корки или чешуйки, после чего остается участок гиперпигментации. Особенностью дерматита является полиморфизм, т. е. наличие очагов поражения, находящихся одновременно на разных стадиях развития, что придает коже пестрый вид. Нередко к основному процессу присоединяется вторичная инфекция. Чаще всего дерматит развивается на нижних конечностях, в паховой области, промежности, перианальной области, нижней части живота.

Некролитическая миграционная эритема у большинства больных резистентна к проводимой терапии как местно, так и внутрь, включая кортикостероиды. Это его вторая особенность. Причина дерматита – выраженный катаболический процесс в условиях опухолевой гиперглюкагонемии, которая приводит к нарушению обмена белков и аминокислот в тканевых структурах.

Поражение слизистых оболочек при глюкагономе характеризуется наличием стоматита, гингивита, глоссита. Язык характерный: большой, мясистый, красный, со сглаженными сосочками. Реже наблюдаются баланиты и вагиниты. Причина изменений на слизистых оболочках аналогична процессу на коже.

Среди факторов, влияющих на нарушение углеводного обмена, роль глюкагона вызывает наибольшие разногласия. В большинстве наблюдений трудно показать прямую зависимость между уровнем глюкагона и величиной сахара в крови. Более того, даже после радикального удаления

опухоли признаки нарушения углеводного обмена сохраняются еще продолжительное время, несмотря на нормализацию глюкоза в первые часы и сутки. В некоторых случаях сахарный диабет остается и после оперативного вмешательства, несмотря на полную ремиссию других проявлений синдрома.

Диабет при синдроме глюкозагомы у 75 % больных легких, для компенсации которого достаточно соблюдения диеты. Четверть больных нуждаются в инсулинотерапии, суточная доза которого в половине случаев не превышает 40 ЕД. Другая особенность диабета – редкость кетоацидоза и отсутствие традиционных осложнений в виде нефро-, ангио- и нейропатии.

Выраженные катаболические изменения при глюкозагоме независимо от характера опухолевого процесса (злокачественный или доброкачественный) являются причиной похудания, отличительная особенность которого – потеря массы тела в отсутствие анорексии. Анемия при синдроме глюкозагомы характеризуется низким гемоглобином и гематокритом. Иногда отмечается снижение сывороточного железа. Вторая особенность анемии – это резистентность к витаминотерапии и препаратам железа.

Тромбозы и эмболии при глюкозагоме имеют место у 10 % больных и до сих пор не ясно, являются они свойством синдрома или это результат опухолевого процесса как такового, что нередко наблюдается в онкологической практике вообще. Более чем у 20 % больных отмечается диарея, редко стеаторея.

Лечение

Хирургическое и химиотерапевтическое.

Препаратами выбора при глюкозагоме являются стрептозотоцин и дакарбазин, позволяющие годами поддерживать ремиссию злокачественного процесса.

IV. Соматостатинома

Соматостатинома – это опухоль из β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы.

Клиническая картина

При соматостатиноме обнаруживается целый симптомокомплекс – сахарный диабет, желчно-каменная болезнь, диарея или стеаторея, снижение уровня хлоридов в крови (гипохлоридрия), снижение уровня гемоглобина в крови (анемия), похудание.

По-видимому, многие проявления являются результатом блокирующего действия соматостатина на ферментативную функцию поджелудочной железы и секрецию других гормонов островков Лангерганса, поэтому этот симптомокомплекс иногда называют «ингибирующий синдром».

Большинство из описанных соматостатином по характеру секреции оказались полигормональными, т. е. секретирующими множество гормонов. Вероятно, что это одна из причин разнообразных клинических проявлений заболевания.

Лечение Хирургическое.

V. Панкреатический пептид

Панкреатический пептид (PP) секретируется F-клетками поджелудочной железы. В основном пептид снижает сократительную функцию желчного пузыря, повышает тонус холедоха и тормозит экзокринную (внешнесекреторную) функцию поджелудочной железы. Как правило, опухоли из F-клеток выявляются случайно при операциях на желудке, кишечнике, желчном пузыре. Единственным ее проявлением может быть повышенное содержание панкреатического пептида в периферической крови. Тем не менее имеются наблюдения, когда секреция панкреатического пептида определяла развитие ulcerогенного синдрома или синдрома панкреатической холеры. В основном же секреция панкреатического пептида сопутствует образованию других гормонов и является своеобразным маркером любой островково-клеточной опухоли.

Лечение Хирургическое.

Глава 4. Надпочечники

I. Анатомия и физиология надпочечников

Особое место среди желез внутренней секреции занимают надпочечники – парные железы, расположенные над верхними полюсами почек. Правый надпочечник чаще напоминает пирамиду, а левый, несколько больший и лежащий ниже правого, – полумесяц. Каждый надпочечник имеет массу в среднем 10–12 г, которая не зависит от пола и массы тела. Надпочечники состоят из коркового слоя и мозгового вещества. На долю коркового слоя у взрослого человека приходится около 90 % ткани надпочечника. Этот слой состоит из 3 зон: наружной – клубочковой, средней – пучковой и внутренней (окружающей мозговой слой) – сетчатой. Границы между зонами несколько условны и непостоянны.

Кровоснабжение надпочечников весьма обильное. В надпочечниках имеется также обильная сеть лимфатических сосудов. Иннервация надпочечников берет начало от чревного и надпочечникового сплетений, но основным источником иннервации служат чревные нервы. Как в мозговой, так и в корковой части надпочечников есть многочисленные рецепторные окончания.

II. Гормоны, секретируемые надпочечниками

В корковом слое надпочечников вырабатывается более 50 различных гормонов, из них 8 оказывают выраженное биологическое действие. Общее название гормонов коркового слоя надпочечников – кортикостероиды.

Исходной структурой для синтеза стероидных гормонов служит холестерин. Холестерин, используемый для синтеза стероидных гормонов, образуется в самих надпочечниках из ацетата и частично поступает в железу с молекулами липопротеинов низкой или высокой плотности, синтезируемыми в печени.

Также корковый слой надпочечников служит единственным источником глюко- и минералокортикоидов в организме, важнейшим источником андрогенов у женщин и играет незначительную роль в продукции эстрогенов и прогестинов. Из минералокортикоидов (названных так по способности регулировать обмен солей) основным у человека является альдостерон.

Мозговой слой надпочечников вырабатывает 2 гормона – адреналин и норадреналин, которые называются катехоламинами.

III. Физиологические эффекты гормонов коры надпочечников в организме и механизм их действия

Продуцируемые надпочечниками соединения оказывают влияние на многие процессы обмена веществ и функции организма.

Гормоны коры надпочечников активно влияют на обменные процессы в организме, но главное их значение в том, что с их помощью организм адаптируется к постоянным изменениям окружающей среды, т. е. эти гормоны участвуют в приспособительных реакциях организма на стресс. Они принимают участие и в регуляции процессов роста и развития.

Уже сами названия – глюко– и минералокортикоиды – показывают, что они выполняют важные функции в регуляции различных сторон метаболизма.

Избыток глюкокортикоидов увеличивает образование гликогена и продукцию глюкозы печенью и снижает поглощение и утилизацию глюкозы периферическими тканями. В результате возникает гипергликемия и уменьшение толерантности к глюкозе, которые ведут к сахарному диабету. Напротив, при дефиците глюкокортикоидов снижается печеночная продукция глюкозы и возрастает чувствительность к инсулину, что может привести к гипогликемии. Эффекты глюкокортикоидов противоположны подобному действию инсулина, секреция которого в условиях стероидной гипергликемии повышается. Это приводит к нормализации уровня глюкозы крови натоцк, хотя нарушение толерантности к углеводам может сохраняться. В условиях сахарного диабета избыток глюкокортикоидов усугубляет нарушение глюкозотолерантности и повышает потребность организма в инсулине.

Под влиянием глюкокортикоидов активируются практически все этапы глюконеогенеза. Эти стероиды повышают общий синтез белка в печени с увеличением образования ряда трансминаз.

В мышцах, жировой и лимфоидной тканях стероиды не только тормозят синтез белка, но и ускоряют его распад, что приводит к высвобождению аминокислот в кровь. У человека острое действие глюкокортикоидов проявляется избирательным и выраженным повышением содержания в плазме аминокислот. При длительном действии стероидов в ней возрастает только уровень аланина.

Под влиянием глюкокортикоидов увеличивается и высвобождение глицерина из жировой ткани (вследствие стимуляции липолиза), а также лактата из мышц. Ускорение липолиза приводит к повышенному поступлению в кровь и свободных жирных кислот.

Важным эффектом глюкокортикоидов в сфере углеводного обмена является торможение поглощения и утилизации глюкозы периферическими тканями (главным образом жировой и лимфоидной). Имеются также данные о стимуляции глюкокортикоидами секреции глюкагона и торможении секреции инсулина.

Наблюдаемое при синдроме Иценко-Кушинга (когда продукция глюкокортикоидов повышена) перераспределение жира в организме (отложение на шее, лице и туловище и исчезновение на конечностях) может быть связано с неодинаковой чувствительностью различных жировых депо к стероидам и инсулину.

При недостатке в организме гормонов коры надпочечников происходит снижение артериального давления, уменьшение веса тела, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушения водносолевого и других видов обмена. У таких больных нарушаются приспособительные и защитные реакции, поэтому они подвержены инфекционным заболеваниям.

Влияние глюкокортикоидов на липолиз опосредуется торможением поглощения и метаболизма глюкозы в жировой ткани. В результате в ней уменьшается количество глицерина, необходимого для реэстерификации жирных кислот, и в кровь попадает больше свободных жирных кислот. Последнее обуславливает склонность к кетозу. Кроме того, глюкокортикоиды могут и прямо стимулировать кетогенез в печени, что особенно ярко проявляется в условиях дефицита инсулина.

Минералокортикоиды регулируют ионный гомеостаз организма, влияя на почки, кишечник, слюнные и потовые железы. Не исключено также их прямое действие на эндотелий сосудов, сердце и мозг. Однако в любом случае число тканей, чувствительных к минералокортикоидам в организме, намного меньше количества тканей, реагирующих на глюкокортикоиды.

Наиболее важным из известных на сегодня «органов-мишеней» минералокортикоидов являются почки. Большинство эффектов этих стероидов локализовано в собирательных канальцах коркового вещества, где они способствуют увеличению реабсорбции натрия, а также секреции калия и водорода (аммония). Эти действия минералокортикоидов возникают спустя 0,5–2 ч после их введения, сопровождаются активацией синтеза белка и сохраняются в течение 4–8 ч. При дефиците

минералокортикоидов в организме развивается потеря натрия, задержка калия и метаболический ацидоз. Избыток гормонов вызывает противоположные сдвиги.

Минералокортикоиды повышают также выведение магния и кальция с мочой. Эти эффекты в свою очередь связаны с действием гормонов на почечную динамику натрия.

Важные эффекты минералокортикоидов в сфере гемодинамики (в частности, изменение артериального давления) во многом опосредованы их почечным действием.

Механизм клеточных эффектов альдостерона в целом как у других стероидных гормонов. Не исключено также влияние альдостерона на фосфолипазную и ацилтрансферазную активность, в силу чего меняется фосфолипидный состав клеточной мембраны и ионный транспорт. Механизм действия минералокортикоидов на секрецию калия и иона водорода в почках менее изучен.

IV. Физиологические эффекты гормонов мозгового слоя надпочечников – катехоламинов и механизм их действия

Эффекты катехоламинов начинаются с взаимодействия со специфическими рецепторами клеток-«мишеней». Если рецепторы тиреоидных и стероидных гормонов локализуются внутри клеток, то рецепторы катехоламинов присутствуют на наружной клеточной поверхности.

Существует концепция о наличии в тканях α - и β -адренорецепторов.

Природные катехоламины – адреналин и норадреналин – способны взаимодействовать с рецепторами обоих типов, однако адреналин проявляет большее сродство к β -, а норадреналин – к « α -рецепторам». Катехоламины сильнее активируют сердечные β -адренорецепторы, нежели β -рецепторы гладких мышц, что позволило подразделить β -тип рецепторов на подтипы: β -1-рецепторы (сердце, жировые клетки) и β -2-рецепторы (бронхи, кровеносные сосуды и т. д.).

Количество β -рецепторов колеблется от 1000 до 2000 на клетку. Биологические эффекты катехоламинов, опосредуемые β -рецепторами, связаны, как правило, с активацией аденилатциклазы повышением внутриклеточного содержания циклического АМФ.

Число адренорецепторов в разных органах может контролироваться другими гормонами. Так, эстрадиол увеличивает, а прогестерон уменьшает число « α -адренорецепторов в матке, что сопровождается соответственным повышением и снижением ее сократительной реакции на катехоламины.

Важно помнить, что оба эндогенных катехоламина – адреналин и норадреналин – способны взаимодействовать как с α -, так и с β -рецепторами. Поэтому биологическая реакция данного органа на адренергическую активацию во многом зависит от типа присутствующих в нем рецепторов. Однако это не означает, что избирательная активация нервного или гуморального звена симпатико-адреналовой системы невозможна. В большинстве случаев наблюдается усиленная деятельность различных ее звеньев. Так, принято считать, что гипогликемия рефлекторно активирует именно мозговой слой надпочечников, тогда как снижение артериального давления сопровождается в основном выбросом норадреналина из окончаний симпатических нервов.

Важно учитывать, что результаты внутривенного введения катехоламинов не всегда адекватно отражают эффекты эндогенных соединений. Это относится в основном к норадреналину, так как в организме он выделяется главным образом не в кровь, а непосредственно в синаптические щели. Поэтому эндогенный норадреналин активирует, например, не только сосудистые « α -рецепторы (повышение артериального давления), но и β -рецепторы сердца (учащение сердцебиений), тогда как введение норадреналина извне приводит преимущественно к активации сосудистых « α -рецепторов и рефлекторному (через вагус) замедлению сердцебиений. Низкие дозы адреналина активируют в основном β -рецепторы мышечных сосудов и сердца, в результате чего падает периферическое сосудистое сопротивление и увеличивается минутный объем сердца. В некоторых случаях первый эффект может преобладать, и после введения адреналина развивается гипотензия. В более высоких дозах адреналин активирует и « α -рецепторы, что сопровождается повышением периферического сосудистого сопротивления и на фоне роста минутного объема сердца приводит к повышению артериального давления. Однако сохраняется и его влияние на сосудистые β -рецепторы. В результате прирост систолического давления превышает аналогичный показатель диастолического (увеличение пульсового давления). При введении еще больших доз начинают преобладать « α -миметические эффекты адреналина: систолическое и диастолическое давление возрастают параллельно, как под влиянием норадреналина.

Воздействие катехоламинов на обмен веществ складывается из их прямых и опосредованных эффектов. Первые реализуются главным образом через β -рецепторы. Более сложные процессы связаны с печенью. Хотя усиление печеночного гликогенолиза традиционно считается результатом активации β -рецепторов, но имеются данные и об участии в этом « α -рецепторов. Опосредованные эффекты катехоламинов связаны с модуляцией секреции многих других гормонов, например инсулина. В действии адреналина на его секрецию явно преобладает « α -адренергический компонент, поскольку показано, что любой стресс сопровождается торможением инсулиновой секреции. Сочетание прямых и опосредованных эффектов катехоламинов обуславливает гипергликемию, сопряженную не только с повышением печеночной продукции глюкозы, но и с торможением ее утилизации периферическими тканями. Ускорение липолиза вызывает повышенную доставку жирных кислот в печень и интенсификацию продукции кетоновых тел. Усиление гликолиза в мышцах приводит к повышению выхода в кровь лактата и пирувата, которые вместе

с глицерином, высвобождающимся из жировой ткани, служат предшественниками печеночного глюконеогенеза.

Сходство продуктов и способов реагирования симпатической нервной системы и мозгового слоя надпочечников явилось основанием для объединения этих структур в единую симпатико-адреналовую систему организма с выделением нервного и гормонального ее звеньев.

