

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫС-
ШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МАЙКОПСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

АЧЕХ Т. В.

ДИАБЕТОЛОГИЯ

Учебное пособие

Майкоп – 2015

УДК 616.379-008.64 (07)
ББК 54.15
А-97

Рецензент – д.м.н., профессор кафедры терапевтических дисциплин
ФГБОУ ВО «МГТУ» Даутов Ю.Ю.

А-97

ДИАБЕТОЛОГИЯ. Учебное пособие. – Майкоп: изд-во МГТУ, 2015. – 92 с.

Методическое пособие предназначено для уточнения и дополнения знаний врачей-ординаторов, а также может быть рекомендовано для обучения студентов старших курсов медицинских вузов.

За стилистику и орфографию ответственность несет автор.

© Ачех Т.В.,
Майкоп, МГТУ, 2015

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет – одна из основных причин инвалидности и смертности. С ним каждый день сталкиваются врачи самых разных специальностей. Овладев достаточными знаниями об этой болезни и объединив усилия, можно предотвратить многие из ее грозных последствий. В этом издании представлены современные сведения об эпидемиологии, о классификации, и диагностике сахарного диабета 1 и 2 типа, диабета беременных; подробно рассмотрены все существующие ныне сахароснижающие средства и приведены рекомендации по изменению образа жизни больного. Благодаря развитию эффективных методов диагностики и лечения, на сегодняшний день можно надежно контролировать, управлять сахарным диабетом и обеспечивать профилактику грозных осложнений сахарного диабета. Полноценное и своевременное применение этих мер существенно продлевает жизнь больных, а также повышает ее качество. Представленное издание подготовлено на основании новейших источников информации. Может быть рекомендовано к использованию практикующими врачами – эндокринологами, студентами и ординаторами медицинских вузов, специализирующимися на проблемах эндокринных заболеваний, в частности, сахарного диабета.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Инсулинозависимый сахарный диабет: этиология, патогенез, клиника

I. Определение. Инсулинозависимый сахарный диабет (сахарный диабет типа I) – это болезнь, вызванная разрушением бета-клеток островков поджелудочной железы. Абсолютный дефицит инсулина при инсулинозависимом сахарном диабете приводит к гипергликемии и другим тяжелым метаболическим нарушениям, поэтому у больных, не получающих нужное количество инсулина, неминуемо развивается диабетический кетоацидоз. Как правило, инсулинозависимый сахарный диабет поражает детей, подростков и молодых людей (отсюда его прежнее название: ювенильный диабет), но может начинаться в любом возрасте. Современное название болезни – инсулинозависимый сахарный диабет – указывает на пожизненную потребность больных в инсулине.

II. Общие представления об этиологии и патогенезе инсулинозависимого сахарного диабета

A. Генетическая предрасположенность к инсулинозависимому сахарному диабету обусловлена несколькими генами, в том числе – генами, относящимися к области HLA на коротком плече 6-й хромосомы.

Б. Главное звено патогенеза – разрушение бета-клеток. В большинстве случаев это разрушение имеет аутоиммунную природу и обусловлено врожденным отсутствием или потерей толерантности к аутоантигенам бета-клеток. Как правило, разрушение бета-клеток происходит медленно и постепенно и поначалу не сопровождается нарушениями углеводного обмена. Эту фазу развития болезни называют латентным инсулинозависимым сахарным диабетом или **доклиническим периодом инсулинозависимого сахарного диабета**. Когда погибает 80-

95% бета-клеток, возникает абсолютный дефицит инсулина, развиваются тяжелые метаболические нарушения и наступает **клинический период** болезни.

В. Вирусные инфекции могут индуцировать аутоиммунную реакцию против бета-клеток у лиц с генетической предрасположенностью к инсулинозависимому сахарному диабету.

Г. Известны **токсические вещества**, избирательно поражающие бета-клетки и индуцирующие аутоиммунную реакцию.

III. Генетика инсулинозависимого сахарного диабета

А. Доказательства генетической предрасположенности к инсулинозависимому сахарному диабету

1. Конкордантность по инсулинозависимому сахарному диабету у однояйцовых близнецов гораздо выше, чем у двуяйцовых.

2. У ближайших родственников больных риск инсулинозависимого сахарного диабета существенно повышен. Если среди белого населения США риск инсулинозависимого сахарного диабета составляет 0,2-0,4%, то у родных братьев и сестер больных инсулинозависимым сахарным диабетом он равен примерно 5%. Риск у детей больных инсулинозависимым сахарным диабетом составляет 5%, если больна мать, и 6%, если болен отец.

3. Если один из однояйцовых близнецов болен инсулинозависимым сахарным диабетом, то риск для другого близнеца достигает 30-50%.

4. Существуют аллели генов HLA-DR, -DQ и -DP, обуславливающие предрасположенность или резистентность к инсулинозависимому сахарному диабету.

5. Выявлено несколько других генов предрасположенности к инсулинозависимому сахарному диабету, не относящихся к области HLA.

Б. Связь между инсулинозависимым сахарным диабетом и системой HLA

1. У больных из одной семьи выявляются одни и те же фенотипы и аллели HLA.

2. Одни и те же аллели HLA выявляются у больных инсулинозависимым сахарным диабетом и в отдельных этнических группах.

а) У лиц белой расы, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, чаще встречаются аллели HLA-DR3 и -DR4, причем особенно часто заболевают гетерозиготы HLA-DR3/DR4. Генотип HLA-DR3/DR4 обнаруживается у 40% больных инсулинозависимым сахарным диабетом (по сравнению с 3% среди населения). Более 95% больных инсулинозависимым сахарным диабетом имеют аллели HLA-DR3, -DR4 либо -DR3/DR4. Напротив, аллели HLA-DR2 и -DR5 редко выявляются при инсулинозависимом сахарном диабете.

б) Риск инсулинозависимого сахарного диабета зависит от наличия определенных аллельных вариантов гена HLA-DQB1. Вариант DQB1*0602 (часто встречается в сочетании с DR2) обуславливает резистентность к инсулинозависимому сахарному диабету, тогда как DQB1*0201 (сочетается с DR3) и DQB1*0302 (сочетается с DR4) повышают риск инсулинозависимого сахарного диабета.

в) Аутоиммунная реакция против бета-клеток может быть вызвана изменениями структуры гликопротеидов HLA класса II, в частности – гликопротеида DQбета1, кодируемого геном HLA-DQB1. Показано, что у носителей аллелей

DQB1, кодирующих DQбета1 с аспарагиновой кислотой в положении 57 (Асп₅₇), риск инсулинозависимого сахарного диабета низкий, а у носителей аллелей, кодирующих DQбета1 с заменой Асп₅₇ на иные аминокислоты, риск инсулинозависимого сахарного диабета значительно повышен.

3. Предложено несколько гипотез, объясняющих, каким образом изменения продуктов генов HLA-DQ влияют на восприимчивость к инсулинозависимому сахарному диабету. В качестве примера приведем две гипотезы, касающиеся роли гликопротеида DQбета1.

а) Как и все гликопротеиды HLA класса II, DQбета1 участвует в представлении аллоантигенов и аутоантигенов лимфоцитам CD4 (Т-хелперам). Представляемый антиген связывается с определенным участком DQбета1. В участке связывания в положении 57 может находиться аспарагиновая кислота (Асп₅₇) либо неполярные аминокислоты – валин или серин. Предполагают, что при замене Асп₅₇ на неполярные аминокислоты связывание антигена становится слишком прочным. В результате иммунный ответ на антиген усиливается.

б) Гены предрасположенности к инсулинозависимому сахарному диабету могут кодировать HLA класса II, обладающие слишком низким сродством к антигенам бета-клеток. В таких случаях не формируется толерантность к этим антигенам, поскольку они не представляются иммунной системе.

В. Другие гены, связанные с инсулинозависимым сахарным диабетом. За последние 5 лет обнаружено несколько новых генов, обуславливающих предрасположенность к инсулинозависимому сахарному диабету. Эти гены располагаются на разных хромосомах или в разных областях одной и той же хромосомы. Области хромосом, содержащие гены, связанные с инсулинозависимым сахарным диабетом, принято называть **диабетогенными локусами**. Для больных и лиц с высоким риском инсулинозависимого сахарного диабета характерны определенные варианты либо комбинации генов в диабетогенных локусах. Эти варианты и комбинации выявляются методами молекулярной генетики. Сегодня известно более 10 диабетогенных локусов. Приведем три примера:

1. Локус инсулинозависимого сахарного диабета 1 (6p21) – это часть области HLA. Локус инсулинозависимого сахарного диабета 1 включает гены HLA-DP, -DQ и -DR; гены TAP и LMP (контролирующие процессинг антигенов в антиген-представляющих клетках) и гены факторов некроза опухолей альфа и бета.