V. Заболевания надпочечников, ведущие к нарушению выработки гормонов, и их лечение

1. Острая и хроническая надпочечниковая недостаточность

А. Острая надпочечниковая недостаточность – тяжелое состояние организма, клинически проявляющееся сосудистым коллапсом, резкой адинамией (обездвиженностью), постепенным затемнением сознания, а затем и его потерей. Такое состояние возникает при внезапном уменьшении или прекращении секреции гормонов коры надпочечников.

Причины возникновения острой надпочечниковой недостаточности

Надпочечниковые, или аддисонические, кризы развиваются чаще у больных с первичным или вторичным поражением надпочечников. Реже встречаются у больных без предшествующих заболеваний надпочечников.

Декомпенсация обменных процессов у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью, возникающая в результате неадекватной заместительной терапии на фоне острых инфекций, травм, операций, смены климата и тяжелой физической нагрузки, сопровождается развитием острой формы болезни. Развитие аддисонического криза иногда является первым проявлением заболевания при латентно протекающей и недиагностированной болезни Аддисона, синдроме Шмидта. Острая надпочечниковая недостаточность постоянно угрожает больным с двусторонней адреналэктомией (удалением обеих надпочечников), произведенной у больных с болезнью Иценко-Кушинга, и других состояниях.

К заболеваниям надпочечников, при которых возможны аддисонические кризы, относятся адреногенитальный синдром и изолированная недостаточность секреции альдостерона. У детей с сольтеряющей формой адреногенитального синдрома и у взрослых во время интеркуррентных заболеваний и в экстремальных состояниях возникает острая надпочечниковая недостаточность. Ее развитие возможно при вторичной надпочечниковой недостаточности: заболеваниях гипоталамо-гипофизарного происхождения и неэндокринных вследствие экзогенного введения кортикостероидов. При гипоталамо-гипофизарной недостаточности, сопровождающейся дефицитом адренокортикотропного

гормона и других тропных гормонов, при синдроме Симондса, Шиена и др., оперативном удалении аденом гипофиза и лучевой терапии при акромегалии, болезни Иценко-Кушинга, пролактиномах во время стрессовых ситуаций есть вероятность надпочечниковых кризов.

Особую группу составляют больные, ранее лечившиеся глюкокортикоидами по поводу неэндокринных заболеваний. В результате длительного приема глюкокортикоидных препаратов у них снижается функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, чаще всего при операционном или инфекционном стрессе выявляется несостоятельность функции коры надпочечников – развивается аддисонический криз. Синдром «отмены», протекающий как острая надпочечниковая недостаточность, возникает у больных при быстром снятии гормонов, при длительном их применении при различных заболеваниях, чаще аутоиммунного происхождения. Проявления острой надпочечниковой недостаточности развиваются и без предшествующего патологического процесса в надпочечниках. Заболевание, вызванное тромбозом или эмболией вен надпочечников, носит название синдрома Уотерхауса – Фридериксена. Геморрагический инфаркт надпочечников при этом синдроме возникает на фоне менингококковой (классический вариант), пневмококковой или стрептококковой бактериемии, но может наблюдаться и при поражении вирусом полиомиелита. Синдром Уотерхауса – Фридериксена встречается в любом возрасте. У новорожденных наиболее частой причиной апоплексии надпочечников является родовая травма, на втором месте – инфекционнотоксические факторы.

Острые кровоизлияния в надпочечники описаны при различных стрессах, больших операциях, сепсисе, ожогах, при лечении препаратами адренокортикотропного гормона и антикоагулянтами, у беременных женщин, у больных СПИДом. Тяжелые стрессовые ситуации приводят к двустороннему кровоизлиянию в надпочечники у военнослужащих. Острые инфаркты возникают во время операций на сердце по поводу рака желудка, пищевода. Сепсис и септические состояния при перитонитах и бронхопневмониях могут сопровождаться кровоизлияниями в надпочечники. При ожоговой болезни возникают как острые инфаркты, так и снижение секреции гормонов корой надпочечников в результате длительного стресса.

В основе *патогенеза* острого гипокортицизма лежит декомпенсация всех видов обмена и процессов адаптации, связанная с прекращением секреции гормонов коры надпочечников.

При заболевании из-за отсутствия синтеза глюко- и минералокортикоидных гормонов корой надпочечников в организме происходит потеря ионов натрия и хлоридов с мочой и уменьшением всасывания их в кишечнике. Наряду с этим из организма выделяется жидкость. При нелеченной острой надпочечниковой недостаточности наступает его обезвоживание за счет потери внеклеточной жидкости и вторичного перехода воды из внеклеточного пространства в клетку. В связи с резкой дегидратацией (обезвоживанием) организма уменьшается объем крови, что приводит к шоку. Потеря жидкости происходит и через желудочно-кишечный тракт. Наступление неукротимой рвоты, частый жидкий стул являются проявлениями тяжелых нарушений электролитного баланса.

В патогенезе острой надпочечниковой недостаточности принимает участие и нарушение обмена калия. В отсутствии гормонов коры надпочечников наблюдается повышение его уровня в сыворотке крови, в межклеточной жидкости и в клетках. В условиях надпочечниковой недостаточности уменьшается выделение калия с мочой, так как альдостерон способствует экскреции калия дистальными отделами извитых канальцев почек. Избыток калия в сердечной мышце ведет к нарушению сократительной способности миокарда, могут возникнуть локальные изменения, снижаются функциональные резервы миокарда. Сердце не в состоянии адекватно реагировать на повышенную нагрузку.

В условиях острой формы болезни в организме нарушается углеводный обмен; уровень сахара в крови снижается, уменьшаются запасы гликогена в печени и скелетных мышцах, повышается чувствительность к инсулину. При недостаточной секреции глюкокортикоидов синтез и метаболизм гликогена в печени нарушены. В ответ на гипогликемию в печени не наступает повышения освобождения глюкозы. Назначение глюкокортикоидов посредством усиления глюконеогенеза в печени из белков, жиров и других предшественников приводит к нормализации углеводного обмена. Клинические проявления гипогликемии сопровождают острую надпочечниковую недостаточность, но в некоторых случаях в результате резкого дефицита глюкозы в тканях развивается гипогликемическая кома.

При недостатке глюкокортикоидов снижается уровень мочевины – конечного продукта азотистого обмена. Действие глюкокортикоидов на белковый обмен не является только катаболическим. Оно значительно сложнее и зависит от многих факторов.

Клиническая картина

Развитие острой надпочечниковой недостаточности для больных с хроническими заболеваниями надпочечников представляет большую угрозу для жизни.

Для аддисонического криза характерно развитие продромального предкризового состояния, когда основные признаки заболевания заметно усиливаются.

Этот период протекает у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью. В случаях, когда функция надпочечников нарушается внезапно в результате кровоизлияния, некрозов, клинические симптомы острого гипокортицизма могут развиваться без предвестников. Время течения аддисонического криза может быть различным: от нескольких часов до нескольких дней. Это зависит от степени выраженности надпочечниковой недостаточности, причины криза, от общего состояния организма и времени назначения гормональной терапии. Развитие предвестников аддисонического криза может наблюдаться и у больных, принимающих заместительную терапию, если дозы по каким-либо причинам недостаточные. Симптомы предкризового состояния возникают и у больных с недиагностированной формой заболевания. Для латентно протекающей хронической надпочечниковой недостаточности характерно частое возникновение кризов при различных стрессовых состояниях.

В период продромы аддисонического криза нарастает общая астенизация больного, ухудшается аппетит, снижается масса тела, усиливается пигментация кожных покровов, появляются боли в суставах и мышцах, нарастает гипотония.

Существуют различные формы клинических проявлений острой надпочечниковой недостаточности. Типичным для криза является наличие сердечно-сосудистой недостаточности, желудочно-кишечных проявлений и психоневрологической симптоматики различной степени тяжести.

Целесообразно выделить:

- 1) криз, протекающий с преобладанием сердечно-сосудистой декомпенсации;
- 2) острый гипокортицизм, сопровождающийся желудочно-кишечными расстройствами;
- 3) криз, протекающий с преобладанием нервно-психических симптомов.

При сердечно-сосудистой форме превалируют симптомы сосудистой недостаточности. Прогрессивно снижается артериальное давление, пульс становится слабого наполнения, сердечные тоны глухие, пигментация кожи усиливается и за счет цианоза, температура тела снижается, при

дальнейшем развитии этих симптомов развивается коллапс.

Желудочно-кишечные проявления вначале характеризуются полной потерей аппетита до отвращения к пище и даже запаху от нее. Затем возникают тошнота, рвота, которая нередко становится неукротимой, присоединяется жидкий стул. Многократная рвота и понос быстро приводят к обезвоживанию организма. Появляются боли в животе, чаще носящие разлитой спастический характер. Иногда возникает картина острого живота с характерными симптомами для острого аппендицита, панкреатита, холецистита, прободной язвы, кишечной непроходимости.

Ошибка в диагностике у больных с аддисоническим кризом и оперативное вмешательство могут быть для них роковыми.

В период развития аддисонического криза появляются *церебральные нарушения*: эпилептические судороги, менингеальные симптомы, бредовые реакции, заторможенность, затемнение сознания, ступор. Нарушения центральной нервной системы обусловлены отеком мозга, изменениями электролитного баланса, гипогликемией. Купирование судорожных эпилептических припадков у больных во время острого гипокортицизма препаратами ДОКСА дает лучший терапевтический эффект, чем различные противосудорожные средства. Повышение содержания калия в плазме у больных с острой надпочечниковой недостаточностью приводит к нарушению нервно-мышечной возбудимости. Клинически это проявляется в виде парестезии, проводниковых расстройств поверхностной и глубокой чувствительности. Мышечные судороги развиваются в результате уменьшения внеклеточной жидкости.

Клиническая картина

Проявления острой надпочечниковой недостаточности, которая начинается у детей и взрослых внезапно без предшествующего заболевания коры надпочечников, имеют ряд особенностей. Развитие клинических симптомов зависит при синдроме Уотерхауса-Фридериксена от степени разрушения коры надпочечников.

У детей причиной острой надпочечниковой недостаточности чаще бывает именно синдром Уотерхауса – Фридериксена. Асфиксия, родовая травма, инфекционные процессы (грипп, скарлатина, дифтерия) могут приводить к острой деструкции коры надпочечников. Патогенетической основой синдрома являются инфекционный шок, ведущий к острому сосудистому спазму, кровоизлияниям и некрозам коры и мозгового слоя надпочечников, а также посттравматический инфаркт надпочечников. Клинические проявления острой надпочечниковой недостаточности в детском возрасте развиваются быстро. В течение нескольких часов ребенок

становится вялым, отказывается от пищи, у него повышается температура, возникают судорожные подергивания мышц, боли в животе. В дальнейшем нарастает падение артериального давления, появляются менингеальные симптомы, наступает потеря сознания.

У взрослых синдром Уотерхауса – Фридериксена чаще возникает при хирургическом стрессе, применении коагулянтов, родах. При больших, длительных операциях применение для наркоза и обезболивания различных препаратов, которые являются активаторами гипоталамо–гипофизарно-надпочечниковой системы, может привести к инфаркту надпочечников. Острое массивное кровоизлияние в надпочечники сопровождается внезапными коллаптоидными состояниями. Прогрессивно снижается артериальное давление, появляется петехиальная сыпь на коже, повышается температура тела, наступают признаки острой сердечной недостаточности – цианоз, одышка, учащенный малый пульс. Иногда ведущим симптомом являются сильные боли в животе, чаще в правой половине или околопупочной области. В некоторых случаях возникают симптомы внутреннего кровотечения. В клинической картине острой надпочечниковой недостаточности, кроме симптомов, свойственных кризу, всегда можно обнаружить нарушения, являющиеся причинами его возникновения: сепсис, инфекции, чаще пневмонии, бронхиты, операционный стресс.

Лечение

При острой надпочечниковой недостаточности необходимо срочно применять заместительную терапию синтетическими препаратами глюко– и минералокортикоидного действия, а также провести мероприятия по выведению больного из шокового состояния. Вовремя начатое лечение оставляет больше возможностей вывести больного из криза. Наиболее опасными для жизни являются первые сутки острого гипокортицизма. В лечебной практике нет никакой разницы между кризом у больных, возникшим при обострении аддисоновой болезни после удаления надпочечников, и коматозным состоянием, произошедшим в результате острого разрушения коры надпочечников при других заболеваниях.

Из препаратов глюкокортикоидного действия в условиях острой надпочечниковой недостаточности отдают предпочтение гидрокортизону. Он вводится внутривенно струйно и капельно, для этого используют гидрокортизон гемисукцинат или адрезон (кортизон). Для внутримышечного введения применяют гидрокортизон ацетат в виде суспензии. При остром надпочечниковом кризе обычно сочетают все три способа введения гидрокортизона. Начинают с гидрокортизона сукцината –

100–150 мг внутривенно струйно. Такое же количество препарата растворяют в 500 мл равных количеств изотонического раствора хлорида натрия и 5 %-ного раствора глюкозы и вводят капельно в течение 3–4 ч со скоростью 40–100 капель в минуту. Одновременно с внутривенным введением воднорастворимого гидрокортизона производят введение суспензии препарата по 50–75 мг каждые 4–6 ч. Доза зависит от тяжести состояния и результатов повышения артериального давления, нормализации электролитных нарушений. В течение первых суток общая доза гидрокортизона составляет от 400–600 мг до 800–1000 мг, иногда и больше. Внутривенное введение гидрокортизона продолжается до выведения больного из коллапса и повышения артериального давления выше 100 мм рт. ст., а затем продолжают внутримышечное его введение 4–6 раз в сутки в дозе 50–75 мг с постепенным уменьшением дозы до 25–50 мг и увеличением интервалов введения до 2–4 раз в сутки в течение 5–7 дней. Затем больных переводят на пероральное (таблетированное) лечение преднизолоном (10–20 мг в сутки) в сочетании с кортизоном (25–50 мг).

Введение глюкокортикоидов нужно сочетать с назначением минералокортикоидов – ДОКСА (дезоксикортикостерона ацетата). Препарат вводят внутримышечно по 5 мг (1 мл) 2–3 раза в первые сутки и 1–2 раза на второй день. Затем доза ДОКСА снижается до 5 мг ежедневно или через 1–2 дня. Нужно помнить, что масляный раствор ДОКСА всасывается медленно, эффект может проявиться лишь через несколько часов от начала инъекции.

Наряду с введением гормонов проводят лечебные мероприятия по борьбе с обезвоживанием организма и явлениями шока. Количество изотонического раствора хлорида натрия и 5 %-ного раствора глюкозы в первые сутки составляет 2,5–3,5 л. При многократной рвоте рекомендуется внутривенное введение 10–20 мл 10 %-ного раствора хлорида натрия в начале лечения и повторное введение при выраженной гипотонии и анорексии. Кроме изотонического раствора хлорида натрия и глюкозы, при необходимости назначают полиглюкин в дозе 400 мл, плазму крови.

Недостаточная эффективность лечения аддисонического криза может быть связана с малой дозой гормональных препаратов или растворов солей или с быстрым снижением дозировки препаратов. Применение преднизолона вместо гидрокортизона, мало влияющего на задержку жидкости, ведет к более медленной компенсации обменных процессов во время аддисонического криза.

Осложнения гормональной терапии связаны с передозировкой препаратов. Наиболее частые из них – отечный синдром, отеки на

конечностях, лице, в полостях, парестезии, параличи. Эти симптомы связаны с гипокалиемией, и достаточно сократить дозу ДОКСА или временно отменить препарат, прервать введение поваренной соли, чтобы эти симптомы уменьшились. В этих случаях назначают хлористый калий в растворе или в порошке до 4 г в сутки, при острой гипокалиемии показано внутривенное введение 0,5 %-ного раствора хлорида калия в 500 мл 5 %-ного раствора глюкозы. При явлениях отека мозга вводят маннитол, показаны мочегонные препараты. Передозировка глюкокортикоидами сопровождается развитием психических осложнений – от нарушения настроения и сна до выраженного беспокойства, иногда протекающего с галлюцинациями. Снижение дозы кортикостероидов до поддерживающих доз обычно купирует эти психические проявления.