2. Локус инсулинозависимого сахарного диабета 2 (11p15) – это промоторная область гена инсулина.

3. Локус инсулинозависимого сахарного диабета 12 (2q) содержит ген CTLA-4 (белка, активирующего цитотоксические Т-лимфоциты).

Г. Практическое значение сведений о генетике инсулинозависимого сахарного диабета. Варианты или комбинации генов, характерные для больных инсулинозависимым сахарным диабетом, по сути дела являются **генетическими маркерами предрасположенности или резистентности к инсулинозависимому сахарному диабету**. Выявление таких маркеров дает возможность оценить риск инсулинозависимого сахарного диабета. Например, выявление аллеля HLA-DQB1*0602 у ближайшего родственника больного инсулинозависимым сахарным диабетом позволяет заключить, что у этого родственника болезнь никогда не разовьется, несмотря на то, что эмпирический риск составляет 5% (эмпирический

риск рассчитывают по данным эпидемиологических и генеалогических исследований). Напротив, выявление аллелей HLA-DQ, обуславливающих предрасположенность к инсулинозависимому сахарному диабету, дает основание планировать профилактические мероприятия. По-видимому, в ближайшее время будут идентифицированы не только гены предрасположенности к инсулинозависимому сахарному диабету, но и их продукты. Это позволит улучшить генетическое консультирование, проводить пренатальную диагностику (амниоцентез или исследование ворсин хориона) и, возможно, использовать методы генотерапии для профилактики и лечения инсулинозависимого сахарного диабета.

IV. Диабетогенные факторы внешней среды

А. Основные доказательства участия факторов внешней среды в развитии инсулинозависимого сахарного диабета были получены в экспериментах на животных с генетически обусловленным инсулинозависимым сахарным диабетом. Роль этих факторов у человека точно не выяснена. На первый взгляд, дискордантность по инсулинозависимому сахарному диабету у однояйцовых близнецов подтверждает роль факторов внешней среды. Однако эта дискордантность может объясняться как воздействиями этих факторов, так и генетическими различиями между близнецами. Большинство эндокринологов считает, что многие диабетогенные факторы внешней среды не являются непосредственными **причинами** инсулинозависимого сахарного диабета, но **повышают риск** заболевания.

Б. Вирусные инфекции. Вирусные инфекции могут непосредственно поражать бета-клетки и приводить к быстрому и внезапному развитию инсулинозависимого сахарного диабета либо служить факторами риска.

1. Многие вирусы, относящиеся к разным семействам, избирательно инфицируют бета-клетки. Такие вирусы называются **бета-цитотропными**. К ним относятся несколько вариантов вируса Коксаки В (чаще всего – В4), вирусы эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, кори, цитомегаловирус.

2. Некоторые бета-цитотропные вирусы вызывают лизис бета-клеток. Описан случай, когда из поджелудочной железы мальчика, умершего через 10 сут. после начала инсулинозависимого сахарного диабета, был выделен лизирующий вариант вируса Коксаки В. Этот вирус вызывает инсулинозависимый сахарный диабет у экспериментальных животных.

3. Инсулинозависимый сахарный диабет, обусловленный острой вирусной инфекцией, приводящей к быстрой гибели бета-клеток, встречается очень редко. Обычно вирусная инфекция служит пусковым фактором аутоиммунной реакции против бета-клеток. Наиболее популярны три гипотезы, поясняющие роль вирусов в аутоиммунной реакции:

а) Появление антигенных детерминант бета-цитотропного вируса на поверхности инфицированных бета-клеток приводит к потере толерантности к аутоантигенам бета-клеток.

б) При разрушении инфицированных бета-клеток из них высвобождаются собственные цитоплазматические белки, в норме недоступные для иммунной системы. Эти белки становятся аутоантигенами и вызывают аутоиммунную реакцию.

в) Многие вирусы, не являющиеся бета-цитотропными, имеют антигенные детерминанты, сходные с поверхностными антигенными детерминантами бета-

клеток. В таких случаях вирусная инфекция вызывает перекрестную иммунную реакцию.

4. Не исключено, что существует **неизвестный вирус**, вызывающий большинство случаев инсулинозависимого сахарного диабета.

5. Иногда вирусные инфекции не играют никакой роли в разрушении бета-клеток, а просто служат поводом для обследования, в ходе которого выявляют инсулинозависимый сахарный диабет.

6. При подозрении на инсулинозависимый сахарный диабет и при обследовании лиц из групп риска необходимо обращать особое внимание на вирусные инфекции в анамнезе: корь, краснуху, эпидемический паротит, ветряную оспу, цитомегаловирусную инфекцию, энтеровирусные инфекции. Весомые факторы риска – вирусные инфекции у матери во время беременности и врожденная краснуха (в том числе – фетальный синдром краснухи).

В. Токсические вещества. Многие соединения нитрозомочевины и другие нитро- или аминоксодержащие вещества избирательно повреждают бета-клетки.

1. Лекарственные средства

а) Противоопухолевый препарат **стрептозоцин** разрушает бета-клетки, вызывая быстрое накопление свободных радикалов кислорода. Стрептозоцин применяют для моделирования инсулинозависимого сахарного диабета у животных.

б) Гипотензивное средство **диазоксид** (его применяют также для подавления секреции инсулина при инсулиноме или незидиобластозе) в больших дозах может вызвать разрушение бета-клеток.

2. Азокраситель **аллоксан** действует так же, как стрептозоцин. Его тоже применяют для моделирования инсулинозависимого сахарного диабета у животных.

3. Средство для дератизации – **вакор** (N-3-пиридил-метил-N'-нитрофенилмочевина) – чрезвычайно токсично для бета-клеток. Даже небольшие количества вакора вызывают тяжелый инсулинозависимый сахарный диабет с крайне нестабильным течением.

V. Иммунология

А. Участие иммунной системы в разрушении бета-клеток при инсулинозависимом сахарном диабете не вызывает сомнений. Однако пути индукции аутоиммунной реакции и механизмы разрушения бета-клеток у разных больных могут существенно различаться. Эти различия определяются прежде всего причиной болезни и особенностями генотипа больного. Показано, например, что патогенез инсулинозависимого сахарного диабета вирусной этиологии отличается от патогенеза инсулинозависимого сахарного диабета, обусловленного токсическим поражением бета-клеток. У больных с аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II инсулинозависимый сахарный диабет развивается иначе, чем у других больных. По-видимому, понятие «инсулинозависимый сахарный диабет» объединяет группу клинически сходных заболеваний. Общее конечное звено их патогенеза – это разрушение бета-клеток и абсолютный дефицит инсулина.

1. Аутоиммунная реакция против бета-клеток может быть спонтанной или индуцированной. Как спонтанная, так и индуцированная реакция может быть вызвана потерей толерантности к антигенам бета-клеток либо активацией иммунно-

го ответа на поверхностные или секретируемые антигены бета-клеток. Считается, что спонтанный аутоиммунитет обусловлен генетическими механизмами (репрессией генов, контролирующих толерантность, либо дерепрессией генов, контролирующей иммунный ответ на антигены бета-клеток). Спонтанная аутоиммунная реакция против бета-клеток служит причиной инсулинозависимого сахарного диабета у мышей NOD. У большинства этих животных в определенном возрасте развивается инсулинозависимый сахарный диабет независимо от каких-либо внешних условий.

2. Аутоиммунное разрушение бета-клеток – сложный, многоэтапный процесс. Начальные его события пока не выяснены. Однако совершенно ясно, что после запуска этого процесса активируются как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета.

Б. Инсулит. Инсулитом называют воспаление островков поджелудочной железы. Инсулит проявляется прежде всего мононуклеарной инфильтрацией островков и тем самым доказывает участие клеточного звена иммунитета в патогенезе инсулинозависимого сахарного диабета. Активный инсулит выявляется в ткани поджелудочной железы (биопсийный или аутопсийный материал) у больных инсулинозависимым сахарным диабетом вскоре после клинического проявления болезни и в поздней стадии доклинического периода. Мононуклеарная инфильтрация островков при инсулите сходна с лимфоцитарной инфильтрацией других органов и тканей при иных аутоиммунных заболеваниях.

1. К моменту выявления инсулинозависимого сахарного диабета островки инфильтрированы главным образом активированными лимфоцитами CD8 (Т-супрессорами и цитотоксическими Т-лимфоцитами) и лимфоцитами CD4 (Т-хелперами). Обнаруживаются также В-лимфоциты, макрофаги и НК-лимфоциты.

2. При инсулите на островковых клетках (в том числе – на бета-клетках) появляются антигены HLA класса II (HLA-DR) и класса I. Появление антигенов HLA класса I сопровождается повышением содержания интерферона альфа в островках.

В. Клеточное звено аутоиммунной реакции против бета-клеток

1. В аутоиммунной реакции участвуют лимфоциты, НК-лимфоциты и макрофаги (моноциты). Эти клетки образуют цитокины, которые либо опосредуют клеточные реакции против бета-клеток либо непосредственно их повреждают. В экспериментах на культурах бета-клеток показали, что цитотоксическим действием обладают интерферон гамма, фактор некроза опухолей бета и интерлейкин-1. Надо отметить, что бета-клетки более чувствительны к токсическим воздействиям цитокинов, чем другие островковые клетки.

2. После комбинированной трансплантации почки и поджелудочной железы у однояйцовых близнецов (от здорового близнеца больному инсулинозависимым сахарным диабетом) в отсутствие иммуносупрессии в трансплантированной поджелудочной железе быстро развивается инсулит и наступает ее недостаточность. Казалось бы, у однояйцового близнеца реакция отторжения не должна развиваться (и она действительно не развивается в почечном трансплантате). Возникновение инсулита в данном случае объясняется наличием у реципиента аутореактивных лимфоцитов CD8.

Г. Аутоантитела к антигенам бета-клеток

1. Эти аутоантитела обнаруживаются в сыворотке у большинства лиц в доклиническом периоде болезни и почти у всех больных на ранних стадиях клинического периода инсулинозависимого сахарного диабета. Наиболее подробно изучены аутоантитела к островковым клеткам, к инсулину и к различным изоформам глутаматдекарбоксилазы. За последние годы охарактеризовано еще несколько антигенов бета-клеток и соответствующих аутоантител. Почти все типы аутоантител появляются в ответ на разрушение бета-клеток и не принимают непосредственного участия в аутоиммунной реакции, хотя существуют и комплементфиксирующие аутоантитела, разрушающие бета-клетки *in vitro*.

2. Аутоантитела к антигенам бета-клеток – **важнейшие маркеры скрытой аутоиммунной реакции** (т.е. доклинического периода инсулинозависимого сахарного диабета). Некоторые типы аутоантител появляются за 10-15 лет до клинического проявления болезни. Выявление аутоантител к островковым клеткам, глутаматдекарбоксилазе, инсулину, а также других аутоантител или их комбинаций позволяет диагностировать латентный инсулинозависимый сахарный диабет, предсказать срок клинического проявления болезни и планировать профилактическое лечение.

3. По изменениям титра аутоантител можно судить об интенсивности аутоиммунного процесса и о степени разрушения бета-клеток. Например, отсутствие или низкий титр аутоантител к островковым клеткам у больного инсулинозависимым сахарным диабетом с большой вероятностью свидетельствует о гибели почти всех бета-клеток.

Д. Доклинический период

1. Аутоиммунная реакция против бета-клеток у большинства больных начинается за несколько лет до клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета. **Доклинический период** можно условно разделить на две стадии: раннюю и позднюю. Разрушение популяции бета-клеток происходит постепенно, и потому на ранней стадии нарушение толерантности к глюкозе и другие метаболические сдвиги отсутствуют. Тем не менее выявить раннюю стадию доклинического периода удастся путем анализа аутоантител к антигенам бета-клеток. На поздней стадии, когда погибает более 50% бета-клеток, нарушение толерантности к глюкозе может быть обнаружено с помощью в/в теста на толерантность к глюкозе (по снижению секреции С-пептида или инсулина в ответ на в/в введение глюкозы). Понимание событий доклинического периода — необходимое условие для разработки подходов к первичной профилактике болезни. Поэтому в США, Западной Европе, Австралии и Японии с конца 70-х годов проводятся многочисленные одномоментные и проспективные исследования иммунологических и гормонально-метаболических маркеров доклинического периода инсулинозависимого сахарного диабета.

а) Первое проспективное исследование, проведенное в Англии, охватывало 719 ближайших родственников (родителей, детей, братьев и сестер) 198 больных инсулинозависимым сахарным диабетом. На протяжении первых 10 лет наблюдения инсулинозависимый сахарный диабет проявился у 13 родственников. У всех тринадцати за 1-10 лет до проявления болезни в сыворотке обнаруживались аутоантитела к островковым клеткам и комплементфиксирующие аутоантитела к островковым клеткам. Подсчитали, что риск инсулинозависимого сахарного диабета

у носителей аутоантител в 314 раз превышает риск инсулинозависимого сахарного диабета у родственников, не имеющих аутоантител.

б) В бостонском проспективном исследовании определяли аутоантитела к островковым клеткам и аутоантитела к инсулину и проводили в/в тест на толерантность к глюкозе у здоровых однояйцовых близнецов и других ближайших родственников больных инсулинозависимым сахарным диабетом. Оба типа аутоантител обнаруживались даже за 8 лет до клинического проявления болезни. У носителей аутоантител наблюдалось прогрессирующее снижение функции бета-клеток (нарушение первой фазы секреции инсулина при в/в тесте на толерантность к глюкозе).

2. К моменту клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета разрушаются далеко не все островки. При гистологическом исследовании в одних островках обнаруживается инсулит, тогда как другие остаются неповрежденными и содержат нормальные бета-клетки; изредка встречается даже компенсаторная гиперплазия островков. В большинстве островков **бета-клетки, лимфоциты и макрофаги отсутствуют**, но выявляются нормальные альфа-клетки, секретирующие глюкагон и дельта-клетки, секретирующие соматостатин. Вероятно, в таких островках инсулит завершился задолго до клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета.

Е. Экспериментальные модели

1. Генетически обусловленный инсулинозависимый сахарный диабет. У крыс линии BB и мышей линии NOD имеется генетическая предрасположенность к инсулинозависимому сахарному диабету, определяемая мутациями некоторых генов HLA. У 90-95% таких животных в определенном возрасте возникает сахарный диабет, характеризующийся всеми признаками инсулинозависимого сахарного диабета: инсулитом, наличием аутоантител к островковым клеткам, абсолютным дефицитом инсулина, гипергликемией и кетоацидозом без лечения инсулином.

2. Индуцированный инсулинозависимый сахарный диабет. У многих животных (грызунов, кроликов, собак) можно вызвать инсулинозависимый сахарный диабет с помощью стрептозоцина или аллоксана – веществ, избирательно повреждающих бета-клетки. В больших дозах стрептозоцин и аллоксан разрушают почти все бета-клетки, что приводит к острому дефициту инсулина (модель токсического инсулинозависимого сахарного диабета). У некоторых грызунов путем повторных инъекций малых доз стрептозоцина удается вызвать сахарный диабет, весьма сходный с инсулинозависимым сахарным диабетом у человека. Дело в том, что в малых дозах стрептозоцин лишь частично повреждает бета-клетки и таким образом индуцирует аутоиммунную реакцию.

3. Экспериментальные модели инсулинозависимого сахарного диабета используются для изучения патогенеза и для разработки новых способов лечения. Например, индукция толерантности к антигенам бета-клеток у сосунков мышей NOD предупреждает сахарный диабет у взрослых животных. Применение иммунодепрессантов позволяет снизить тяжесть диабета у уже заболевших животных.

Ж. Возможности воздействия на иммунную систему у больных инсулинозависимым сахарным диабетом

1. Направленные воздействия на иммунную систему, подавляющие аутоиммунную реакцию против бета-клеток, могут замедлять или даже останавливать течение инсулинозависимого сахарного диабета. Теоретически, такое лечение должно помогать как больным с генетически обусловленным инсулинозависимым сахарным диабетом (со спонтанной аутоиммунной реакцией против бета-клеток), так и больным с инсулинозависимым сахарным диабетом вирусной или токсической этиологии (с индуцированной аутоиммунной реакцией).

2. Был проведен ряд клинических испытаний эффективности иммунологической коррекции инсулинозависимого сахарного диабета. Во всех этих исследованиях ставились по меньшей мере 3 задачи:

а). Подтвердить участие иммунной системы в патогенезе.

б). Выяснить иммунологические закономерности патогенеза.

в). Разработать методы радикального лечения.

В исследованиях участвовали больные с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом (т.е. с частично сохраненной функцией бета-клеток).

3. Испытывали азатиоприн (один или в комбинации с глюкокортикоидами) и циклоспорин. Показали, что воздействия на иммунную систему несколько облегчают течение болезни. Однако существенного улучшения состояния больных и, тем более, излечения инсулинозависимого сахарного диабета добиться не удалось ни в одном случае. В экспериментах *in vivo* (на животных с экспериментальным инсулинозависимым сахарным диабетом) и *in vitro* (на культурах островковых клеток) было обнаружено, что циклоспорин токсичен для бета-клеток. Эти эксперименты были проведены уже после начала клинических испытаний. В настоящее время считается, что воздействия на иммунную систему **после клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета** не позволяют даже частично восстановить секрецию инсулина, поскольку большая часть бета-клеток к моменту выявления болезни уже погибла. Иммуносупрессивная терапия может лишь приостановить дальнейшее разрушение бета-клеток и тем самым облегчить течение инсулинозависимого сахарного диабета и затормозить развитие хронических осложнений. Однако должен быть найден иммунодепрессант, безопасный для бета-клеток.