Проводится симптоматическая терапия. Если криз вызван инфекционными заболеваниями, используют антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия, сульфаниламидные препараты. Для компенсации сердечно-легочной недостаточности используют внутривенные вливания корглюкона и строфантина в адекватных дозах под контролем электрокардиограммы.

Прогноз Смертность при кровоизлияниях в надпочечники высокая – до 50 %. Прогноз зависит от ранней правильной постановки диагноза. Своевременная борьба с сосудистым коллапсом, сепсисом и другими причинами, вызвавшими острый криз, делает прогноз не столь безнадежным, однако после выздоровления признаки нарушения функции надпочечников остаются, и больные пожизненно нуждаются в заместительной терапии синтетическими аналогами гормонов коры надпочечников.

Профилактика

Своевременное распознавание и лечение начальной или подострой недостаточности надпочечников являются важными для профилактики прогрессирования криза. Развитие предвестников криза или острого гипокортицизма может быть предотвращено у больных с хроническим гипокортицизмом во время больших и малых операционных вмешательств инфекционных процессов, в течение беременности, родов. В профилактических целях назначается парентеральное введение глюкокортикоидов и препаратов ДОКСА в меньших дозах, чем при аддисоническом кризе. За сутки до операции вводят гидрокортизон внутримышечно по 25–50 мг 2–4 раза в день, ДОКСА – по 5 мг/сутки. В день операции дозу препарата увеличивают в 2–3 раза. Во время оперативного вмешательства вводят гидрокортизон – 100–150 мг

внутривенно капельно и по 50 мг внутримышечно каждые 4–6 ч в течение 1–2 суток. Парентеральное введение гидрокортизона продолжают после операции в течение 2–3 дней. Затем постепенно переводят на заместительную терапию таблетками преднизолона, кортизона и ДОКСА. Сначала доза превышает обычную, длительность зависит от общего состояния больного. Когда тяжесть операционного стресса ликвидируется, его переводят на дозы препаратов, применяемые до операции.

Б. Хроническая недостаточность коры надпочечников. Заболевание, обусловленное недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников при их повреждении (первичный) или нарушениях гипоталамо-гипофизарной регуляции (вторичный и третичный).

К наиболее частым причинам первичного разрушения надпочечников следует отнести аутоиммунные процессы и туберкулез, к редким – опухоли (ангиомы, ганглионевромы), метастазы, инфекции (грибковые, сифилис). Разрушается кора надпочечников при тромбозе вен и артерий. Полное удаление надпочечников применяют при болезни Иценко-Кушинга, гипертонической болезни.

В основе первичного гипокортицизма лежит атрофия коры надпочечников, чаще всего как следствие аутоиммунного процесса. В связи с этим уменьшается число клеток, продуцирующих глюкокортикоиды (кортизол, гидрокортизон) и минералокортикоиды (альдостерон).

Вторичная недостаточность коры надпочечников развивается при опухолях головного мозга, после перенесенных нейроинфекций, травматических повреждений мозга, массивных кровотечений. В основе патогенеза – недостаточная секреция кортикотропина. Обычно она сочетается с недостаточностью других тропных гормонов гипофиза (гонадотропины, тиротропин). При лечении глюкокортикоидными гормонами также развивается вначале вторичная недостаточность коры надпочечников с угнетением секреции кортикотропина по закону обратной связи. Длительная терапия может привести к атрофии коры надпочечников. *Третичный гипокортицизм* возникает при уменьшении секреции кортиколиберина как следствие опухоли или ишемии гипоталамической области.

Патогенез

Снижение при болезни Аддисона продукции глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов корой надпочечников приводит к нарушению всех видов обмена в организме. В результате недостатка глюкокортикоидов, обеспечивающих глюконеогенез, уменьшаются запасы

гликогена в мышцах и печени, понижается уровень глюкозы в крови и тканях. Содержание сахара крови после нагрузки глюкозой не изменяется. Характерна плоская гликемическая кривая. У больных часто возникают гипогликемические состояния. Снижение уровня глюкозы в тканях и органах приводит к адинамии и мышечной слабости. Глюкокортикоиды активно влияют на синтез и катаболизм белков, проявляя одновременно антикатаболическое и катаболическое действие. При снижении продукции глюкокортикоидных гормонов угнетается синтез белков в печени, а недостаточное образование андрогенов ослабляет анаболические процессы. В силу этих причин у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью уменьшается масса тела в основном за счет мышечной ткани.

Глюкокортикоиды значительно влияют на распределение жидкости в тканях и на экскрецию воды из организма. Поэтому у больных снижается способность к быстрому выведению жидкости после водной нагрузки. Изменение в психической эмоциональной деятельности у больных с недостаточной продукцией глюкокортикоидов вызывается действием адренкортикотропного гормона, который влияет на различные процессы в центральной нервной системе.

Клиническая картина

Ранние признаки: утомляемость и слабость во второй половине дня, повышенная чувствительность к действию солнечных лучей со стойким загаром, снижение резистентности к инфекции и затяжное течение простудных заболеваний, ухудшение аппетита.

Развернутая клиническая симптоматика весьма типична и характеризуется пигментацией кожи и слизистых оболочек различного оттенка – от золотистого до сероватого, особенно в местах трения (подмышечные впадины, паховая область, кисти рук и локти, губы и слизистая оболочка полости рта, рубцы и шрамы). Отмечаются стойкая артериальная гипотензия, тахикардия, диспептические расстройства, боли в животе, похудание, резкая мышечная слабость, затрудняющая передвижение даже медленным шагом. Специфическими признаками является повышенная потребность в соли и склонность к гипогликемическим реакциям.

Глюкокортикоиды и альдостерон играют определенную роль в поддержании нормального уровня кровяного давления, процессов глюконеогенеза, а андрогены, секретлируемые корой надпочечников, обладают анаболическим эффектом. При недостаточности их секреции снижается тонус артериол и капилляров, понижаются уровень сахара в

плазме и анаболические процессы в тканях и мышцах. В связи с этим снижается масса тела и наступает выраженная астения. Потеря массы тела – почти постоянный симптом болезни Аддисона – может быть постепенной или быстрой. Похудание обычно зависит от степени нарушения аппетита и выраженности желудочно– кишечных нарушений. Последние отличаются большим разнообразием: снижение и потеря аппетита, боли в животе, как правило, без четкой локализации, усиливающиеся в период декомпенсации болезни. Характерные и частые проявления – гипацидный гастрит, спастический колит, нередко язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки. Преобладание жалоб на изменения со стороны желудочно-кишечного тракта у некоторых больных приводит к поздней диагностике хронической надпочечниковой недостаточности, больные длительное время наблюдаются у гастроэнтерологов.

Снижение массы тела при болезни Аддисона связано с истинным уменьшением количества мышечной ткани и потерей тканями жидкости.

Астенизация встречается у большинства больных с хронической надпочечниковой недостаточностью и характеризуется общей слабостью, вялостью, невозможностью вести активный образ жизни. Отдых, как правило, не приводит к восстановлению сил и бодрости. Нередко больным трудно вставать с постели из-за головокружений и потемнения в глазах, тошноты. Астения связана с нарушением всех видов обмена – электролитного, углеводного, белкового; уменьшение и исчезновение ее наступает после компенсации надпочечниковой недостаточности.

При хронической надпочечниковой недостаточности снижается функция половых желез. Обнаружено уменьшение секреции гонадотропинов, особенно фолликулостимулирующего гормона. Недостаток надпочечниковых гормонов нарушает репродуктивную функцию, вызывает патологию беременности.

Психические нарушения встречаются более чем у половины больных болезнью Аддисона. При хронической надпочечниковой недостаточности выявляются психические и неврологические нарушения. Иногда они носят нестойкий и легкий характер. Отмечаются апатия или раздражительность, нарушение памяти. С развитием заболевания появляются снижение инициативы, оскудение мышления, негативизм. Острые психические состояния, сопровождающиеся галлюцинациями, наблюдаются довольно редко. У больных с недостаточностью секреции гормонов коры надпочечников на электроэнцефалограмме обнаруживаются изменения: замедленные волны во всех отведениях, уменьшение числа α - и β -волн.

Снижение психической активности и изменение

электроэнцефалограммы большинство исследователей связывают с нарушением метаболизма в мозговой ткани, вызванным снижением уровня глюкозы крови и хронической гипогликемией. Повышенная секреция адренокортикотропного гормона у больных с первичным поражением надпочечников также оказывает влияние на поведенческие реакции, процессы запоминания.

В подростковом возрасте первичный гипокортицизм может сочетаться с кандидозом, гипотиреозом, а у взрослых – с аутоиммунным тиреоидитом, токсическим зобом, инсулинзависимым сахарным диабетом. При вторичном и третичном гипокортицизме клиническая симптоматика менее выражена, пигментации, как правило, нет. Четкие признаки заболевания могут появиться только при стрессовых ситуациях.

Лечение

Основано на стимуляции синтеза собственных гормонов и заместительной гормональной терапии под контролем следующих параметров: артериальное давление, масса тела, цвет кожных покровов, уровень кортизола и кортикотропина, содержание калия и натрия в крови.

В диете должно быть повышенное содержание углеводов (не менее 60 %), а также достаточное количество поваренной соли и витаминов. Если удастся достигнуть компенсации состояния по указанным критериям назначением аскорбиновой кислоты от 1,5 до 2,5 г/сутки, больной не нуждается в постоянной гормональной терапии. В таких случаях стероидные гормоны – глюкокортикоиды – назначаются только на период стрессовых ситуаций (заболевание, тяжелая физическая нагрузка, нервное перенапряжение). В случае сохранения признаков болезни на фоне приема аскорбиновой кислоты назначаются гормоны с преимущественно глюкокортикоидной активностью, предпочтительней натуральные (кортизон). Доза подбирается индивидуально до достижения признаков компенсации. Если не удается компенсировать состояние глюкокортикоидными гормонами, к лечению добавляют минералокортикоиды (ДОКСА). Необходимо избегать передозировки, иначе будет отмечаться задержка жидкости и развитие синдрома гипертензии.

Главный принцип заместительной терапии хронической недостаточности коры надпочечников заключается в достижении и сохранении клинико-гормональной компенсации заболевания.

Заместительная терапия синтетическими гормонами, обладающими глюкокортикоидным, минералокортикоидным и анаболическим действием, жизненно необходима для больных с хронической надпочечниковой

недостаточностью и не может отменяться ни при каких условиях. Компенсация надпочечниковой недостаточности зависит не только от количества введенного препарата, но и от различных условий, связанных с функциональным состоянием организма. Синтетические аналоги гормонов ведут себя в организме не совсем так, как природные. Например, известно, что специфический белок транскортин связывает около 92 % кортизола и лишь 70 % синтетических его аналогов. Считается, что всасывание гормонов в желудочнокишечном тракте почти полное, но при различных нарушениях функции желудка и кишечника эти условия могут нарушаться. Для перорального назначения применяются синтетические аналоги глюкокортикоидного действия: кортизон-ацетат, преднизолон, преднизон, урбазон. Первые два обладают наибольшим преимуществом. Для внутримышечного и внутривенного введения используют суспензию гидрокортизона и солукортеф, преднизолон. Внутримышечно главным образом – гидрокортизон.

Кортизон в печени в основном превращается в кортизол и становится физиологически активным. Наибольшая концентрация препарата в крови определяется через 1–2 ч после введения, а через 8–10 ч почти не определяется. Большой эффективностью, чем кортизон, обладает 9 альфа-фторкортизол – уже через 30 мин после приема его уровень в крови значительно увеличивается, достигая максимума спустя 6–8 ч. Преднизолон содержится в крови 12–36 ч, а гидрокортизон, введенный внутримышечно, – 4–6 ч. Для компенсации хронической надпочечниковой недостаточности необходимо использовать комбинацию преднизолона и кортизона. Доза препаратов зависит от тяжести заболевания и степени компенсации.

При легкой степени хронической надпочечниковой недостаточности рекомендуется проводить лечение кортизоном в дозе 12,5–25 мг/сутки в один или два приема. Если доза принимается один раз, то утром после завтрака. Комбинировать лечение можно с назначением аскорбиновой кислоты 1–1,5 г/сутки во время еды.

При средней тяжести заболевания обычно назначается преднизолон – 5–7,5 мг после завтрака, а во второй половине дня – 25 мг кортизона-ацетата.

Больным с тяжелым течением хронической надпочечниковой недостаточности, которая наблюдается как при болезни Аддисона, так и после удаления надпочечников по поводу болезни Иценко-Кушинга и других заболеваний, приходится иногда назначать глюкокортикоиды в три приема и обязательно комбинировать их с препаратами ДОКСА.

Например, преднизолон рекомендуется в дозе 5–7,5 мг в сочетании с 1 таблеткой ДОКСА под язык после завтрака, кортизон – в дозах 25 мг после обеда и 12,5 мг после ужина. При низком артериальном давлении и плохом аппетите можно добавить к назначениям 1 таблетку ДОКСА днем. Считается, что приведенные дозы, хотя и считаются схематичными, должны компенсировать надпочечниковую недостаточность, если нет каких-либо причин, требующих их увеличения.

При средней и тяжелой форме хронической надпочечниковой недостаточности у большинства больных аддисоновой болезнью и у всех после удаления надпочечников необходимо добавить к лекарственным веществам глюкокортикоидного действия препараты с минералокортикоидным эффектом. Суточная потребность в дезоксикортикостероне– ацетате составляет 5-10 мг. Препараты ДОКСА имеются в различных формах для перорального и внутримышечного введения. Таблетки ДОКСА по 5 мг используются сублингвально (под язык). 0,5 %-ный масляный раствор ДОКСА применяется по 1 мл внутримышечно. Пролонгированный препарат триметилацетат дезоксикортикостерона назначается внутримышечно по 1 мл один раз в 10–12 дней. Наиболее активным синтетическим минералокортикоидом является флудрокортизон ацетат. В Польше он производится под названием «кортинеф», а в Великобритании – «флоринеф». Препарат в дозе 0,05-0,1 мг применяется как поддерживающий. В период декомпенсации заболевания его доза увеличивается в 2–3 раза. К объективным показателям действия минералокортикоидов относятся повышение артериального давления, нормализация соотношения натрий / калий, повышение уровня в плазме натрия и снижение содержания калия.

Существует несколько важных условий для заместительной терапии при хронической надпочечниковой недостаточности.

Доза и время введения препаратов должны назначаться с учетом продукции и суточного ритма выделения кортикостероидов у здорового человека: 2/3 суточной дозы вводится от 7–9 ч утра и 1/3 – во второй половине дня; препараты всегда назначаются после еды.

Применение кортикостероидов годами может приводить к нарушениям желудочно-кишечного тракта; при стрессах, инфекциях, операциях, травмах доза глюко- и минералокортикоидов увеличивается в 2–3 раза по сравнению с поддерживающей дозой.

В случае появления у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью желудочно-кишечных расстройств пероральные препараты заменяют парентеральным введением гидрокортизона по 50-

100 мг 4–6 раз в сутки и ДОКСА по 5-15 мг до компенсации состояния.

Необходимо остановиться на особенностях ведения больных после удаления надпочечников по поводу болезни Иценко-Кушинга. После удаления одного надпочечника гормональная терапия не назначается, так как оставшийся надпочечник компенсирует потребность организма в гормонах. После удаления второго надпочечника (2-й этап) сразу в 1-е сутки больные получают внутривенно капельно 75-100 мг водорастворимого гидрокортизона. Одновременно назначаются внутримышечные инъекции гидрокортизона по следующей схеме: 1-2-е – сутки по 50–75 мг каждые 3 ч, 3-й день-50 мг каждые 4–5 ч, 4-5-е – 50 мг каждые 5 ч, 6-7-е сутки – 50 мг через 8 ч, 9-10-е сутки – по 50 мг 2 раза в день. Как правило, с 8-9-го дня больных постепенно переводят на пероральный прием кортикостероидов и в процессе наблюдения устанавливают фиксированную дозу препаратов. Назначается преднизолон по 5-15 мг/сутки, либо 5 мг препарата утром с 1 таблеткой ДОКСА, или 1 таблетка кортинефа и 25 мг кортизона во второй половине дня. В случаях сохранения у больных после удаления надпочечников гипертонии дозу заместительной терапии назначают такую же, как и без гипертонии, применяют и препараты ДОКСА. Заместительная терапия гормонами сочетается с гипотензивными средствами, предпочтение отдается препаратам раувольфии.