4. Любые воздействия на иммунную систему больных инсулинозависимым сахарным диабетом должны быть **направленными**, т.е. блокировать только аутоиммунную реакцию против бета-клеток и не влиять на иммунную систему в целом.

3. Первичная профилактика

1. Ни один из известных методов терапии не позволяет **излечивать** больных. Поэтому единственным способом снижения заболеваемости является первичная профилактика – мероприятия, проводимые **до клинического проявления болезни**.

2. Цель первичной профилактики инсулинозависимого сахарного диабета: предупредить развитие аутоиммунной реакции против бета-клеток либо замедлить или блокировать уже начавшуюся аутоиммунную реакцию.

VI. Современные принципы лечения инсулинозависимого сахарного диабета

А. Цель лечения – нормализация обмена веществ и энергии, прежде всего – нормализация уровня глюкозы в крови. Основными способами лечения инсулинозависимого сахарного диабета по-прежнему остаются инсулинотерапия и диетотера-

пия, но тактика ведения больных в последнее время существенно изменилась. Сегодня считается, что **больной и его родственники должны активно участвовать в лечении**. Обязанность врача – выбрать схему инсулинотерапии, дать основные рекомендации по диете и образу жизни и научить больного и его родственников самостоятельно корректировать дозы инсулина. Главное условие эффективности инсулинотерапии – максимальное соответствие доз вводимого инсулина физиологическому уровню инсулина в крови. Чтобы достичь этой цели, используют разные препараты инсулина и разные схемы инсулинотерапии: режим многократных инъекций, сочетание препаратов инсулина различной длительности действия, непрерывное введение инсулина с помощью носимого дозатора. **Все дети и подростки, больные инсулинозависимым сахарным диабетом, должны получать только человеческий инсулин с момента диагноза и до конца жизни**. Диета также должна быть рекомендована с учетом индивидуальных потребностей больного. Больной и его родственники должны уметь самостоятельно определять уровень глюкозы в крови. Частый контроль уровня глюкозы на протяжении суток позволяет точно корректировать дозы инсулина и, таким образом, является важнейшей составной частью лечения инсулинозависимого сахарного диабета.

Б. Интенсивная инсулинотерапия. Это тактика лечения инсулинозависимого сахарного диабета, направленная на поддержание концентрации глюкозы крови на уровне, максимально близком к нормальному. При планировании и проведении интенсивной инсулинотерапии нужно соблюдать 10 правил.

1. Необходимо наметить целевые уровни глюкозы крови натощак и после еды и стараться их поддерживать. Эти уровни намечают строго индивидуально.

а) Для больных, которые хорошо распознают приближение гипогликемии и у которых она быстро проходит самостоятельно или после приема глюкозы, можно наметить уровень глюкозы натощак, близкий к уровню у здоровых людей (3,9-7,2 ммоль/л). К этой категории относятся взрослые больные с небольшой длительностью инсулинозависимого сахарного диабета и подростки.

б) У беременных следует стремиться к еще более низким уровням глюкозы натощак.

в) Намечаемые уровни глюкозы натощак должны быть выше у тех больных, которые не чувствуют приближения гипогликемии, а также в тех случаях, когда гипогликемия требует медикаментозного лечения или представляет особую опасность (например, у больных ИБС).

г) У дисциплинированных больных, часто измеряющих уровень глюкозы крови и корректирующих дозы инсулина, удается поддерживать намеченные уровни глюкозы на протяжении 70-80% времени суток.

2. Нужно как можно лучше имитировать физиологические колебания уровня инсулина. У здоровых людей бета-клетки непрерывно секретируют небольшие количества инсулина и таким образом обеспечивают его базальный уровень. После еды секреция инсулина усиливается. Чтобы создать в крови больного базальный уровень инсулина, близкий к нормальному, и имитировать физиологические колебания секреции инсулина, подбирают одну из следующих схем инсулинотерапии:

а) Перед каждым приемом пищи вводят инсулин короткого действия, а для создания базального уровня гормона вводят инсулин средней длительности действия 1 раз в сутки (перед сном) либо 2 раза в сутки (перед завтраком и перед сном).

б) Перед каждым приемом пищи вводят инсулин короткого действия; для создания базального уровня гормона вводят инсулин длительного действия 1 или 2 раза в сутки.

в) Два раза в сутки одновременно вводят инсулин короткого действия и средней длительности действия либо комбинированный препарат инсулина.

г) Перед завтраком одновременно вводят инсулин короткого действия и инсулин средней длительности действия либо комбинированный препарат инсулина. Перед ужином делают инъекцию инсулина короткого действия и перед сном – инъекцию инсулина средней длительности действия.

д) Больной с носимым дозатором инсулина должен перед едой увеличить подачу гормона. Современные модели дозаторов, снабженные измерителями концентрации глюкозы в крови, не только поддерживают базальный уровень инсулина, но и автоматически увеличивают подачу гормона при повышении уровня глюкозы после приема пищи.

3. Поддерживают равновесие между дозами инсулина, питанием и физической активностью. Больным или их родственникам выдают диетологические таблицы, разработанные Американской диабетической ассоциацией. В этих таблицах указано содержание углеводов в разных пищевых продуктах, их энергетическая ценность и взаимозаменяемость. Врач вместе с больным разрабатывает индивидуальный план питания. Кроме того, врач объясняет, как физическая активность влияет на уровень глюкозы крови.

4. Самостоятельный контроль уровня глюкозы крови

а) Ежедневно, по 4-5 раз в сутки (перед каждым приемом пищи и перед сном), больной измеряет концентрацию глюкозы в капиллярной крови из пальца с помощью тест-полосок или глюкометра.

б) Один раз в 1-2 нед, а также всякий раз, когда изменяется доза инсулина, вводимая перед сном, больной измеряет концентрацию глюкозы между 2:00 и 4:00. С такой же частотой определяют уровень глюкозы после еды.

в) Всегда измеряют концентрацию глюкозы при появлении предвестников гипогликемии.

г) Результаты всех измерений, все дозы инсулина и субъективные ощущения (например, признаки гипогликемии) записывают в дневник.

5. Самостоятельная коррекция схемы инсулинотерапии и диеты в зависимости от уровня глюкозы крови и образа жизни. Врач должен дать больному детальный план действий, предусматривающий как можно больше ситуаций, в которых может потребоваться коррекция схемы инсулинотерапии и диеты.

а) Коррекция схемы инсулинотерапии включает изменения доз инсулина, изменения соотношения препаратов разной длительности действия и изменения времени инъекций. Основания для коррекции доз инсулина и схемы инсулинотерапии:

1) Устойчивые изменения уровня глюкозы крови в определенное время суток, выявленные по записям в дневнике. Например, если уровень глюкозы крови

после завтрака обнаруживает тенденцию к повышению, можно несколько увеличить дозу инсулина короткого действия, вводимую перед завтраком. Наоборот, если уровень глюкозы в интервале между завтраком и обедом снизился и, особенно, если в это время появляются признаки гипогликемии, следует снизить утреннюю дозу инсулина короткого действия либо дозу инсулина средней длительности действия.

2) Повышение или снижение среднего суточного уровня глюкозы крови (соответственно, можно увеличить или уменьшить общую суточную дозу инсулина).

3) Предстоящий дополнительный прием пищи (например, если больной идет в гости).

4) Предстоящая физическая нагрузка.

5) Дальняя поездка, сильные переживания (поступление в школу, развод родителей и т.п.).

6) Сопутствующие заболевания.

б) Коррекция диеты включает изменения состава и количества пищи. Например, если средний суточный уровень глюкозы крови повышается, следует изменить соотношение моносахаридов, полисахаридов, пищевых волокон и жиров в рационе. Диету лучше корректировать вместе с врачом.

6. Обучение больных. Врач должен научить больного самостоятельно действовать в любой обстановке. Основные вопросы, которые врач должен обсудить с больным:

а) Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови.

б) Коррекция схемы инсулинотерапии.

в) Планирование питания.

г) Допустимые физические нагрузки.

д) Распознавание, предупреждение и лечение гипогликемии.

е) Коррекция лечения при сопутствующих заболеваниях.

7. Тесный контакт больного с врачом или с диабетологической бригадой. Во-первых, врач должен как можно чаще осведомляться о состоянии больного. Во-вторых, больной должен иметь возможность **в любое время суток** обратиться к врачу или медицинской сестре и получить консультацию по любому вопросу, касающемуся своего состояния.

8. Мотивация больного. Успех интенсивной инсулинотерапии во многом зависит от дисциплинированности больного и его стремления бороться с болезнью. Поддержание мотивации требует больших усилий родственников и друзей больного и медицинского персонала. Нередко эта задача оказывается самой трудной.

9. Психологическая поддержка. Больные с недавно начавшимся инсулинозависимым сахарным диабетом и их родственники нуждаются в психологической поддержке. Больной и его близкие должны привыкнуть к мысли о болезни и осознать неизбежность и необходимость борьбы с ней. В США с этой целью организуются специальные группы взаимопомощи.

10. Оценка эффективности интенсивной инсулинотерапии

а) **Гликозилированный гемоглобин А.** Эффективность лечения в конечном счете определяется тем, насколько удалось отсрочить осложнения (нефропатию, ретинопатию, нейропатию). Скорость развития этих осложнений зависит в первую очередь от накопления гликозилированных белков. О накоплении таких белков

нельзя судить по среднему уровню глюкозы крови. Поэтому самым надежным показателем эффективности инсулинотерапии является уровень гликозилированного гемоглобина А. Кроме того, уровень его пропорционален среднему уровню глюкозы крови за предшествующие 2-3 мес.

б) Врач должен регулярно проверять, насколько больной выполняет его рекомендации.

в) Врач должен регулярно оценивать мотивацию больного.

VII. Новые методы лечения инсулинозависимого сахарного диабета

A. Новые препараты инсулина

1. Быстродействующие аналоги инсулина. Молекулы инсулина в растворе полимеризуются и образуют ди-, тетра- и гексамеры. Препараты инсулина для инъекций содержат преимущественно тетра- и гексамеры инсулина. Всасывание полимеров инсулина в кровь из места инъекции происходит медленнее, чем всасывание мономеров. Поэтому эффект полимеров наступает позже и продолжается дольше. Разрабатываются полусинтетические аналоги инсулина сверхкороткого действия. Такие аналоги получают путем замены аминокислот в положениях, необходимых для полимеризации, но удаленных от участка молекулы, взаимодействующего с рецептором. Сегодня широко используется лизпро-инсулин – производное рекомбинантного человеческого инсулина, полученное путем перестановки остатков лизина и пролина в положениях 28 и 29 цепи В.

2. Аналоги для длительного поддержания базального уровня инсулина. Модификации молекулы инсулина, меняющие ее изоэлектрическую точку и тем самым снижающие ее растворимость, позволят получить сверхдлительно действующие аналоги инсулина. Основное преимущество таких препаратов по сравнению с препаратами промежуточной длительности действия и препаратами длительного действия – постоянная скорость всасывания в кровь.

3. Препараты инсулина для интраназального введения и приема внутрь. При интраназальном введении инсулин быстрее всасывается в кровь и быстрее начинает действовать. Кроме того, существуют удобные приспособления для такого введения инсулина. Препараты инсулина для интраназального введения в настоящее время проходят клинические испытания. Препараты инсулина для приема внутрь находятся на стадии разработки или проходят доклинические испытания.

Б. Устройства для введения инсулина

1. Шприц-ручки позволяют очень точно дозировать инсулин. Цена деления на шприц-ручках – 0,5 ед, тогда как цена деления на обычных инсулиновых шприцах – 1 или 2 ед. Кроме того, крышка флакона, который заряжается в шприц-ручку, прокалывается только 1 раз, что уменьшает опасность загрязнения раствора инсулина.

2. Безыгольные инъекторы. Инсулин, вводимый с помощью безыгольного инъектора, быстрее всасывается в кровь и быстрее начинает действовать.

3. Носимые дозаторы инсулина

а) Наружные дозаторы инсулина используются довольно давно. Преимущества наружного дозатора перед шприцем или перед шприц-ручкой: 1) более равномерное всасывание гормона в кровь; 2) не образуется подкожное депо инсулина, которое увеличивает риск гипогликемии при физической нагрузке.

б) Имплантируемые дозаторы для внутрибрюшинного введения инсулина обеспечивают его непрерывное поступление непосредственно в воротную систему печени. Таким образом обеспечивается необходимый базальный уровень инсулина. Имплантируемые дозаторы удобнее для больного и управляются микрокомпьютером. Эти приспособления проходят клинические испытания.

в) Дозаторы с датчиком концентрации глюкозы. В клиниках давно применяются стационарные аппараты, автоматически дозирующие инсулин в зависимости от уровня глюкозы плазмы. Были созданы и миниатюрные варианты таких аппаратов. Их недостаток – непостоянная чувствительность и недолговечность датчика концентрации глюкозы. По-видимому, в ближайшем будущем эта техническая трудность будет преодолена и появятся системы введения инсулина с закрытой петлей обратной связи. Такие системы будут включать постоянный или сменный имплантируемый датчик концентрации глюкозы, имплантируемый насос, резервуар для инсулина и управляющий микрокомпьютер.

В. Трансплантация поджелудочной железы. Аллотрансплантация поджелудочной железы в настоящее время производится у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с тяжелой нефропатией одновременно с трансплантацией почки. Более чем у 80% реципиентов трансплантированная поджелудочная железа функционирует в течение года и более и позволяет обходиться без инсулина. Выживаемость больных на протяжении 1 года после комбинированной трансплантации почки и поджелудочной железы превышает 90%.

Г. Трансплантация островков поджелудочной железы.

Аллотрансплантацию островков с успехом применяют вместо трансплантации целой поджелудочной железы у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с тяжелой нефропатией. **Аутотрансплантация** островков используется для предупреждения инсулинозависимого сахарного диабета у больных после панкреатэктомии. В последнее время **алло- и ксенотрансплантацию** островков или изолированных бета-клеток используют и как вспомогательный метод лечения больных с нестабильным течением инсулинозависимого сахарного диабета. Алло- и ксенотрансплантации позволяют временно снизить дозы инсулина и затормозить развитие ангиопатических осложнений.

VIII. Профилактика хронических осложнений инсулинозависимого сахарного диабета.

Главная причина высокой смертности больных инсулинозависимым сахарным диабетом – микроангиопатические (ретинопатия, нефропатия и нейропатия) и макроангиопатические осложнения (атеросклероз). Диабетическая микроангиопатия обусловлена хронической гипергликемией и сопутствующими метаболическими нарушениями. Хроническая гипергликемия приводит к усиленному неферментативному гликозилированию белков базальной мембраны капилляров и эндотелия артерий. В результате повышается проницаемость капилляров и снижается периферическая резистентность сосудов.

А. Проспективное многоцентровое исследование влияния жесткого контроля уровня глюкозы в крови на развитие осложнений инсулинозависимого сахарного диабета (Diabetes Control and Complications Trial). Это исследование, предпринятое Американской диабетической ассоциацией, продолжалось с 1983 по

1993 г. В исследовании участвовало более 1400 больных инсулинозависимым сахарным диабетом. Больных разделили на 2 группы: группу интенсивной инсулинотерапии и группу обычной инсулинотерапии. Больные 1-й группы получали 3 или 4 инъекции инсулина в сутки либо пользовались носимым дозатором инсулина; измеряли уровень глюкозы крови не реже 4 раз в сутки и на основании результатов этих измерений корректировали дозы инсулина так, чтобы поддерживать почти нормальный уровень глюкозы крови. Больные 2-й группы получали не более 2 инъекций инсулина в сутки, не корректировали дозы инсулина в соответствии с уровнем глюкозы крови и старались лишь предупредить чрезмерную гипергликемию и кетоацидоз.

Б. Результаты исследования. Доказано, что жесткий контроль уровня глюкозы в крови и интенсивная инсулинотерапия значительно замедляют развитие осложнений инсулинозависимого сахарного диабета.

1. Ретинопатия.

а) Если при первом обследовании ретинопатия отсутствовала, то в конце срока наблюдения в 1-й группе число случаев ретинопатии было на 62-76% ниже, чем во 2-й.

б) Если при первом обследовании была выявлена ретинопатия I стадии, то в конце срока наблюдения в 1-й группе число случаев прогрессирования ретинопатии было на 54% ниже, чем во 2-й. Число случаев, требующих лечения, в 1-й группе было на 46% ниже, чем во 2-й. Лазерные фотокоагуляции сетчатки в 1-й группе проводили в 2 раза реже, чем во 2-й.

2. Нефропатия. В 1-й группе клинически значимая протеинурия (содержание белка в моче > 300 мг/сут) выявлялась в 2 раза реже, чем во 2-й. Число случаев микроальбуминурии (латентная нефропатия) уменьшилось на 46%.

3. Диабетическая нейропатия. Число случаев клинически значимой нейропатии уменьшилось на 61%.

4. Липопротеиды. Число случаев гиперхолестеринемии (уровень холестерина ЛПНП > 160 мг%) снизилось на 35%.

5. Сердечно-сосудистые заболевания. Частота этих осложнений в 1-й группе была на 44% ниже, чем во 2-й.