Нужно отметить, что аддисонический криз у больных с надпочечниковой недостаточностью и гипертонией может протекать на фоне повышенного артериального давления. При этих условиях больным необходимо проводить терапию, направленную на ликвидацию аддисонического криза.

После малых оперативных вмешательств больным с хронической надпочечниковой недостаточностью (вскрытие абсцессов, биопсии, экстракции зубов) в 1-е сутки вводят внутримышечно 3 раза по 50 мг гидрокортизона, на 2-3-й день – по 50 мг 2 раза, а с 3-4-го дня больного переводят на обычную дозу кортикостероидных препаратов в таблетках.

При проведении больным с хронической надпочечниковой недостаточностью хирургических вмешательств в плановом порядке накануне операции назначается внутримышечно гидрокортизон по 50 мг каждые 8 ч. В день операции вводится внутримышечно 75 мг гидрокортизона, а в ходе операции – внутривенно капельно – 75-100 мг водорастворимого гидрокортизона на физиологическом растворе или 5 %-ном растворе глюкозы. В 1-2-е сутки после операции гидрокортизон вводят внутримышечно по 50–75 мг каждые 6 ч. На 3-4-е сутки – по 50 мг каждые

8 ч, а на 5-6-е сутки – по 50 мг 2 раза в день и перорально применяют преднизолон 5-10 мг в день. На 7-е сутки вводят внутримышечно 50 мг гидрокортизона и по 5 мг 2–3 раза в день преднизолона. С 8-х суток больных переводят на обычную заместительную пероральную терапию кортикостероидами соответственно фиксированной дозе, индивидуальной для каждого больного. Кроме того, в течение первых 3-4-х суток больные получают по 5– 10 мг ДОКСА в виде однократной внутримышечной инъекции. В послеоперационном периоде необходим тщательный контроль над состоянием больного. Для этого следует измерять каждый час артериальное давление. В случае признаков надпочечниковой недостаточности срочно приступать к дополнительному внутривенному введению водорастворимого гидрокортизона из расчета 75 мг за 1–1,5 ч. Количество вводимых гормонов должно быть большим и длительность их применения может варьироваться в зависимости от состояния больного, тяжести оперативного вмешательства, осложнений.

В случае экстренного оперативного вмешательства непосредственно перед операцией вводят внутримышечно 75-100 мг гидрокортизона, в дальнейшем – по приведенной схеме.

При лечении хронической надпочечниковой недостаточности могут возникнуть симптомы передозировки как глюко-, так и минералокортикоидных препаратов. Об этом свидетельствуют быстрое увеличение массы тела, головные боли, появление мышечной слабости, повышение артериального давления, задержка жидкости, отечность лица, снижение уровня калия в плазме и повышение содержания натрия. Доза вводимых препаратов должна быть уменьшена по крайней мере в 2 раза. Устранение симптомов передозировки происходит медленно в течение 4–8 недель. Поддерживающая доза должна быть уменьшенной после ликвидации медикаментозного гиперкортицизма.

Это явление часто встречается при назначении глюкокортикостероидов в повышенной дозе. Присоединение к терапии препаратов ДОКСА позволяет снизить дозу глюкокортикоидных гормонов и получить компенсацию надпочечниковой недостаточности.

Помимо заместительной терапии, назначается этиопатогенетическое лечение, которое зависит от причины, вызвавшей болезнь. При аутоиммунном генезе больные получают курсами 1–2 раза в год иммунокорректирующие препараты для стимуляции Т-супрессорной функции клеточного звена иммунитета.

При туберкулезной этиологии назначается специфическая противотуберкулезная терапия. В этих случаях контроль за ее

продолжительностью и характером осуществляется врачом-фтизиатром.

В заключение необходимо рассмотреть особенности заместительной терапии у больных хронической надпочечниковой недостаточностью при беременности, при сочетании с сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной и паращитовидной желез. Доза заместительной терапии во время беременности остается такой же, небольшое ее увеличение требуется после 3-го месяца. Все больные перед родами госпитализируются. В родах введение гормонов производят при тех же условиях, как и при плановых операциях.

При сочетании хронической надпочечниковой недостаточности и сахарного диабета рекомендуется сначала компенсировать надпочечниковую недостаточность, а затем увеличивать дозу инсулина.

У больных с комбинацией хронической надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза или тиреотоксикоза сначала добиваются полной компенсации надпочечниковой недостаточности, а затем добавляют либо тироксин, либо анти тиреоидную терапию. Те же условия выполняются при наличии гипопаратиреоза. Больные хронической надпочечниковой недостаточностью должны находиться на диспансерном наблюдении и бесплатно обеспечиваться кортикостероидными препаратами.

Трудоспособность Перевод больного на легкую работу, лишенную тяжелой физической нагрузки, ночных смен, и нормированный рабочий день помогают сохранить трудоспособность.

Профилактика Профилактика хронической надпочечниковой недостаточности сводится к мероприятиям, проводимым по снижению заболеваемости туберкулезом и аутоиммунными заболеваниями. Эти вопросы связаны с социальными и экологическими проблемами.

2. Гиперальдостеронизм

В настоящее время собирательное понятие первичного гиперальдостеронизма объединяет ряд близких по клиническим и биохимическим признакам, но различных по патогенезу заболеваний, в основе которых лежит чрезмерная и независимая (или частично зависимая) от системы ренин-ангиотензин продукция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников, сопровождающаяся артериальной гипертензией и миастенией.

Причиной гиперальдостеронизма может быть гормонально-активная аденома коры надпочечников (альдостерома), двухсторонняя гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников, множественные микроаденомы коры надпочечников. Гиперальдостеронизм может развиваться при

хронических заболеваниях почек, гипертонической болезни, при некоторых опухолях почек. Причиной гиперальдостеронизма может быть длительное употребление лекарственных препаратов (мочегонных, слабительных, контрацептивных). Преходящее состояние гиперальдостеронизма наблюдается в период лютеиновой фазы менструального цикла, во время беременности, при ограничении натрия в диете.

Патогенез

Патогенез заболевания связан с избыточной секрецией альдостерона.

Действие альдостерона при первичном гиперальдостеронизме проявляется его специфическим влиянием на транспорт ионов натрия и калия. Связываясь с рецепторами, расположенными во многих секреторных органах и тканях (канальцы почек, потовые и слюнные железы, слизистая кишечника), альдостерон контролирует и реализует катионообменный механизм. При этом уровень секреции и экскреции калия определяется и лимитируется объемом реабсорбированного натрия. Гиперпродукция альдостерона, усиливая реабсорбцию натрия, индуцирует потерю калия, которая по своему патофизиологическому эффекту перекрывает влияние реабсорбированного натрия и ормирует комплекс метаболических расстройств, лежащих в основе клиники первичного гиперальдостеронизма.

Общая потеря калия с истощением его внутриклеточных запасов приводит к универсальной гипокалиемии, а экскреция хлора и замена калия внутри клеток на натрий и водород способствуют развитию внутриклеточного ацидоза и гипокалиемического, гипохлоремического внеклеточного алкалоза.

Дефицит калия вызывает функциональные и структурные нарушения в органах и тканях: дистальном отделе почечных канальцев, в гладкой и поперечнополосатой мускулатуре, в центральной и периферической нервной системе. Патологическое влияние гипокалиемии на нервно-мышечную возбудимость усугубляется гипوماгнемией в результате торможения реабсорбции магния. Подавляя секрецию инсулина, гипокалиемия снижает толерантность к углеводам, а поражая эпителий почечных канальцев, делает их рефрактерными к влиянию антидиуретического гормона. При этом нарушается ряд почечных функций, и прежде всего снижается их концентрационная способность. Задержка натрия вызывает гиперволемию, подавляет продукцию ренина и ангиотензина II, повышает чувствительность сосудистой стенки к различным эндогенным факторам и в конечном итоге способствует

развитию артериальной гипертензии. При первичном гиперальдостеронизме, обусловленным и аденомой, и гиперплазией коры надпочечников, уровень глюкокортикоидов, как правило, не превышает нормы. Иная картина при карциномах, которые характеризуются смешанным интенсивным гиперкортицизмом, а вариабельность клинического синдрома определяется преобладанием тех или иных гормонов (глюкоили минералокортикоидов, андрогенов). Наряду с этим истинный первичный гиперальдостеронизм может быть обусловлен высокодифференцированным раком коры надпочечников с нормальной продукцией глюкокортикоидов.

Клиническая картина

Клинические черты первичного гиперальдостеронизма слагаются из тяжелых расстройств электролитного баланса, нарушений функций почек и артериальной гипертензии. Наряду с общей и мышечной слабостью, нередко являющейся первым поводом для обращения к врачу, больных беспокоят головные боли, жажда и повышенное, преимущественно ночное, мочеотделение. Изменение уровней калия и магния увеличивает нервно-мышечную возбудимость и вызывает периодические приступы судорог различной интенсивности. Характерны парестезии в различных мышечных группах, подергивания мышц лица.

Обмен кальция, как правило, не страдает. Возникают периодические приступы резкой мышечной слабости, вплоть до полной обездвиженности нижних конечностей (псевдопараличи) продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней. Одним из косвенных симптомов, имеющих диагностическое значение, является значительное повышение электрического потенциала в толстой кишке. Большинство симптомов гиперальдостеронизма (исключая гипертензию) носит неспецифический характер и определяется гипокалиемией и алкалозом.

Обращают на себя внимание бессимптомное течение заболевания у 6 % больных и гипокалиемия у 100 %. Вместе с тем в настоящее время известны нормокалиемические формы первичного гиперальдостеронизма. Сообщается и о казуистических нормотензивных вариантах заболевания, сохраняющего все другие черты типичного первичного гиперальдостеронизма. Важнейшим, а на ранних стадиях нередко и единственным симптомом является артериальная гипертензия. Доминирующая в клинической картине в течение многих лет, она может маскировать признаки гиперальдостеронизма. Существование низкорениновой гипертонической болезни (10–20 % всех больных гипертонической болезнью) особенно затрудняет распознавание

первичного гиперальдостеронизма. Гипертензия может быть стабильной или сочетаться с пароксизмами. Уровень ее повышается с длительностью и тяжестью заболевания, но злокачественное течение отмечается нечасто. Введение верошпирона и альдактона в суточной дозе 400 мг в течение 10–15 дней снижает гипертензию одновременно с нормализацией уровня калия. Последнее происходит только у больных с первичным гиперальдостеронизмом. Отсутствие этого эффекта ставит под сомнение диагноз первичного гиперальдостеронизма, исключая тех больных, у которых имеются выраженные явления атеросклероза.

У половины больных отмечается ретинопатия, но течение ее доброкачественное, как правило, без признаков пролиферации, дегенерации и кровоизлияний.

Гипертензия левого желудочка сердца и признаки его перегрузки на ЭКГ отмечаются в большинстве случаев. Однако сердечно-сосудистая недостаточность не характерна для первичного гиперальдостеронизма. Серьезные сосудистые изменения наступают лишь при длительно неустановленном диагнозе. Хотя гипокалиемия и гипокалиемический алкалоз лежат в основе многих симптомов первичного гиперальдостеронизма, уровень калия в крови может колебаться, необходимо делать повторный анализ. Его содержание возрастает и даже нормализуется при длительной низкосолевой диете и приеме диуретиков. Гипернатриемия значительно менее характерна, чем гипокалиемия, хотя обмен натрия и его содержание в клетках повышено.

Отсутствие выраженной и стабильной гипернатриемии связывается со снижением чувствительности почечных канальцев к натрийзадерживающему эффекту альдостерона при усилении секреции и экскреции калия. Однако эта рефрактерность не распространяется на катионообменный механизм слюнных, потовых желез и слизистой кишечника. Выделение калия осуществляется главным образом почками и в меньшей степени через пот, слюну, желудочно–кишечный тракт. Эта потеря (70 % из внутриклеточных запасов) снижает уровень калия не только в плазме, но и в эритроцитах, в клетках гладкой и поперечнополосатой мускулатуры. Следует отметить, что больные не способны удерживать калий в организме, прием его малоэффективен, а диета, богатая натрием, форсирует выделение калия и усугубляет клиническую симптоматику. Наоборот, обедненная натрием диета лимитирует экскрецию калия, его уровень в крови заметно возрастает. Гипокалиемическое повреждение эпителия почечных канальцев на фоне общего гипокалиемического алкалоза нарушает ряд почечных функций, и

главным образом механизмы окисления и концентрирования мочи. «Калиопеническая почка» малочувствительна к эндогенному (и экзогенному) вазопрессину, уровень которого компенсаторно и в связи с высокой осмолярностью плазмы повышается. У больных возникает легкая периодическая протеинурия (появление белка в моче), полиурия (повышенное выделение мочи за сутки), никтурия (преимущественно ночное выделение мочи). Отмечается рефрактерность к введению вазопрессина. Реакция мочи чаще щелочная. В начальных стадиях заболевания почечные нарушения могут быть незначительными. Характерна жажда, имеющая сложный генез: компенсаторный – в ответ на полиурию, центральный – в результате влияния низкого уровня калия на центр жажды и рефлекторный – в ответ на задержку натрия в клетках. Отеки не характерны для первичного гиперальдостеронизма, так как полиурия и накопление натрия внутри клеток, а не в интерстиции не способствуют удержанию жидкости в межклеточных пространствах. Наряду с этим для первичного гиперальдостеронизма специфично повышение внутрисосудистого объема и неизменность его при введении солевого изотонического раствора и даже альбумина. Стабильная гиперволемия в сочетании с высокой осмолярностью плазмы подавляет активность ренина в плазме. Низкая нестимулируемая активность ренина в плазме – кардинальный симптом первичного гиперальдостеронизма при альдостеромах. Уровни секреции и экскреции альдостерона значительно варьируются у больных с первичным гиперальдостеронизмом, однако в большинстве случаев они повышены, а содержание глюкокортикоидов и андрогенов нормальное. Уровень альдостерона и его ближайшего предшественника – 18-оксикортикостерона выше при альдостеромах и ниже при гиперпластических вариантах первичного гиперальдостеронизма.

Длительная гипокалиемия может вызывать постепенное снижение секреции альдостерона. В отличие от здоровых людей его уровень парадоксально падает при ортостатической нагрузке (4-часовая ходьба) и терапии спиронолактонами. Последние блокируют синтез альдостерона в опухоли. При исследовании после операции у больных, длительно получавших верошпирон, удаленная альдостеронпродуцирующая ткань не реагирует на добавление ангиотензина II и адренкортикотропного гормона. Известны случаи альдостером, продуцировавших не альдостерон, а 18-оксикортикостерон. Не отвергается возможность развития первичного гиперальдостеронизма в связи с повышенной продукцией других минералокортикоидов: кортикостерона, ДОК, 18-оксикортикостерона или неизвестных еще стероидов. Тяжесть первичного гиперальдостеронизма

определяется интенсивностью метаболических расстройств, их давностью и развитием сосудистых осложнений. В целом заболевание характеризуется относительной доброкачественностью течения.

При развитии вторичного гиперальдостеронизма его течение находится в тесной зависимости с основным заболеванием.

Осложнения обусловлены в основном гипертензионным и нейромышечным синдромами. Возможны инфаркты, инсульты, гипертензивная ретинопатия, выраженная миастения. Изредка отмечается малигнизация опухоли.

Лечение

Лечение зависит от причин, обуславливающих гиперальдостеронизм. При первичном гиперальдостеронизме показано хирургическое лечение (одно- или двусторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией). Предоперационная подготовка проводится антагонистами альдостерона (верошпироном), препаратами калия. При вторичном гиперальдостеронизме осуществляется длительное медикаментозное лечение спиронолактонами, препаратами калия, ингибиторами синтеза глюкокортикоидов (элиптен, аминоглутетимид).

Даже тотальная адреналэктомия одного надпочечника и субтотальная другого, устраняя гипокалиемию у 60 % больных, не дает существенного гипотензивного эффекта. В то же время спиронолактоны на фоне низкосолевой диеты и добавления хлорида калия нормализуют уровень калия, снижают артериальную гипертензию. При этом спиронолактоны не только устраняют эффект альдостерона на почечном и других, секретирующих калий уровнях, но и тормозят биосинтез альдостерона в надпочечниках. Почти у 40 % больных хирургическое лечение оказывается полностью эффективным и оправданным. Аргументами в его пользу могут быть дороговизна пожизненного использования больших доз спиронолактонов (до 400 мг ежедневно), а у – мужчин частота развития импотенции и гинекомастии вследствие антиандрогенного эффекта спиронолактонов, имеющих близкую к стероидам структуру и подавляющих синтез тестостерона по принципу конкурентного антагонизма.

Эффективность хирургического лечения и восстановление нарушенного метаболического баланса в определенной степени зависят от длительности заболевания, возраста больных и степени развития вторичных сосудистых осложнений.

Однако и после успешного удаления альдостеромы гипертензия остается у 25 % больных, а у 40 % – рецидивирует через 10 лет.

При солидных размерах опухоли, большой длительности заболевания с интенсивными метаболическими расстройствами через некоторое время после операции могут появиться эпизоды гипоальдостеронизма (слабость, склонность к обморокам, гипонатриемия, гиперкалиемия).

Хирургическому лечению должно предшествовать длительное лечение спиронолактонами (1–3 месяца по 200–400 мг ежедневно) до нормализации уровня электролитов и устранения гипертензии. Наряду с ними или вместо них могут быть использованы калийсберегающие диуретики (триампур, амилорид).

Гипотензивный эффект спиронолактонов при первичном альдостеронизме потенцируется каптоприлом.

Длительное введение спиронолактонов несколько активизирует подавленную ренин-ангиотензинную систему, особенно при двусторонней гиперплазии, и тем самым осуществляется профилактика послеоперационного гипоальдостеронизма.

Независимо от этиологии заболевания диета должна содержать ограниченное количество поваренной соли и продукты, богатые калием (картофель, курага, рис, изюм).

3. Гипоальдостеронизм

Гипоальдостеронизм – один из наименее изученных вопросов клинической эндокринологии. Сведения об этом заболевании отсутствуют и в руководствах, и в учебниках по эндокринологии, несмотря на то, что изолированный гипоальдостеронизм как самостоятельный клинический синдром описан более 30 лет назад.

Недостаточность альдостерона в организме может быть:

- 1) изолированной;
- 2) сочетаться с дефицитом других кортикостероидов;
- 3) вызываться снижением рецепторной чувствительности эффекторных органов к действию альдостерона, синтез которого не нарушен (псевдогипоальдостеронизм).

Этиология и патогенез

Существует ряд гипотез о природе изолированного гипоальдостеронизма, патогенез которого может быть связан с дефектом биосинтеза альдостерона (первичный изолированный гипоальдостеронизм) или с нарушением отдельных звеньев его регуляции (вторичный изолированный гипоальдостеронизм).

Первичный изолированный гипоальдостеронизм, вероятнее всего, вызывается дефицитом двух ферментных систем, контролирующих синтез альдостерона на последних этапах: 18-гидроксилазы (блокируется

превращение кортикостерона в 18-оксикортикостерон, тип I) и (или) 18-дегидрогеназы (блок перехода 18-оксикортикостерона в альдостерон, тип II). Указанное нарушение биосинтеза чаще носит врожденный характер, проявляясь у грудных детей или в раннем детстве.

Клиническая картина

Характеризуется той или иной степенью потери соли, иногда нарушением роста, отсутствием половых расстройств. Потеря соли и сосудистая гипотензия повышают активность ренина в плазме (гиперренинемический гипоальдостеронизм). С возрастом эта форма имеет тенденцию к спонтанной ремиссии.

Аналогичный клинический синдром с генерализованной или частичной энзимной (ферментной) недостаточностью может быть приобретенным и наблюдаться в юношеском возрасте и у взрослых. Имеются наблюдения, в которых приобретенная недостаточность 18-дегидрогеназы с клиникой изолированного гипоальдостеронизма сочетается с полиэндокринной аутоиммунной недостаточностью, в том числе с зобом Хашимото, гипопаратиреозом.

Дефект биосинтеза альдостерона может быть индуцирован рядом фармакологических средств при их длительном использовании: гепарином, индометацином, препаратами лакрицы, содержащей ДОК-подобные субстанции, β -блокаторами, верошпироном. При этом действие последнего непосредственно на клубочковую зону в результате повышенной экскреции натрия может перекрывать его стимулирующий ренин-ангиотензинный эффект. Фармакологическая адреналэктомия широкого спектра вызывается элептемом, хлодитаном, метопироном.

Помимо первичного изолированного гипоальдостеронизма, наблюдается вторичный, связанный с недостаточной продукцией ренина почками или выходом неактивного ренина (гипоренинемический гипоальдостеронизм). При этой форме активность ренина в плазме и продукция альдостерона слабо стимулируются ортостатической нагрузкой, ограничением натрия в диете, диуретиками и даже адренкортикотропным гормоном. Эта группа также неоднородна по патогенезу и наряду с самостоятельными клиническими вариантами гипоренинемический гипоальдостеронизм часто сопутствует и осложняет течение таких заболеваний, как сахарный диабет, хронический нефрит с почечно-канальцевым ацидозом и умеренным нарушением почечных функций, в частности снижением клиренса креатинина. Универсальные сосудистые поражения, в том числе и почек, а также кетоацидоз у больных сахарным диабетом создают ряд предпосылок для развития гипоальдостеронизма.

Важнейшие из них: продукция неактивного ренина, дефицит инсулина, косвенно влияющего на синтез альдостерона; снижение адренергической активности и простагландинов E1 и E2, стимулирующих активность ренина в плазме. Нарушение вегетативной регуляции с низкой адренергической активностью лежит в основе гипоренинемического гипоальдостеронизма при болезни Паркинсона и при синдроме ортостатической гипотонии.

Гипоальдостеронизм, индуцированный длительно предшествующим снижением активности ренина в плазме, может развиваться после удаления альдостеромы одного из надпочечников в результате атрофии клубочковой зоны другого. Возникнув вскоре после операции, характерные периодические приступы гипоальдостеронизма постепенно по мере повышения активности ренина в плазме и восстановления клубочковой зоны ослабевают и исчезают.

Гипоальдостеронизм в сочетании с недостаточностью продукции кортизола наблюдается при болезни Аддисона, после двусторонней адреналэктомии, при врожденном нарушении биосинтеза кортикостероидов у больных с адреногенитальным синдромом.

Недостаточность альдостерона способствует повышению реабсорбции, снижению секреции и экскреции калия в почечных канальцах. Его задержка, обычно преобладающая над потерей натрия, ведет к универсальной гиперкалиемии. Гиперкалиемический гиперхлоремический почечно-канальцевый ацидоз снижает продукцию и экскрецию аммония и усиливает тенденцию к азотемии, особенно при первичном поражении почек у больных с сахарным диабетом. Выраженность метаболических расстройств определяет клиническую симптоматику первичного гипоальдостеронизма и его тяжесть.

Клиническая картина

Изолированный гипоренинемический гипоальдостеронизм – это редкое заболевание, наблюдаемое преимущественно у мужчин. Для него характерны общая и мышечная слабость, гипотония, головокружения, склонность к обморокам, брадикардия, временами достигающая степени атриовентрикулярной блокады, нарушения ритма дыхания вплоть до приступов Адамса – Стокса с помрачением сознания и судорогами. Течение заболевания хроническое и волнообразное. Периоды обострения с циркуляторными коллапсами чередуются со спонтанными ремиссиями. Предполагается, что возможность неожиданных улучшений и длительного «стертого» течения, отличающегося только склонностью к ортостатической гипотонии, определяется компенсаторным повышением

продукции глюкокортикоидов и катехоламинов, частично и временно восполняющих дефицит альдостерона.

В тех случаях, когда при хронической надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона, состояние после двусторонней адреналэктомии) больше выражены электролитные нарушения (гиперкалиемия, судороги, парестезии, снижение почечной фильтрации), следует думать о преобладании минералокортикоидной недостаточности над глюкокортикоидной.

Лечение

Повышенное введение хлорида натрия и жидкости, препаратов минералокортикоидного ряда (инъекции 0,5 %-ного ДОКСА по 1 мл 2–3 раза в сутки, триметилацетата по 1 мл 1 раз в 2 недели, флоринефа по 0,5–2 мг в сутки, кортинефа по 0,1 мг, прием ДОКСА в таблетках по 0,005–1–3 раза в сутки).

Глюкокортикоиды даже в очень больших дозировках неэффективны, особенно в период обострения.

Лечение псевдогипоальдостеронизма включает только введение хлорида натрия, так как почки «ускользают» от минералокортикоидного влияния соответствующих препаратов.

4. Врожденная дисфункция коры надпочечников (врожденный адреногенитальный синдром)

Врожденная дисфункция коры надпочечников – заболевание, обусловленное генетическим дефектом ферментативных систем, участвующих в синтезе кортикостероидов, и сопровождающееся аномалиями полового развития и повышенной выработкой андрогенов (гиперандрогенией).

Этиология и патогенез

Причиной заболевания является врожденный, генетически обусловленный дефект ферментативных систем, контролирующей синтез кортикостероидов.

Врожденная дисфункция коры надпочечников выражается в недостаточности ферментных систем, обеспечивающих синтез глюкокортикоидов; вызывает повышенное выделение аденогипофизом адренокортикотропного гормона, который стимулирует кору надпочечников, секретирующую при этом заболевании в основном андрогены (мужские половые гормоны).

При врожденной дисфункции коры надпочечников в результате действия рецессивного гена поражается один из ферментов. Ввиду наследственного характера заболевания нарушение процесса биосинтеза

кортикостероидов начинается во внутриутробном периоде, и клиническая картина формируется в зависимости от генетического дефекта ферментной системы.

При дефекте фермента *20,22-десмолазы* нарушается синтез стероидных гормонов из холестерина в активные стероиды (альдостерон, кортизол и андрогены не образуются). Это приводит к синдрому потери соли, глюкокортикоидной недостаточности и недостаточному половому маскулинизирующему развитию у плодов мужского пола. Если больные женского пола имеют нормальное строение внутренних и наружных гениталий, то у мальчиков при рождении имеются феминные (по женскому типу) наружные гениталии, отмечаются явления псевдогермафродитизма. Развивается так называемая врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников. Больные погибают в раннем детстве.

Дефицит другого фермента *3-бета-ол-дегидрогеназы* приводит к нарушению синтеза кортизола и альдостерона на ранних стадиях их образования. У больных развивается клиническая картина синдрома потери соли. За счет частичного образования ДГЭА вирилизация организма у девочек выражена слабо. У мальчиков из-за нарушения синтеза активных андрогенов наблюдается неполная маскулинизация наружных гениталий (черты наружного гермафродитизма). Чаще всего у новорожденных мальчиков бывают гипоспадия (нарушение развития полового члена) и крипторхизм (отсутствие или недоразвитие одного или обоих яичек), что свидетельствует о нарушении ферментов не только в надпочечниках, но и в тестикулах. Уровень в моче 17-кетостероидов бывает повышенным в основном за счет ДГЭА. Заболевание протекает тяжело. Отмечается большой процент смертности больных в раннем детстве.

Дефицит *17-альфа-гидроксилазы* вызывает нарушение синтеза половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) и кортизола, что приводит к половому недоразвитию, гипертензии, гипокалиемическому алкалозу. При этой патологии секретируется большое количество кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона, что вызывает гипертонию и гипокалиемический алкалоз.

Умеренный дефицит фермента *21-гидроксилазы* клинически проявляется вирильным синдромом, так называемая вирильная (или неосложненная) форма заболевания. Поскольку гиперплазированная (увеличенная в размерах) кора надпочечников способна синтезировать адекватное количество альдостерона и кортизола, потеря соли этим предупреждается и надпочечниковые кризы не развиваются. Повышенная

продукция андрогенов из ретикулярной гиперплазированной зоны коры надпочечников приводит к развитию маскулинизации (приобретению мужских черт) у женщин и макрогенитосомии (увеличению в размерах половых органов) у мужчин, независимо от наличия или отсутствия сольтеряющей формы заболевания. Вирилизация у больных женщин бывает очень выраженной.

При полном блоке фермента 21-гидроксилазы наряду с вирилизацией организма больного развивается синдром потери соли: резкая потеря натрия и хлоридов с мочой. Содержание калия обычно повышается в сыворотке крови. Сольтеряющий синдром чаще всего проявляется уже в первые месяцы жизни ребенка и приобретает ведущее значение в клинической картине заболевания. В тяжелых случаях развивается острая надпочечниковая недостаточность. Рвота и диарея приводят к эксикозу (обезвоживанию). Без лечения такие дети, как правило, погибают в раннем детстве.

Дефект фермента *11-бета-гидроксилазы* приводит к увеличению количества 11-дезоксикортикостерона, обладающего высокой минералокортикоидной активностью, что вызывает задержку натрия и хлоридов. Таким образом, наряду с вирилизацией отмечается повышенное артериальное давление. При этой форме заболевания значительно увеличивается выделение с мочой 11-дезоксикортизола.

При дефекте фермента *18-оксидазы*, который необходим только для синтеза альдостерона, развивается сольтеряющий синдром. Поскольку синтез кортизола не нарушен, нет стимула и для увеличения продукции прогестерона. При этом не наблюдается гиперплазии ретикулярной зоны коры надпочечников и соответственно повышения продукции адреналовых андрогенов. Таким образом, отсутствие фермента 18-оксидазы может привести только к дефициту альдостерона. Клинически это проявляется тяжелым сольтеряющим синдромом, при котором больные умирают в раннем детстве.

Описаны еще несколько форм, которые встречаются очень редко: форма с приступами гипогликемии и форма с периодическими этиохоланолоновыми лихорадками.

Клиническая картина

В практике встречаются следующие основные формы заболевания.

1. Вирильная, или неосложненная форма, характеризующаяся симптомами, зависящими от действия надпочечниковых андрогенов, без заметных проявлений глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности. Эта форма возникает обычно при умеренном дефиците

фермента 21-гидроксилазы.

2. Сольтертяющая форма (синдром Дебре-Фибигера) связана с более глубоким дефицитом фермента 21-гидроксилазы, когда нарушается образование не только глюкокортикоидов, но и минералокортикоидов.

3. Гипертоническая форма возникает при дефиците фермента 11-бета-гидроксилазы. Помимо вирилизации, проявляются симптомы, связанные с поступлением в кровь 11-дезоксикортизола.

Чаще встречается вирильная форма. Главным патогенетическим механизмом, определяющим развитие всех симптомов, служит избыток андрогенов, образующихся в надпочечниках. Гиперпродукция андрогенов начинается в различные моменты внутриутробного периода, оказывая на плод вирилизующее и анаболическое действие. Клинические симптомы зависят не только от степени и вида ферментного дефекта, но и от этапа развития зародыша к началу действия андрогенов. Кора надпочечников у плода начинает функционировать еще до окончательного формирования полового аппарата – с 9-12-й недели внутриутробного периода. Формирование внутренних половых органов обоего пола к этому времени уже закончено.

Определяют 5 степеней вирилизации наружных гениталий у девочек в зависимости от момента андрогенизации:

– I степень – небольшая гипертрофия клитора без его вирилизации с нормальным входом во влагалище, хорошим развитием малых и больших половых губ;

– II степень – намечаются признаки вирилизации клитора (головка, кавернозные тела), большие половые губы увеличены, малые недоразвиты, вход во влагалище сужен;

– III степень – формируется крупный клитор с головкой и крайней плотью, напоминающий половой член мальчика, большие половые губы мошонкообразные, имеется общее отверстие уретры и влагалища – урогенитальный синус, который открывается у корня клитора по типу мошоночной гипоспадии;

– IV степень – клитор пенисообразный, с пениальной уретрой на нижней поверхности или под головкой, большие половые губы не отличаются от мошонки, они сращены по средней линии, складчатые, пигментированные;

– V степень – пенисообразный клитор ничем не отличается от полового члена мальчика соответствующего возраста с отверстием уретры на конце головки, а в старшем возрасте определяется предстательная железа; гонады в толще мошонкообразных больших половых губ никогда

не определяются.