В. У больных 1-й группы чаще встречались **побочные эффекты** интенсивной инсулинотерапии.

1. Гипогликемия. В 1-й группе тяжелая гипогликемия, требующая помощи родственников или неотложной медицинской помощи, встречалась в 3,3 раза чаще, чем во 2-й. Увеличилось и число случаев гипогликемии, сопровождавшейся судорогами или комой. В большинстве таких случаев предвестники гипогликемии отсутствовали как во сне, так и в периоды бодрствования.

2. Прибавка в весе. Больные 1-й группы больше прибавляли в весе, причем относительный риск достижения 120% идеального веса был равен 1,6. Средняя прибавка в весе в 1-й группе составила 4,5 кг.

Г. Заключение. Интенсивная инсулинотерапия снижает риск осложнений, хотя и не свободна от побочных эффектов. Больные обязательно должны знать результаты этого исследования, чтобы иметь возможность сознательно выбрать схему лечения. В целом преимущества интенсивной инсулинотерапии представляются гораздо более весомыми, чем ее недостатки.

Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012.
2. Аметов А.С. Современные подходы к лечению сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Проблемы эндокринологии. №3. -2012.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний; руководство. М.: Медицина, 2002.
4. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика. М., 2002.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000.
7. Соловьева А.Д. Гипоталамический синдром: Вегетативные расстройства. М.: МИА. 2000.
8. Серия «Руководство для врачей» под общей ред. С.И. Рябова. 2011. С-П.
9. Шестакова М.В. Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета типа 2. // Врач – 2012, №8.
10. Шестакова М.В. Обучение больных сахарного диабета 2 типа ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологии. М.: Перспектива, 2007.
11. Selam JL, Charles MA. Devices for insulin administration. Diabetes Care 13:955, 1990.
12. Szopa TM, et al. Diabetes mellitus due to viruses – some recent developments. Diabetologia 36:687, 1993.
13. Tauber JP. The insulin analog, Humalog, in discontinuous: from pharmacology to clinical use. Diabetes Metab 23(Suppl 3):50, 1997.
14. Todd JA. Genetics of type 1 diabetes. Pathol Biol (Paris) 45:219, 1997.
15. Winter WE, et al. Pharmacological approaches to the prevention of autoimmune diabetes. Drugs 53:943, 1997.

ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

I. Первые клинические проявления инсулинозависимого сахарного диабета

A. Классические симптомы

1. Полиурия. Гипергликемия приводит к усиленной экскреции глюкозы. В результате резко увеличивается диурез. Для детей младшего возраста характерно недержание мочи.

2. Полидипсия. Потеря воды вызывает постоянную жажду.

3. Потеря веса. Главные причины – экскреция глюкозы (потеря калорий) и полиурия. Потеря веса – признак, патогномоничный для инсулинозависимого сахарного диабета (обычно наблюдается избыточный вес). Потеря веса к моменту клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета особенно характерна для детей.

B. Другие клинические признаки

1. Сухость слизистых и кожи вызвана потерей воды и особенно часто бывает у детей.

2. Полифагия. Постоянное чувство голода вызвано нарушением утилизации глюкозы и потерей глюкозы с мочой.

3. Утомляемость и слабость обусловлены нарушением утилизации глюкозы и сдвигами электролитного обмена.

4. Частые инфекции. Для детей особенно характерны кожные инфекции, например – кандидоз промежности у девочек.

В. В 20% случаев первыми проявлениями у детей оказываются **диабетический кетоацидоз** или **кетоацидотическая кома**.

Г. Более 80% больных обращаются к врачу не позже чем через 3 нед после появления симптомов.

II. Лабораторная диагностика. Цель лабораторной диагностики – выявление или подтверждение дисфункции бета-клеток (абсолютного дефицита инсулина). Основные биохимические признаки дисфункции бета-клеток: **гипергликемия** натощак или выходящее за пределы нормы повышение уровня глюкозы после еды; **глюкозурия; кетонурия; отсутствие или низкий уровень С-пептида** в крови или моче.

При наличии симптомов лабораторные исследования необходимы прежде всего для подтверждения клинического диагноза. В отсутствие симптомов лабораторные данные сами по себе позволяют заподозрить инсулинозависимый сахарный диабет или даже установить точный диагноз (например, если у обследуемого выявлены гипергликемия натощак и кетоновые тела в моче). Поэтому лабораторная диагностика приобретает особое значение при обследовании лиц в доклиническом периоде болезни.

В лабораториях обычно определяют уровень глюкозы в **плазме венозной крови** с помощью автоанализаторов, но в последнее время для экспресс-диагностики все чаще используют тест-полоски или глюкометры, измеряющие уровень глюкозы в **капиллярной крови**. Поэтому при оценке результатов определения уровня глюкозы надо помнить следующее. 1) Концентрация глюкозы в плазме **всегда** превышает ее

концентрацию в венозной крови на **10-15%**. Зная концентрацию глюкозы в венозной крови, можно рассчитать ее концентрацию в плазме. Для этого надо умножить концентрацию в крови на 1,15. 2) Концентрация глюкозы в капиллярной крови **натошак** примерно равна концентрации глюкозы в венозной крови. 3) Концентрация глюкозы в капиллярной крови **после приема пищи** превышает ее концентрацию в венозной крови на 1-1,1 ммоль/л.

А. Гипергликемия - главный биохимический признак

1. Уровень глюкозы в плазме натошак (время после последнего приема пищи – 8 ч)

а) Критерий ВОЗ (1985 г.): если при двух или более независимых определениях (в разные дни) уровень глюкозы – **7,8 ммоль/л**, сахарный диабет не вызывает сомнений.

б) Критерий Международного комитета экспертов при Американской диабетической ассоциации (1998 г.): если при двух или более независимых определениях (в разные дни) уровень глюкозы – **7,0 ммоль/л**, сахарный диабет не вызывает сомнений.

2. Уровень глюкозы в случайной пробе плазмы. Если в случайно взятой пробе плазмы уровень глюкозы – **11,1 ммоль/л**, следует заподозрить сахарный диабет. При одновременном наличии классических клинических признаков сахарного диабета диагноз не вызывает сомнений. Классические клинические признаки: полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря веса.

3. Стандартный двухчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе. Обычно этот тест **не нужен** для диагноза (достаточно определить уровень глюкозы плазмы натошак). Поэтому его проводят только в сомнительных случаях, например при характерной клинической картине сахарного диабета и уровне глюкозы плазмы натошак в пределах 6,6-7,7 ммоль/л.

а) Методика

1) В течение 3 сут перед тестом обследуемый должен получать по 150-200 г углеводов в сутки; потребление воды не ограничивается.

2) Тест проводят натошак. Последний прием пищи допускается не позже чем за 10 ч до начала пробы.

3) Если планируется определять концентрацию глюкозы в плазме, устанавливают венозный катетер. Чаще определяют концентрацию глюкозы в капиллярной крови из пальца.

4) Обследуемому дают глюкозу в виде раствора. Для подростков, молодых людей и лиц старшего возраста 75 г глюкозы растворяют в 250-300 мл воды. Для детей доза глюкозы составляет 1,75 г/кг, но в сумме не более 75 г.

5) Кровь берут **перед** приемом глюкозы и через **30, 60, 90 и 120 мин.** после приема глюкозы.

Эксперты ВОЗ предложили упрощенный вариант теста. Концентрацию глюкозы в этом случае определяют только 1 раз – через 2 ч после приема глюкозы.

б) Оценка результатов. Критерий ВОЗ (1985 г.) и Международного комитета экспертов при Американской диабетической ассоциации (1998 г.): диагноз сахарного диабета устанавливают в том случае, когда концентрация глюкозы в плазме или в капиллярной крови – **11,1 ммоль/л** через 2 ч после приема глюкозы.

Б. Глюкозурия. В норме концентрация глюкозы в моче не превышает 0,83 ммоль/л и не определяется обычными методами. При сахарном диабете концентрация глюкозы в моче значительно возрастает. Определение уровня глюкозы в моче редко используют в диагностике по двум причинам:

1. Уровень глюкозы в моче не всегда соответствует уровню глюкозы в крови (поскольку почечный порог для глюкозы у разных больных различается).

2. Глюкозурия может наблюдаться не только при сахарном диабете, но и при болезнях почек, беременности, синдроме Фанкони и других состояниях.

В. Кетонурия. Выявление кетоновых тел в моче заставляет заподозрить инсулинозависимый сахарный диабет и без клинических проявлений заболевания. При наличии симптомов инсулинозависимого сахарного диабета кетоновые тела определяют с целью выявления и оценки тяжести диабетического кетоацидоза. Следует помнить, что кетонурия наблюдается при некоторых формах гипогликемии голодания.