Ввиду того что гиперпродукция андрогенов при врожденной дисфункции коры надпочечников начинается в пренатальном периоде, она влияет на организм уже с момента рождения: у девочек обнаруживают признаки ложного женского гермафродитизма, у мальчиков – увеличение полового члена. При V степени вирилизации наружные гениталии у девочек принимают вид мужских.

Для мальчиков характерна гиперпигментация кожи мошонки с рождения. Яички, как правило, соответствуют возрасту. Анаболический эффект андрогенов проявляется в интенсификации процессов синтеза белка, и дети рождаются крупными. Около 50 % больных родились с массой тела более 3600 г, из них 20 % – более 4000 г. Характерно ускорение роста больных детей, начиная с 2–3 лет, с постепенным изменением пропорций тела с 4–6 лет в сторону маскулинизации. Наряду с этим ускоряется созревание скелета, так что к 5–6 годам костный возраст опережает паспортный иногда в 2 раза. К 10–12 годам такие больные перестают расти вследствие раннего закрытия зон роста. Рост нелеченых больных составляет от 121 до 160 см. С момента закрытия зон роста большинство детей отстают в росте от сверстников, что значительно угнетает их психику. Ввиду более длительного роста половых костей черепа и позвоночника создается впечатление непропорционального развития скелета: большая голова с грубыми чертами лица, длинное туловище и относительно короткие широкие конечности. Анаболическое влияние андрогенов на мышечную ткань вызывает ее усиленное развитие, что еще больше подчеркивает атлетическое телосложение: широкие мощные плечи, узкие бедра, мускулистые ягодицы, развитые грудные мышцы и мускулатура конечностей.

Гиперпигментация в области наружных половых органов, на кожных складках, ареолах сосков, вокруг анального отверстия, в местах трения одежды, на рубцах связана с избыточным выделением адренокортикотропного гормона и меланоцитостимулирующего гормона.

С 5–6 лет на коже лица и спины появляются юношеские угри (*acnae vulgares*).

Характерно раннее половое оволосение – с 2–5 лет на лобке, через 1–3 года – в подмышечных впадинах. Ближе к пубертатному возрасту появляются гипертрихоз и гирсутизм – избыточное оволосение на конечностях и лице (усики, борода и бакенбарды). Нередко больные 12–13 лет вынуждены бриться. К этому возрасту лобковое оволосение принимает вид ромба (по мужскому типу). Грубый голос, обусловленный

гипертрофией голосовых связок, отмечается с 4–6 лет, но иногда и с первых лет жизни. С возрастом увеличение полового члена у мальчиков и гипертрофия с вирилизацией клитора у девочек прогрессируют. Часто возникают эрекции. У девочек пубертатного возраста не развиваются молочные железы, не появляются самостоятельно менструации.

При сольтеряющей форме врожденной дисфункции коры надпочечников у новорожденных также имеются симптомы внутриутробной гиперандрогенизации, однако более слабые, чем при вирильной форме. Ввиду нарушения синтеза не только глюкокортикоидов, но и минералокортикоидов на первый план выступают клинические проявления нарушений обмена электролитов – усиленное выведение натрия и хлоридов и повышение уровня калия в крови (гиперкалиемия). Часто с первых дней жизни, реже на 4-5-й неделе, у ребенка возникает повторная рвота, иногда фонтаном, не всегда связанная с приемом пищи. У некоторых детей заболевание проявляется только остановкой в приросте массы тела или повторными срыгиваниями. К рвоте может присоединяться жидкий стул, что приводит к обезвоживанию и быстрому похуданию ребенка; он обычно отказывается от груди. Эксикоз стремительно нарастает. Кожа приобретает землистый оттенок, становится сухой. Западает большой родничок, тускнеет взгляд. Появляются цианоз кожи вокруг глаз и рта, сухость губ и слизистых оболочек. Мышечная гипотония иногда сменяется судорогами. Без лечения наступает коллапс, и при явлениях расстройства сердечного ритма больные обычно умирают. Основной причиной смерти служит нарушение водносолевого баланса, чаще – гиперкалиемия. Только своевременная борьба с обезвоживанием, восстановление водносолевого баланса введением дезоксикортикостерона, глюкокортикоидных препаратов и раствора хлорида натрия могут предотвратить смерть. Для всех больных с сольтеряющим синдромом характерна повышенная потребность в соли. В связи с частой рвотой, дегидратацией и большой потерей белка дети с этой формой заболевания в течение первых месяцев жизни, иногда до 1 года, отстают в массе тела, реже и в росте. У девочек с сольтеряющим синдромом вирилизация наружных гениталий такая же, как при вирильной форме, пигментация мошонкообразных половых губ сильнее. У новорожденных мальчиков половой член увеличен меньше, чем при вирильной форме, преобладает гиперпигментация мошонки и кожи вокруг анального отверстия.

Значительно реже встречается гипертоническая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, когда, кроме обычной вирилизации, имеются дефекты сердечно-сосудистой системы, обусловленные

длительной артериальной гипертонией. Эту форму нередко диагностируют поздно, уже при вторичных сосудистых изменениях. У некоторых больных даже в раннем возрасте развиваются гипертонические кризы с кровоизлияниями в мозг, иногда с последующим гемипарезом. Тяжесть гипертонии, как правило, зависит не столько от возраста ребенка, сколько от выраженности дефекта биосинтеза гормонов коры надпочечников, т. е. количества выделяемых 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола. Нередко (при позднем выявлении гипертонии) у больных есть вторичные изменения сосудов почек, сердца, глазного дна. В моче иногда выявляют альбуминурию (белок), лейкоциты, эритроциты, цилиндры. Артериальное давление обычно колеблется от 120/70 до 230/170 мм рт. ст.

Диагностике этого заболевания помогает тщательно собранный семейный анамнез – нарушения полового развития у родственников, сочетание низкорослости с бесплодием, рано умершие новорожденные с неправильным строением наружных гениталий.

Рентгенологические методы включают рентгенографию кистей с лучезапястными суставами. С 2–3 лет устанавливают опережение скелетного созревания, причем в дальнейшем разница между паспортным и костным возрастом увеличивается, так что к 10–12 годам зоны роста, как правило, закрываются. Больным с врожденной дисфункцией коры надпочечников свойственна преждевременная кальцинация костно-хондральных соединений и ребер на рентгенограммах грудной клетки.

Лечение

Основной является терапия кортикостероидными препаратами с целью компенсации надпочечниковой недостаточности и подавления избыточной секреции андрогенов. Это лечение должно проводиться постоянно, пожизненно. Второе место занимает хирургическое лечение – феминизирующая пластика наружных половых органов у больных с биологическим женским полом. Кроме того, на всех этапах лечения нужно обеспечить адекватную психотерапию, которая приобретает особое значение в случаях неправильного пола и должна предшествовать хирургическому лечению. К лечению детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников необходимо привлекать квалифицированных педиатров-эндокринологов, хирургов-гинекологов, психиатров и психологов. Дети с дисфункцией коры надпочечников должны находиться под диспансерным наблюдением, у них периодически исследуют гормональный профиль.

Успешное лечение кортизоном и его производными подтвердило мысль о первичной недостаточности в организме кортизола. В настоящее

время чаще других препаратов применяют преднизолон, который хорошо устраняет глюкокортикоидную недостаточность, в адекватных дозах, не вызывая осложнений, а также подавляет усиленную секрецию адренокортикотропного гормона гипофизом. Устранение стимуляции коры надпочечников уменьшает секрецию андрогенов и образование промежуточных продуктов биосинтеза. При длительном применении преднизолона ослабевает вирилизация, приостанавливаются быстрый рост и развитие больных. У девочек наступает феминизация, у мальчиков – истинное изосексуальное половое развитие.

Терапия при врожденной дисфункции коры надпочечников патогенетическая, так как подавление адренокортикотропного гормона преднизолоном приводит к коррекции биосинтеза гормонов в коре надпочечников и восстановлению гипофизарно-адреналовых связей. В настоящее время в заместительной терапии, помимо преднизолона, применяют кортизон, преднизон и 9-альфа-фтор-гидрокортизон (флоринеф и кортинеф), дезоксикортикостерон-ацетат, реже пролонгированные глюкокортикоидные препараты – преднизолон-триметилацетат, метилпреднизолон и др. Каждому больному подбирают минимальную дозу препарата, которая не оказывает никаких побочных действий, давая хороший лечебный эффект. Побочные реакции наблюдаются лишь при высоких, значительно превышающих физиологические, дозах глюкокортикоидных препаратов.

Индивидуально подбирают лечебную дозу преднизолона, учитывая уровень 17-кетостероидов мочи, тестостерона и 17-оксипрогестерона в сыворотке крови, физическое развитие, костный возраст ребенка, степень вирилизации к началу лечения. Каждую неделю суточную дозу преднизолона снижают на 2,5–5 мг и в конце недели исследуют мочу на содержание 17-КС. Для подбора оптимальной лечебной дозы требуется, как правило, месяц. Доза считается адекватной тогда, когда 17-КС в суточной моче остаются в пределах нормы по костному возрасту ребенка. Исследования показали, что при правильно подобранной дозе больные могут лечиться преднизолоном в течение многих лет. Дозу увеличивают лишь в случае присоединения инфекционных заболеваний, а также несколько повышают с возрастом. Средние дозы преднизолона для детей 1–3 лет составляют 2,5–5 мг/сутки, 4–6 лет – 5–7,5 мг/сутки, 7–10 лет – 5–10, 11–14 лет – 7,5–10 и 15–16 лет – 10–15 мг/сутки.

При сольтеряющей форме адреногенитального синдрома, помимо заместительной терапии преднизолоном, необходимо вводить внутрь поваренную соль и дезоксикортикостерон. Доза препарата зависит от

клинической картины болезни.

Наиболее сложно лечение детей с сольтеряющей формой заболевания. Без лечения они почти всегда умирают. Комбинированное лечение преднизолоном, дезоксикортикостероном и введение большого количества солей натрия не только устраняют солевые нарушения, но и препятствуют дальнейшей вирилизации и преждевременному физическому развитию. Дозы преднизолона подбирают так же, как при вирильной форме заболевания. Однако при рвоте и жидком стуле необходимо парентерально вводить гидрокортизон, адрезон или преднизолон. При выраженных нарушениях солевого обмена назначают ДОКСА внутримышечно по 5-10 мг/сутки в зависимости от состояния больного. Дозу регулируют, принимая во внимание исчезновение диспепсических явлений, нарастание массы тела, устранение дегидратации, нормализацию электролитов. К пище добавляют 3-5 г поваренной соли. ДОКСА отчетливо воздействует на минеральный обмен, восстанавливает солевое равновесие, увеличивает объем плазмы. Его применяют внутримышечно в 0,5 %-ном масляном растворе по 1-2 мл. При улучшении состояния дозу постепенно уменьшают, иногда ее доводят до 1 мл через 1-2 дня. В дальнейшем применяют кортикостероидные препараты, влияющие как на солевой обмен, так и на секрецию адренокортикотропного гормона. К ним относится 9-альфа-фтор-гидрокортизон (кортинеф или флоринеф). Его сользадерживающее действие в 5-6 раз выше, чем у дезоксикортикостерона-ацетата, а подавление адренокортикотропного гормона – в 10 раз сильнее, чем у кортизона. Применение флоринефа и кортинефа позволяло уменьшить дозу преднизолона до 2,5-5 мг в день. Лечение острой надпочечниковой недостаточности проводится так же, как описано в разделе об аддисоновой болезни.

Установление пола и его коррекция

Как указывалось выше, адреногенитальный синдром диагностируют не всегда своевременно, чаще всего в 5-7-летнем возрасте. Нередко вследствие выраженных изменений гениталий (значительная гипертрофия клитора) у новорожденных девочек ошибочно определяют мужской пол при рождении. Нередко родители обращаются в клинику лишь тогда, когда дети достигают пубертатного возраста и неправильности в строении наружных гениталий становятся очевидными. Порой родители даже не подозревают, что их «сын» 14 лет, имеющий вполне маскулинное телосложение и все наклонности мальчика, в действительности является дочерью и нуждается в тщательном лечении.

Абсолютно показанная больным заместительная терапия вносит

коррективы во многие сложные вопросы, которые в начале лечения иногда трудно даже поставить перед больными. Лишь особый контакт с больным ребенком и родителями позволяет преодолеть тот сложный психологический барьер, который возникает при перемене, а вернее, при возвращении ребенку истинной половой принадлежности.

Опыт лечения таких больных позволяет дать некоторые рекомендации в отношении тактики врача. Только тогда, когда точно диагностирован аденогенитальный синдром и результаты ряда специальных исследований показали женский пол ребенка (ультразвук – обнаружение теней яичников и матки, определение кариотипа и полового хроматина), можно начать изменение половой принадлежности. Некоторым детям нужна диагностическая лапаротомия.

Прежде всего необходимо доступно объяснить родителям сущность заболевания. Целесообразно показать им данные других наблюдений, иллюстрации в книгах. Затем можно перейти к разговору об их ребенке: объяснить, что при рождении их «сыну» был неправильно определен пол. Реакция на такое сообщение может быть самой неожиданной. Родители, привыкшие к тому, что у них растет сын, видя мужские черты его тела, иногда негативно относятся к перемене пола ребенка. В таких случаях врачу не стоит быть слишком настойчивым. Следует назначить заместительную терапию, убедив родителей в том, что она абсолютно необходима ребенку, и установить за ним диспансерное наблюдение. Через определенный промежуток времени под влиянием лечения в результате уменьшения андрогенизации начинает меняться облик ребенка: заметно увеличиваются молочные железы, появляются черты феминизации, у девочек старше 10 лет возникают менструации. Это действует на родителей и детей значительно эффективнее уговоров, и они сами просят переменить ребенку пол.

Однако иногда родители, заметив феминизирующее действие терапии, прекращали лечение преднизолоном. В случае резкого отказа от перемены пола не следует сообщать родителям о том, что заместительная терапия изменит облик ребенка. Необходимо объяснить им, что без заместительной терапии у ребенка может развиваться артериальная гипертония или гипокортицизм и он может умереть от какой-либо инфекции или при непосильной нагрузке в трудной жизненной ситуации.

Опыт показывает, что больные дети нуждаются в индивидуальной психологической подготовке. Чем старше ребенок, тем труднее подготовить его к перемене пола. Ребенку 9-12 лет легче, чем 14-15-летнему, объяснить, почему приходится заново определять, кто он –

мальчик или девочка.

Юридически это оформляется следующим образом: авторитетная комиссия дает заключение для загса о необходимости возвращения истинного пола. В документе указывают, что при рождении ребенка из-за заболевания пол был определен неправильно и требуется его изменить.

Очень важным фактором в лечении девочек с адреногенитальным синдромом, протекающим с явлениями ложного женского гермафродитизма, является феминизирующая пластика наружных гениталий – пластическая резекция клитора, вскрытие урогенитального синуса и формирование малых половых губ. Эту операцию лучше делать не ранее чем через год после начала заместительной терапии, поскольку последняя приводит к заметным изменениям в строении гениталий. Нередко клитор несколько уменьшается, постепенно расширяется вход во влагалище, улучшается кровоснабжение наружных гениталий. Пластику гениталий выполняют только под общим наркозом. В день операции преднизолон необходимо заменить внутримышечными инъекциями гидрокортизона в двойной дозе. Обычно удается получить хороший косметический эффект. Внешний вид наружных гениталий уже через несколько месяцев почти не отличается от обычного.