Г. С-пептид. Определение уровня С-пептида в сыворотке или моче позволяет достаточно точно оценить функциональное состояние бета-клеток и в сомнительных случаях отличить инсулинозависимый сахарный диабет от инсулинонезависимого. Измерение уровня С-пептида в сыворотке более информативно, чем измерение уровня инсулина, поскольку у многих больных инсулинозависимым сахарным диабетом имеются аутоантитела к инсулину, влияющие на результаты определения.

1. У здоровых людей базальный уровень С-пептида в сыворотке (т. е. уровень С-пептида натощак) составляет 0,1-1,22 нмоль/л. При инсулинозависимом сахарном диабете базальный уровень С-пептида, как правило, не определяется. При инсулинонезависимом сахарном диабете базальный уровень С-пептида нормальный или слегка повышен.

2. Уровень С-пептида в сыворотке у здоровых людей после стимуляции глюкагоном, глюкозой или суσταкалом (питательная смесь с высоким содержанием кукурузного крахмала и сахарозы) возрастает до 3 нмоль/л. У больных инсулинозависимым сахарным диабетом уровень С-пептида после стимуляции не повышается.

3. Содержание С-пептида в суточной моче

а) У здоровых: □ 10 нмоль.

б) У больных инсулинозависимым сахарным диабетом: < 3 нмоль (обычно < 0,7 нмоль).

в) У больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с относительным дефицитом инсулина: < 10 нмоль.

г) У больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с ожирением и инсулинорезистентностью: 20 нмоль.

Д. Аутоантитела к антигенам бета-клеток.

1. Аутоантитела к островковым клеткам, к инсулину и к глутаматдекарбоксылазе присутствуют в сыворотке у 80-95% больных с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом и у 60-87% лиц в доклиническом периоде болезни.

2. Выявление аутоантител к островковым клеткам или аутоантител к глутаматдекарбоксылазе у лиц без симптомов инсулинозависимого сахарного диабета,

но с нарушениями при в/в тесте на толерантность к глюкозе дает основание начать лечение в доклиническом периоде.

3. Аутоантитела к антигенам бета-клеток могут отсутствовать у больных с вновь выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом в следующих случаях:

а) Погибли все бета-клетки (отсутствует мишень аутоиммунной реакции).

б) Инсулинозависимый сахарный диабет обусловлен острой вирусной инфекцией или токсическими веществами (отсутствует аутоиммунное звено патогенеза).

4. Антитела к инсулину могут появляться у многих больных после начала инсулинотерапии (особенно в тех случаях, когда используют инсулин животных).

III. Принципы лечения впервые выявленного инсулинозависимого сахарного диабета

А. Первоочередные задачи – добиться как можно более близкого к норме уровня глюкозы в крови, обеспечить нормальный рост и развитие организма, не допускать тяжелой гипогликемии.

Б. При планировании лечения учитывают:

1. Возраст больного.

2. Уровень остаточной секреции инсулина (степень сохранности бета-клеток).

3. Потребность больного в инсулине.

4. Потребность в питательных веществах и энергии.

5. Образ жизни и физическую активность больного.

6. Психологический климат в семье больного.

7. Возможности амбулаторного лечения (они определяются тяжестью симптомов, а также способностью больного или его родственников самостоятельно контролировать уровень глюкозы в крови и корректировать дозы инсулина).

В. Специализированные диабетологические учреждения и диабетологические бригады. При организации таких учреждений и бригад руководствуются следующими соображениями:

1. Инсулинозависимый сахарный диабет поражает преимущественно детей, подростков и молодых людей, но может начинаться в любом возрасте.

2. Хроническая гипергликемия и другие метаболические нарушения при инсулинозависимом сахарном диабете приводят к развитию многообразных осложнений, в первую очередь – нефропатии, ретинопатии и нейропатии.

3. Ни один из современных способов лечения не предупреждает хронических осложнений инсулинозависимого сахарного диабета. Важнейшая задача — отсрочить эти осложнения.

4. Правильный режим питания – один из существенных компонентов терапии.

5. Больные нуждаются в психологической и социальной поддержке.

В связи с этим в штате диабетологических учреждений или бригад должны быть терапевт, педиатр, невропатолог, офтальмолог, диетолог, психолог, физиотерапевт, специалист по ЛФК, средний и младший медицинский персонал, работники социальной сферы. Бригаду возглавляет диабетолог.

IV. Диабетический кетоацидоз.

V. Амбулаторное лечение

А. Амбулаторное лечение допустимо, если **гипергликемия не сопровождается дегидратацией и рвотой**. В таких случаях можно начать инсулинотерапию на дому. Больному и его родственникам дают подробные инструкции относительно схемы инсулинотерапии, режима питания и самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови. Врач должен ежедневно навещать больного, либо больной должен ежедневно посещать врача. Кроме того, больной должен иметь возможность в любое время связаться по телефону с лечащим врачом. При амбулаторном лечении больной и его родственники особенно нуждаются в психологической и социальной поддержке.

Б. Амбулаторное лечение можно рекомендовать только взрослым больным. **Все дети и подростки с инсулинозависимым сахарным диабетом должны быть немедленно госпитализированы**, даже если нет клинических признаков заболевания.

VI. Инсулинотерапия у больных с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом

А. Когда диагноз установлен, **немедленно начинают инсулинотерапию**. Нерешительность врача (задержка инсулинотерапии или назначение недостаточных доз инсулина) может привести к самым неблагоприятным последствиям: ухудшению состояния больного, утяжелению течения и раннему развитию осложнений. Напротив, своевременно начатая и хорошо спланированная инсулинотерапия позволяет в 75-90% случаев добиться временной ремиссии, а в дальнейшем – стабилизировать течение болезни и отсрочить развитие осложнений.

Б. Режим многократных сочетанных инъекций

1. Мы рекомендуем следующую схему ударной инсулинотерапии: **4 раза в сутки** (перед каждым приемом пищи и перед сном) вводят **инсулин короткого действия и инсулин средней длительности действия** (NPH или ленте). Доля инсулина средней длительности действия должна составлять 25-33% общей суточной дозы инсулина.

2. Преимущества режима многократных сочетанных инъекций:

а) Очень быстро нормализуется уровень глюкозы в крови и наступает ремиссия.

б) У детей и подростков этот режим лечения не вызывает никаких побочных эффектов.

в) Поскольку каждый раз вводят очень небольшие дозы инсулина, удается облегчить или предупредить приступы гипогликемии.

г) Инсулин средней длительности действия обеспечивает базальный уровень гормона, а инсулин короткого действия позволяет имитировать физиологическое усиление секреции гормона после еды.

д) Режим многократных инъекций дисциплинирует больного и помогает ему свыкнуться с мыслью о неизбежности пожизненного лечения инсулином.

В. Для некоторых больных лучше подходит другой вариант режима многократных инъекций: инсулин короткого действия вводят 3 раза в сутки (перед каждым приемом пищи), а инсулин NPH – 1 раз в сутки (перед сном). Такую схему лечения проще корректировать при изменениях физической активности и режима питания.

1. Общая суточная доза инсулина: 0,6-1,0 ед/кг.
2. Соотношение количеств инсулина короткого действия и инсулина НРН: 25% и 75%.
3. Распределение количеств инсулина короткого действия: 40% вводят перед завтраком, 30% – перед обедом и 30% – перед ужином.
4. Дозу инсулина НРН корректируют через день по результатам измерения уровня глюкозы в крови натощак.
 - а) Если уровень глюкозы < 3,3 ммоль/л, суточную дозу уменьшают на 2 ед.
 - б) Если уровень глюкозы > 5,0 ммоль/л, суточную дозу увеличивают на 2 ед.
5. Дозы инсулина короткого действия корректируют по результатам измерения уровня глюкозы в крови через 1 ч после еды 1 раз в 2 сут:
 - а) Если уровень глюкозы < 3,3 ммоль/л, суточную дозу уменьшают на 2 ед.
 - б) Если уровень глюкозы > 7,8 ммоль/л, суточную дозу увеличивают на 2 ед.

VII. Стадия ремиссии

А. Общие сведения. Временная ремиссия («медовый месяц») наблюдается у 75-90% больных через 1-3 мес после клинического проявления болезни и начала инсулинотерапии. Признаки ремиссии:

1. Улучшение самочувствия.
2. Частичное восстановление секреции эндогенного инсулина (в сыворотке и моче появляется С-пептид).
3. Снижение потребности в инсулине. У большинства больных потребность в инсулине снижается до 0,1-0,3 ед/кг/сут, а в отдельных случаях вообще исчезает.

Б. Возможные причины ремиссии

1. Торможение аутоиммунной реакции против бета-клеток, обусловленное двумя факторами:

а) В конце доклинического периода погибает 80-95% бета-клеток, что приводит к подавлению клеточного звена аутоиммунной реакции.