Лечение больных врожденной дисфункцией коры надпочечников при беременности

При правильном лечении, начатом даже в зрелом возрасте, возможны достижение нормального полового развития, наступление беременности и родов. В период беременности необходимо учитывать, что это больные с глюкокортикоидной недостаточностью коры надпочечников. Следовательно, при любом стрессовом состоянии они нуждаются в дополнительном введении глюкокортикоидов. У большинства из них длительное воздействие андрогенов приводит к недоразвитию эндометрия (внутренний слой матки) и миометрия (мышечный слой матки). Небольшое повышение уровня андрогенов при недостаточной дозировке преднизолона препятствует нормальному течению беременности и нередко приводит к самопроизвольному ее прерыванию.

Работами некоторых исследователей установлено, что у больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников при беременности наблюдается недостаточность эстриола (женский половой гормон). Это также создает опасность выкидыша. При высоком уровне андрогенов в организме беременной вследствие недостаточной дозы преднизолона возможна внутриутробная вирилизация наружных гениталий плода женского пола. В связи с указанными особенностями лечение больных

врожденной дисфункцией коры надпочечников во время беременности должно проводиться под строгим контролем экскреции 17-КС с мочой или уровня 17-оксипрогестерона в крови, которые должны оставаться в пределах нормы. В последний месяц беременности или при угрожающем выкидыше больную следует поместить в родильный дом и при необходимости повысить дозу преднизолона или вводить дополнительно эстрогены и гестагены. При угрожающем выкидыше вследствие истмико-цервикальной недостаточности иногда приходится накладывать швы на шейку матки. Раннее окостенение скелета у таких больных формирует узкий таз, что обычно требует родоразрешения путем кесарева сечения.

Прогноз Прогноз для жизни и трудовой деятельности при своевременно начатом лечении благоприятный. При нерегулярном лечении, особенно гипертонической и сольтеряющей форм врожденной дисфункции коры надпочечников, у больных могут возникнуть осложнения (например, стойкая гипертония), которые приводят к инвалидизации.

5. Феохромоцитома

Гормонально-активная опухоль, продуцирующая в повышенном количестве катехоламины и локализуемая в мозговом веществе надпочечников или симпатических параганглиях.

Феохромоцитома обнаруживается примерно у 0,3–0,7 % больных артериальной гипертензией. По другим данным, на 1 млн населения предполагается 20 больных, а по результатам аутопсии больных, погибших от гипертонической болезни, феохромоцитома встречается в 0,08 % случаев.

Феохромоцитома описана во всех возрастных группах от новорожденных до пожилых, однако наиболее часто встречается в возрасте от 25 до 50 лет.

Более 60 % взрослых больных составляют женщины. Среди детей от 5 до 10 лет преобладают мальчики, тогда как среди детей старшего возраста – девочки.

Этиология и патогенез

Причины заболевания неизвестны. Существует мнение о генетической природе феохромоцитомы. Наследственность определяется геном доминантного типа с высокой степенью пенетрантности.

Около 10 % всех случаев новообразований из хромоаффинной ткани приходится на семейную форму заболевания.

В основе патогенеза заболевания лежит действие на организм секретлируемых опухолью катехоламинов. Оно, с одной стороны,

обусловлено количеством, соотношением и ритмом секреции катехоламинов, а с другой – состоянием α - и β -адренергических рецепторов миокарда и сосудистой стенки (от аорты и коронарных артерий до артериол скелетных мышц и внутренних органов). Кроме того, существенное значение имеют нарушения обмена веществ, в частности углеводного и белкового, а также функциональное состояние поджелудочной и щитовидной железы, юкстагломерулярного комплекса. Хромаффинные клетки, из которых состоит феохромоцитома, относятся к APUD-системе, поэтому в условиях опухолевого перерождения способны, помимо катехоламинов, секретировать другие амины и пептиды, например серотонин, ВИП, АКТГ-подобную активность. Этим, по-видимому, и объясняется разнообразие клинической картины заболевания, известного более 100 лет, но до сих пор при диагностике вызывающего затруднения.

При вненадпочечниковой локализации опухоли отмечается преобладание выработки норадреналина, что проявляется брадикардией, повышением систолического и диастолического артериального давления. При локализации феохромоцитомы в мозговом веществе надпочечников отмечается избыток продукции адреналина, что сопровождается тремором, эмоциональным возбуждением, расширением зрачков, тахикардией, гипергликемией, повышением систолического артериального давления. Выброс катехоламинов, как правило, носит пароксизмальный характер.

Клиническая картина

Больных феохромоцитомой можно разделить на две группы. Первая – это случаи так называемых немых опухолей. Подобные образования обнаруживаются при вскрытии больных, умерших от различных причин, без гипертонической болезни в анамнезе. Сюда же условно следует отнести и больных, у которых гипертонический криз явился первым и последним признаком заболевания, поскольку был спровоцирован каким-либо обстоятельством, например экстракцией зуба, вскрытием панариция, травмой, и привел к летальному исходу в результате сердечно-сосудистых или цереброваскулярных осложнений. Прижизненно нефункционирующие опухоли хромаффинной ткани выявляются чаще всего случайно, после операций по поводу «опухоли живота», когда только морфологическое исследование устанавливает истинное происхождение удаленного новообразования. Ко второй группе клинического течения феохромоцитомы относятся больные с функционирующими опухолями, у которых заболевание до установления диагноза продолжалось от нескольких месяцев до 10–15 и более лет и завершилось либо успешным

удалением опухоли, либо внезапной смертью больного от сердечно-сосудистой недостаточности или инсульта.

У подавляющего большинства больных клиническая картина катехоламинпродуцирующих новообразований характеризуется кризовой гипертензией, причем кризы возникают как на фоне нормального, так и повышенного артериального давления. Стойкая гипертензия без кризов – явление исключительное. Крайне редко катехоламиновый приступ характеризуется гипотензивной реакцией или протекает на фоне нормального артериального давления.

Для *пароксизмальной формы* феохромоцитомы характерно развитие гипертензивного криза, который может быть спровоцирован стрессовой ситуацией, переохлаждением, резкой переменой положения тела.

Ранние признаки. В начале развития криза больные испытывают беспокойство, чувство страха, отмечают общую слабость, головокружение, нарастающие головные боли.

В *период развернутой симптоматики криза* отмечают бледность кожных покровов, расширение зрачков, потливость, тахи- или брадикардия, одышка, выраженная артериальная гипертензия (до 300 мм рт. ст.), эпилептиформные судороги, тошнота, рвота, боли в животе. В период криза возможно развитие кровоизлияний в головной мозг, сетчатку, отек легких или мозга. Снижение артериального давления происходит так же внезапно, как и его повышение, появляются покраснение кожных покровов, резкая потливость, обильное мочеотделение, часто произвольное. В межприступный период состояние больных удовлетворительное.

Частота гипертонических кризов различна: от 1–2 раз в месяц до 12–13 раз в сутки и, как правило, нарастает с продолжительностью заболевания. Длительность кризов варьируется в довольно широких пределах: от нескольких минут до 1–2 суток, хотя последнее, по-видимому, обусловлено состоянием неуправляемой гемодинамики. Обычно же катехоламиновый приступ длится в пределах 10–30 мин, при этом величина артериального давления у большинства больных превышает 180–200 / 100–110 мм рт. ст.

По степени выраженности клинических симптомов различают 3 стадии развития заболевания.

I стадия – начальная (редкие приступы с короткими гипертоническими кризами (артериальное давление до 200 мм рт. ст.).

II стадия – компенсированная (продолжительные приступы (до 30 мин) не чаще 1 раза в неделю с повышением артериального давления до 250 мм рт. ст., с гипергликемией, глюкозурией; в межприступный период

сохраняется постоянная артериальная гипертензия).

III стадия – декомпенсированная (ежедневные продолжительные гипертонические кризы с подъемом артериального давления до 300 мм рт. ст. и сохранение гипертензии в межприступный период; сохраняется также гипергликемия и глюкозурия, нарушаются зрение, волосяной покров).

Хронический повышенный выброс катехоламинов и гипертензия приводят к значительным изменениям в миокарде, что проявляется на ЭКГ тахикардией, нарушением ритма, ишемически-метаболическими изменениями вплоть до некоронарогенных некрозов. Иногда эти признаки настолько сходны с картиной инфаркта миокарда, что дифференцировать их чрезвычайно трудно. Отсюда и многочисленные диагностические, а следовательно и тактические, ошибки.

Нарушения ритма хорошо выявляются при суточном мониторинговании больных. При этом можно наблюдать синусовую тахикардию, желудочковую экстрасистолию, наджелудочковую экстрасистолию, миграцию водителя ритма, причем у одного и того же больного выявляются различные формы его нарушения. Мониторирование очень демонстративно при оперативном вмешательстве особенно в момент выделения опухоли.

В клинических проявлениях феохромоцитомы могут быть выделены следующие синдромы:

1) синдром артериальной гипертензии (пароксизмальный или постоянный);

2) нейропсихический синдром (нервная возбудимость, утомляемость, головные боли, периодические парестезии);

3) кардиальный синдром (тахикардия, одышка, явления сердечной астмы);

4) нервно-вегетативный синдром (нарушение потоотделения, дрожание, озноб, расширение зрачков);

5) желудочно-кишечный синдром (боли в животе, тошнота, рвота);

6) эндокриннообменный синдром (симптоматический сахарный диабет, снижение половой функции).

Синдромные проявления феохромоцитомы наиболее отчетливы при развитии формы феохромоцитомы, протекающей с постоянной артериальной гипертензией.

Абдоминальный синдром Этот вариант клинического проявления феохромоцитомы известен давно, но до сих пор его трудно диагностировать. Заболевание может протекать по типу хронического желудочно-кишечного поражения, однако чаще проявляется симптомами

«острого» живота. Клиническая картина включает боли в брюшной полости без четкой локализации и, как правило, не связанные с характером и временем приема пищи, тошноту, рвоту. Все это проявляется на фоне гипертонических кризов, сопровождающихся бледностью, потливостью. Именно эти случаи приводят к многочисленным диагностическим ошибкам и напрасным оперативным вмешательствам, нередко заканчивающимся летальным исходом. При нерезко выраженной симптоматике желудочно-кишечного тракта в виде снижения аппетита, легкой диспепсии, хронического запора взрослые больные обычно наблюдаются и лечатся по поводу холецистита, гепатохолецистита, а дети – глистной инвазии.

Беременность Наиболее часто заболевание протекает под маской токсикоза беременности, преэклампсии, атипической токсемии. Во время родов клинические проявления нередко приводят к ошибочной диагностике внутреннего кровотечения, а вскоре после родов – разрыва матки и воздушной эмболии. Высокая смертность матерей и плодов позволили ряду авторов выдвинуть положение, согласно которому у женщин, благополучно перенесших беременность и роды, вероятность феохромоцитомы исключается. Однако данные литературы свидетельствуют о возможном благоприятном исходе родов при наличии катехоламинпродуцирующей опухоли даже при повторной беременности. Тем не менее, несмотря на успехи современной медицины, феохромоцитомы у беременных представляет серьезную диагностическую и тактическую проблему, от успешного решения которой зависит здоровье и жизнь матери и ребенка. Так, при целенаправленной и своевременной диагностике феохромоцитомы смертность матерей снижается с 58 до 12 %, а плодов – с 56 до 40 %. Однако многие вопросы подготовки и лечения, времени проведения операции в зависимости от сроков и характера течения беременности все еще остаются нерешенными. Практически ясно только одно: при феохромоцитоме роды естественным путем представляют чрезвычайную опасность как для матери, так и для ребенка.

Нарушения углеводного обмена

Влияние катехоламинов на углеводный обмен стало известно еще более 80 лет назад. Гипергликемия считалась одним из кардинальных признаков, характерных для катехоламинового криза. Адреналин и в меньшей степени норадреналин вызывают образование циклического монофосфата, который является активатором механизма гликогенолиза в печени и мышцах. Известно также, что катехоламины угнетают секрецию инсулина, а адреналин дополнительно к этому тормозит его

гипогликемический эффект.

Примерно у 10 % больных феохромоцитомой выявляется сахарный диабет, для компенсации которого более чем у половины из них наряду с диетотерапией необходимо назначение инсулина или пероральных сахаропонижающих средств.

Феохромоцитома у детей

Первое сообщение о феохромоцитоме у ребенка относится к 1904 г. В настоящее время известны случаи катехоламинпродуцирующих новообразований у новорожденных, грудных детей, однако чаще заболевание встречается в возрасте старше 8 лет. Мальчики болеют чаще девочек.

Ранние признаки заболевания неспецифичны: быстрая утомляемость, слабость, повышенная потливость, головные боли разной интенсивности, сопровождающиеся тошнотой, иногда рвотой, снижение аппетита, похудание, бледность кожных покровов. В дальнейшем среди казалось бы относительно удовлетворительного состояния возникает тяжелый гипертензивный криз, сопровождающийся жестокой головной болью, резкой бледностью, профузным потоотделением, тошнотой, рвотой, выраженной тахикардией. У некоторых детей криз протекает с потерей сознания, менингеальными симптомами, судорогами, пеной изо рта, непроизвольным мочеиспусканием. Длительность приступа обычно варьируется от 10–15 мин до 1–2 ч; он редко длится 1–2 мин или сутки. Величина артериального давления достигает 170–270/100—160 мм рт. ст. В последующие несколько дней отмечаются стойкая умеренная гипертензия, тахикардия и потливость. Повторный криз возникает через 1–6 месяцев с подъемом артериального давления до 300/260 мм рт. ст. и тахикардией до 200 ударов в минуту. В дальнейшем подобные состояния учащаются до 2–3 раз в неделю, а у некоторых детей повторяются по несколько раз за сутки. Наряду с общей бледностью кожных покровов на коже тыльной поверхности кистей и стоп, в области локтевых и коленных суставов отмечается феномен Рейно: фиолетово-пятнистая окраска, напоминающая в особо тяжелых случаях трупные пятна.

На ЭКГ практически у всех детей регистрируется синусовая тахикардия, более чем у половины больных – отрицательный зубец Т в грудных отведениях, в отдельных случаях можно наблюдать периодический узловой ритм, экстрасистолию, нарушение внутрижелудочковой или внутрипредсердной проводимости. У трети больных имеются указания на перегрузку левого желудочка. В половине случаев выявляются ишемически-метаболические изменения миокарда.

При исследовании глазного дна только у некоторых больных (немногим более 15 %) отмечается легкая ангиопатия, тогда как у остальных детей изменения глазного дна носят тяжелый характер, причем у большинства из них уже в виде ангионейроретинопатии.

Нарушение углеводного обмена по глюкозо-толерантному тесту выявляется практически у всех больных, однако явный сахарный диабет имеет место только у трети из них.

Следует особо подчеркнуть, что в подавляющем большинстве наблюдений артериальное давление у детей измерялось в единичных случаях и, как правило, лишь спустя год от начала явных клинических проявлений заболевания.

Феохромоцитома и множественная эндокринная неоплазия

В 1961 г. Сиппл отметил неслучайный характер совпадения двух редких самих по себе новообразований: опухоли из хромоаффинной ткани и медуллярного рака щитовидной железы. С развитием APUD-концепции это сочетание, признанное в настоящее время как синдром Сиппла, получило теоретическое обоснование. В дальнейшем рамки синдрома были расширены такими проявлениями, как гиперпаратиреоз, невриномы слизистых оболочек и марфаноподобный фенотип больных.

Наиболее часто синдром Сиппла, или МЭН-2, имеет место при семейной форме феохромоцитомы, поэтому выявление одного из его признаков диктует необходимость целенаправленного обследования членов семьи больного.

Катехоламиновый шок – наиболее тяжелое осложнение клинического течения феохромоцитомы, которое встречается примерно у 10 % больных, причем у детей несколько чаще, чем у взрослых. В настоящее время не установлено каких-либо признаков, на основании которых можно было бы прогнозировать вероятность возникновения шока. Его развитие, по-видимому, с одной стороны, обусловлено внезапным изменением чувствительности адренорецепторов и, с другой – «поломкой» механизмов инактивации и метаболизма катехоламинов.

Помимо основных симптомов гипертонического криза, проявляющихся в наиболее острой форме, у этих больных наблюдается новое качественное состояние, получившее название «неуправляемая гемодинамика». Последнее характеризуется частой и беспорядочной сменой гипер- и гипотензивных эпизодов, плохо или не поддающихся вообще какой-либо терапии. Тенденция к гипотензии является грозным предвестником летального исхода и, как правило, уже не корригируется введением вазопрессоров, стероидов, кардиальных средств или

использованием других противошоковых мероприятий.

Несмотря на крайнюю тяжесть и опасность катехоламинового шока, опыт свидетельствует о возможном самостоятельном благоприятном исходе этого осложнения, однако высокая летальность среди больных и невозможность прогнозировать исход в каждом конкретном случае заставляют для купирования шока принимать в минимальные сроки максимальное число мер. Существует две тактики лечения этого осложнения: медикаментозная, включающая прежде всего адреноблокаторы, и хирургическая – по витальным показаниям. К последней прибегают, если самое энергичное медикаментозное лечение в течение 3–4 ч не приводит к желаемому результату.

Сложностью оперативного лечения больных при катехоламиновом шоке является отсутствие каких-либо данных о локализации новообразований, поэтому поиск феохромоцитомы осуществляется, как правило, через широкую продольную или поперечную лапаротомию брюшной полости, учитывая, что подавляющее большинство новообразований локализуется в ее пределах.

Особую хирургическую проблему в состоянии неуправляемой гемодинамики представляют роженицы, поскольку матка с плодом является значительным препятствием для интраоперационного обнаружения феохромоцитомы, а тем более технического осуществления вмешательства. Поэтому сначала в подобных ситуациях рекомендуется производить кесарево сечение, и только после сокращения матки выполняется поиск и удаление опухоли.

Лечение

Самым эффективным и радикальным методом лечения катехоламинпродуцирующих опухолей является хирургический. Во время предоперационной подготовки основное внимание должно быть направлено на профилактику и купирование гипертонических кризов. Для этого используют препараты α - и β -блокирующего ряда, такие как тропafen, фентоламин, тразикор, трандат, дибенилин, прапиол, обзидан, индерал. Однако полная блокада адренергических структур практически невозможна. Тем не менее при имеющемся выборе фармакологических средств почти каждому больному можно подобрать наиболее оптимальный для него препарат, позволяющий в значительной степени снизить частоту, тяжесть или продолжительность катехоламиновых приступов. Другим важным аспектом предоперационной подготовки являются компенсация нарушений углеводного обмена и лечение соответствующей феохромоцитоме ангиоретинопатии.

При хирургическом вмешательстве феохромоцитому необходимо удалять вместе с остатками ткани надпочечника. При вероятности метастатического процесса в регионарные лимфоузлы удалению подлежит и забрюшинная клетчатка соответствующей стороны.

Пока остается спорным вопрос о целесообразности устранения первичного очага при наличии отдаленных метастазов или частичного удаления опухоли при невыполнимости радикального вмешательства по техническим обстоятельствам. Сторонники максимально возможного устранения опухолевой ткани считают, что паллиативные операции в значительной степени продлевают жизнь больным, поскольку феохромоцитому считается медленно растущей опухолью, а современное состояние фармакологии позволяет существенно изменить характер клинических проявлений заболевания. При этом авторы справедливо полагают, что лучший медикаментозный эффект достигается гораздо легче при меньшей массе функционирующей опухолевой ткани.

Радикально проведенное оперативное вмешательство приводит у большинства больных к практически полному выздоровлению. Рецидив заболевания составляет 12,5 %. Основным условием раннего выявления феохромоцитомы является ежегодное, по крайней мере, в ближайшие после операции 5 лет, проведение провокационной пробы с гистамином и обязательное исследование 3-часовой экскреции катехоламинов и ВМК после нее. Наиболее часто рецидив феохромоцитомы наблюдается у больных, ранее оперированных по поводу множественной, эктопированной опухоли, при феохромоцитоме, превышавшей 10 см в диаметре, при нарушении во время вмешательства целостности капсулы новообразования, а также при семейной форме заболевания.

Лучевая терапия опухолей из хромоаффинных клеток неэффективна. Не известны в настоящее время и химиотерапевтические средства, применение которых давало бы удовлетворительный результат.

6. Гормонально-активные опухоли коры надпочечников

Гормонопродуцирующие опухоли коры надпочечников являются одной из актуальных проблем современной эндокринологии. Патогенез и клиническая картина обусловлены повышенной продукцией тех или иных стероидных гормонов тканью опухоли. Так, при избыточном выделении глюкокортикоидов развивается синдром Иценко-Кушинга, выработка опухолью минералокортикоидов лежит в основе первичного альдостеронизма. Нередко наблюдается картина смешанного гиперкортицизма, когда новообразование продуцирует несколько гормонов, различных по своему биологическому действию на организм.

Учитывая разнообразие клинической картины, было предложено большое число классификаций опухолей, в которых авторы пытались объединить клинические и морфологические признаки.

Классификация гормонально-активных опухолей коры надпочечников.

1. Альдостерома – опухоль, продуцирующая альдостерон, вызывает первичный альдостеронизм.

2. Глюкостерома – выделяет в основном глюкокортикоиды, клинически проявляется синдромом Иценко-Кушинга.

3. Андростерома – секретирует преимущественно андрогены (мужские половые гормоны), приводит к развитию вирилизации у женщин.

4. Кортикоэстрома – выделяет эстрогены (женские половые гормоны), вызывает гинекомастию и вирилизацию у мужчин.

5. Смешанные опухоли – глюкоандростеромы и др.

Название последних связано с клиническими проявлениями. Так, например, глюкоандростерома продуцирует глюкокортикоиды и андрогены и характеризуется клиническими признаками синдромов Иценко-Кушинга и вирильного.

Приведенная классификация проста и удобна, так как в каждом конкретном случае дает представление о виде гиперкортицизма. Хотя следует заметить, что абсолютно «чистые» его виды на практике встречаются нечасто.

Кроме указанной классификации, все новообразования надпочечников (коры) подразделяются на доброкачественные (аденомы) и злокачественные (карциномы). Такое разделение имеет также важное значение, так как оперативное удаление аденомы сопровождается практически полным выздоровлением.

Глюкостерома

Глюкостерома встречается у 25–30 % больных с признаками тотального гиперкортицизма. Среди других корковых опухолей она также наиболее распространена. Больные этой группы по своему состоянию относятся к наиболее тяжелым. Почти у половины больных опухоль злокачественная. Если у женщин преобладают (в 4–5 раз чаще, чем у мужчин) доброкачественные аденомы, то злокачественные опухоли встречаются с одинаковой частотой у лиц обоего пола.

Нарастание симптомов и само развитие болезни не зависят от размера опухоли, имеет значение только ее гормональная активность.

Клиническая картина

В клинической картине заболевания нарушения всех видов обмена и другие признаки гиперпродукции кортизола могут быть выражены в

весьма различной степени, поэтому больные значительно отличаются друг от друга по внешнему виду и тяжести состояния. Нарушение жирового обмена можно считать одним из характерных и ранних признаков глюкостеромы. Нарастание веса идет обычно параллельно его перераспределению, появляется «матронизм», климактерический горбик, конечности относительно худеют. Однако ожирение не обязательный симптом заболевания. Нередко нарастания массы тела не происходит, а имеет место лишь андрогенное перераспределение жировой клетчатки. Наравне с этим встречаются больные, которые теряют вес.

Кроме ожирения (или перераспределения жира), к числу ранних симптомов следует отнести нарушение менструальной функции у женщин, а также головные боли, связанные с повышением артериального давления, иногда жажду и полидипсию. Кожа становится сухой, истончается, приобретает мраморный рисунок, часты фолликулиты, пиодермия, кровоизлияния при малейшей травме. Одним из часто встречающихся признаков являются багровые полосы растяжения (стрии), располагающиеся обычно на животе, в подмышечных областях, реже – на плечах и бедрах. Почти у половины больных с глюкостеромами наблюдаются те или иные нарушения углеводного обмена – от диабетического характера гликемической кривой после нагрузки глюкозой до выраженного сахарного диабета, требующего назначения инсулина или других сахароснижающих препаратов и диеты. Следует отметить редкость возникновения кетоацидоза, а также отсутствие у этих больных снижения инсулиновой активности сыворотки крови. Как правило, нарушение углеводного обмена носит обратимый характер, вскоре после удаления опухоли содержание глюкозы в крови нормализуется.

Из изменений водно-электролитного баланса наиболее важное практическое значение имеет гипокалиемия, которая обнаруживается приблизительно у 1/4 больных доброкачественной и у 2/3 больных злокачественной глюкостеромой. Вызванное катаболическим действием глюкокортикоидов уменьшение массы мышц и дегенеративное их изменение ведет к развитию резкой слабости, которая еще более усугубляется вследствие гипокалиемии.

Степень выраженности остеопороза (нарушения минерализации костей) зависит от количества продуцируемых опухолью гормонов.

Андростерома Андростеромы – вирилизирующие опухоли – относятся к редкой патологии (1–3 % всех опухолей). Болеют преимущественно женщины, в основном до 35 лет. Указание исследователей на редкость андростеромы у мужчин, возможно, связано с

трудностью диагностики – у взрослых мужчин вирилизация менее заметна и, видимо, часть андростером у них проходит под видом гормонально-неактивных опухолей надпочечников. Андростеромы могут достигать больших размеров – до 1000–1200 г.

Клиническая картина Клиническая картина у больных андростеромой обусловлена избыточной продукцией опухолью мужских половых гормонов – андрогенов. Степень вирилизации зависит от гормональной активности опухоли, длительности заболевания. У лиц женского пола заболевание проявляется вирилизацией разной степени. Уменьшается подкожно-жировой слой, мускулатура выделяется, увеличивается ее масса, голос грубеет, становится низким; отмечаются рост волос на теле и конечностях; на лице – в виде бороды и усов, в то время как на голове они выпадают, образуется лысина. Грудные железы подвергаются более или менее выраженной атрофии. Менструации начинают путаться и вскоре прекращаются. Характерно изменение наружных гениталий – значительное увеличение и вирилизация клитора. Самочувствие больных на ранних стадиях заболевания остается хорошим. Физическая сила и работоспособность могут даже возрасти (действие андрогенов).

Кортикоэстрома Это очень редко встречающиеся опухоли коры надпочечников. Они описаны только у мужчин. К настоящему времени в литературе сообщено менее чем о 100 случаях. Кортикоэстрома в большинстве своем злокачественные и могут достигать больших размеров – до 800-1200 г. Эстрома представляет собой опухоль коры надпочечника, продуцирующую в большом количестве женские половые гормоны – эстрогены.

Клиническая картина Клинически эта опухоль характеризуется у лиц мужского пола появлением двусторонней гинекомастии (увеличением молочных желез), феминизацией телосложения, иногда выраженной гипотрофией (уменьшением в размерах) яичек. Экспериментально доказано, что значительное количество эстрогенов выделяют и глюкостеромы, а также андростеромы (в основном злокачественные). Много эстрогенов в моче находят также при раке надпочечников. Но, видимо, при указанных опухолях продукция андрогенов нивелирует проявления эстрогенной активности в клинической картине. Одним из ранних признаков следует считать двустороннюю гинекомастию, по поводу которой некоторые больные были оперированы за 2–3 года до обнаружения опухоли надпочечника. Поэтому следует обязательно проводить гормональные исследования и в случаях появления у мужчин в

зрелом возрасте двусторонней гинекомастии. Кортикостеромы, проявляющиеся лишь чистой феминизацией (эстромы), встречаются очень редко. У большинства больных имеются, хотя и нерезко выраженные, признаки повышенной продукции и глюкокортикоидов, и минералокортикоидов – ожирение, умеренная артериальная гипертония, слабость, пиодермия, полосы растяжения.

Смешанные опухоли коры надпочечников О них в клиническом понимании говорят в том случае, когда имеются признаки гиперпродукции разных гормонов. Чаще других встречаются глюкоандростеромы. У больных, имеющих такую опухоль, наравне с симптомами глюкокортикоидного гиперкортицизма (синдром Кушинга) выражены также признаки вирилизации. Соотношение симптомов повышенной продукции тех или иных гормонов различно в каждом отдельном случае. Это разнообразие клинических особенностей, а также исходное содержание гормонов в биологических жидкостях должно быть учтено для правильной предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных.

Лечение

Лечение гормонально-активных опухолей надпочечников только хирургическое, поэтому само установление диагноза является показанием к оперативному вмешательству. Противопоказанием может служить только выраженная диссеминация процесса. Отсрочкой от операции считается декомпенсация сердечно-сосудистой системы, наличие гнойных осложнений. Предоперационная подготовка для больных гормональными опухолями надпочечника является абсолютно необходимой. Больше других в разнообразном и тщательном лечении перед операцией нуждаются больные с синдромом Иценко-Кушинга. Проводимая медикаментозная терапия имеет целью, насколько это возможно, компенсировать нарушенные функции органов и систем. По показаниям назначают сердечные, гипотензивные, седативные средства; больных с диабетом перед операцией предпочтительнее перевести на терапию простым инсулином дробными дозами.

Исследования показали, что у больных с тотальным гиперкортицизмом почти всегда имеется гипокалиемия, усиливающаяся после операции. Было доказано снижение количества калия, содержащегося в эритроцитах (а значит, и в других тканях) в тех случаях, когда его уровень в плазме приближался к нормальному. Поэтому всем больным показано назначение препаратов калия в предоперационной подготовке, а также верошпирона (альдактона). Назначают верошпирон до

8-12 таблеток в день в сочетании с препаратами калия. Учитывая снижение сопротивляемости организма у больных глюкостеромой и опасность септических осложнений, им необходима санация имеющихся гнойных очагов. В тяжелых случаях показано применение средств, подавляющих продукцию кортизола, таких как оримитен, хлодитан и др., для смягчения признаков гиперкортицизма.

Послеоперационный период протекает по-разному и зависит в основном от степени и вида гормональной активности опухоли и связанного с этим уровня обменных нарушений. Поэтому, кроме общехирургических мероприятий, больные нуждаются и в специфической гормональной терапии, которая не требуется лишь при «чистых» альдостеромах и эстромах. В случаях смешанных опухолей (особенно глюкостеромах) после операции необходима заместительная гормональная терапия, которая диктуется наличием атрофии коры противоположного надпочечника. Лечение кортикостероидами начинают сразу после удаления опухоли с таким расчетом, чтобы в первые сутки больной получил 500–600 мг гидрокортизона (по 75 мг каждые 4 ч). Часть суточной дозы с использованием водорастворимых препаратов в первые дни можно вводить внутривенно. Постепенно, в зависимости от состояния оперированного, доза гидрокортизона снижается до полной отмены. Следует отметить, что артериальное давление не нормализуется сразу вслед за удалением альдостеромы, и в течение нескольких дней больные нуждаются в приеме верошпирона, но в более низких дозах, чем до операции.

Химиотерапия. Рекомендуется применение блокаторов биосинтеза коры надпочечников: отечественного препарата хлодитана и зарубежных – митотана и ориметена. Единственным эффективным видом вспомогательной терапии считается хлодитан. Препарат оказывает прямое воздействие на митохондрии клеток коры надпочечников, приводя к фокальной дегенерации пучковой и сетчатой зоны. В результате лечения снижается секреция стероидов, вследствие чего больным показаны кортикостероиды. Назначать хлодитан необходимо после операции, как только позволит состояние больного. Продолжительность терапии длительная, поддерживающая доза должна применяться годами (8-10 г на 3–4 приема в день). При побочных реакциях она может быть уменьшена до максимально переносимой. Наилучшим способом контроля за лечением считается определение концентрации препарата в сыворотке (необходимый уровень не менее 25 мг/л).

Во время лечения иногда развивается острая надпочечниковая

недостаточность, в случае которой наравне с химиотерапией назначают кортикостероиды.

Прогноз. Оперативное удаление доброкачественной аденомы, если нет осложнений, ведет практически к полному выздоровлению; как правило, рецидивов и метастазов не бывает. Прогноз при злокачественной опухоли, даже после ее удаления, сомнителен.

Многими авторами указывается на зависимость размера опухоли и прогноза заболевания. Вес опухоли более 100 г считается неблагоприятным даже в случаях доброкачественного гистологического строения.