б) Инсулинотерапия снижает секреторную активность оставшихся бета-клеток, поэтому на их поверхности появляется меньше антигенов, распознаваемых иммунной системой.

2. Гибель большей части бета-клеток по принципу положительной обратной связи стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников, присутствующих в ткани поджелудочной железы. Поскольку аутоиммунная реакция заторможена, вновь образующиеся бета-клетки погибают не сразу. Таким образом, численность бета-клеток увеличивается, что приводит к временной нормализации обмена глюкозы.

В. Продолжительность ремиссии колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев. Она обратно пропорциональна тяжести течения инсулинозависимого сахарного диабета до его клинического проявления и прямо пропорциональна интенсивности инсулинотерапии на ранних сроках после клинического проявления.

Г. Инсулинотерапия в период ремиссии. Поскольку потребность в инсулине во время ремиссии снижена, введение даже небольших доз гормона (2-4 ед) может

вызвать гипогликемию. Тем не менее **отменять инсулин на период ремиссии нельзя**. Основные доводы в пользу продолжения инсулинотерапии:

1. Инъекции инсулина обеспечивают функциональную разгрузку бета-клеток и торможение аутоиммунной реакции.

2. У больных, получавших инсулин в период ремиссии, инсулинозависимый сахарный диабет протекает легче и осложнения развиваются позже, чем у больных, не получавших инсулин.

3. При возобновлении инъекций после длительного перерыва может возникнуть аллергия к инсулину.

4. У каждого больного в глубине души живет надежда, что его болезнь излечима. Перерыв в инсулинотерапии укрепит эту иллюзию и возобновление инъекций инсулина после ремиссии будет воспринято тяжелее, чем назначение инсулина в начале заболевания.

На период ремиссии рекомендуется изменить схему лечения. Можно снизить дозы инсулина, использовать преимущественно препараты средней длительности действия либо вводить инсулин 2 раза или всего 1 раз в сутки. В начале периода ремиссии врач должен тактично объяснить больному и его родственникам, что инсулинозависимый сахарный диабет пока остается неизлечимым заболеванием и потому инсулинотерапию прерывать нельзя.

VIII. Рекомендации по инсулинотерапии

A. Общие рекомендации

1. Нельзя смешивать разные препараты инсулина в одном шприце.

2. Инсулин короткого действия вводят за 30 мин. до еды, чтобы он успел всосаться в кровь. Инсулин сверхкороткого действия можно вводить непосредственно перед едой или даже после еды.

3. Скорость всасывания инсулина зависит от места инъекции. Быстрее всего всасывается инсулин, введенный под кожу живота, причем скорость всасывания почти не зависит от физической нагрузки. Чтобы замедлить всасывание, инсулин вводят под кожу плеча, верхней части бедра или ягодицы. Чтобы ускорить всасывание, место инъекции согревают или массируют.

4. Не следует без необходимости менять привычные места инъекций. Вместе с тем, чтобы предупредить постинъекционную липодистрофию, нужно чередовать точки введения инсулина в пределах одного места.

5. Для лечения всех больных с вновь выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом желательно использовать рекомбинантный человеческий инсулин или его полусинтетические производные (например, лизпро-инсулин). **Детям и подросткам с момента выявления инсулинозависимого сахарного диабета и впредь назначают только человеческий инсулин.** Преимущества человеческого инсулина перед инсулинами животного происхождения:

а) Не содержит примесей проинсулина и других пептидов, что обусловлено самой методикой получения человеческого инсулина.

б) Редко вызывает образование антител.

в) Очень редко вызывает аллергические реакции.

г) У большинства больных действует более эффективно, чем инсулины животного происхождения.

Если человеческий инсулин временно недоступен, используют только высокоочищенный свиной инсулин. Это снижает риск аллергических реакций и предупреждает постинъекционную липодистрофию.

6. Инъекции инсулина у детей

а) Поскольку разовые дозы инсулина у детей меньше, чем у взрослых, для инъекций лучше использовать шприц-ручку. Это позволяет очень точно дозировать препарат.

б) Шприц-ручка необходима ребенку, получающему более 3 инъекций инсулина в сутки.

в) Взрослые несут полную ответственность за лечение детей до 12 лет. Дети нередко делают инъекции неправильно и легко ошибаются в расчете дозы инсулина. Когда ребенок станет постарше и осознает жизненную необходимость правильного лечения, ему можно доверить самостоятельные инъекции и коррекцию доз инсулина.

Б. Выбор дозы инсулина

1. Для большинства детей и подростков сразу после клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета доза инсулина составляет примерно 1,0 ед/кг/сут. Половину общей суточной дозы вводят в утренние и дневные часы, вторую половину – вечером.

2. Через несколько лет после клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета потребность в инсулине у большинства детей и подростков снижается до 0,6-0,8 ед/кг/сут. Если используется режим двух инъекций в сутки, то две трети общей суточной дозы вводят за 30 мин до завтрака (инъекция инсулина короткого действия плюс инъекция инсулина средней длительности действия; соотношение доз: 1 ед инсулина короткого действия на каждые 3-4 ед инсулина средней длительности действия). Оставшуюся треть общей суточной дозы вводят за 30 мин до ужина (соотношение доз: 1 ед инсулина короткого действия на каждые 1-2 ед инсулина средней длительности действия).

3. Во время пубертатного ускорения роста потребность в инсулине может увеличиваться до 1,01,5 ед/кг/сут; в последующие годы она снижается.

В. Коррекция схемы инсулинотерапии

1. Если у больного, получающего только инсулин средней длительности действия, наблюдается выраженная гипергликемия после завтрака и ужина, необходимо добавить инъекции инсулина короткого действия.

2. Если у больного, получающего инсулин короткого действия в сочетании с инсулином средней длительности действия, наблюдается выраженная гипергликемия после завтрака и ужина, необходимо увеличить дозы инсулина короткого действия.

3. У некоторых больных при использовании режима многократных сочетанных инъекций гипогликемизирующий эффект утренней дозы инсулина средней длительности действия продолжается и после ужина. В таких случаях две вечерние инъекции инсулина средней длительности действия (перед ужином и перед сном) лучше заменить одной – перед сном. Это особенно показано больным, у которых между 2:00 и 4:00 (период максимального эффекта дозы инсулина средней длительности действия, вводимой перед ужином) развивается гипогликемия.

4. Соотношение доз инсулина короткого действия и инсулина средней длительности действия может изменяться в зависимости от физической активности больного, вида и количества потребляемых углеводов.

IX. Осложнения инсулинотерапии

А. Гипогликемия

1. Гипогликемическая кома – причина смерти 3-4% больных инсулинозависимым сахарным диабетом. В большинстве случаев гипогликемию можно предвидеть и предотвратить.

2. Особенно велик риск тяжелой гипогликемии (судорог или комы) у детей младшего возраста, поскольку они неспособны распознать предвестники гипогликемии.

3. Самая частая причина гипогликемии – передозировка инсулина.

4. Гипогликемия может быть вызвана внезапной физической нагрузкой или пропуском приема пищи.

5. Прием алкоголя на фоне инсулинотерапии может вызвать очень длительную и очень тяжелую гипогликемию (например, в интервале от 2:00 до 6:00). Больных инсулинозависимым сахарным диабетом, особенно подростков и молодых людей, обязательно надо предупредить об опасности употребления алкоголя и объяснить им, как бороться с алкогольной гипогликемией.

6. Больные, живущие в тяжелых социальных или семейных условиях, и больные в тяжелой депрессии (особенно подростки) могут намеренно вводить чрезмерные дозы инсулина с целью самоубийства.

7. По мере прогрессирования инсулинозависимого сахарного диабета нарушается секреция контринсулярных гормонов. Приступы гипогликемии становятся более тяжелыми и продолжительными. Притупление неврологических и адренергических симптомов затрудняет распознавание надвигающейся гипогликемии.

8. У больных инсулинозависимым сахарным диабетом головной мозг адаптируется к постоянной гипергликемии, и потому неврологические симптомы гипогликемии могут появляться при незначительном, но быстром снижении уровня глюкозы в крови.

Б. Синдром Сомоджи

1. Это синдром, обусловленный хронической передозировкой инсулина. В любое время суток уровень инсулина в крови оказывается выше требуемого. Это приводит либо к гипогликемии (которая распознается больным не всегда), либо к переданию.

2. Гипогликемия любого происхождения (передозировка инсулина, чрезмерная физическая нагрузка, недостаточное питание, прием алкоголя) вызывает рикошетную гипергликемию, которая продолжается 8-24 ч. Рикошетная гипергликемия, описанная М. Сомоджи в 1939 г., была вызвана передозировкой инсулина и продолжалась целых 72 ч.

3. Избыток инсулина и гипогликемия стимулируют секрецию контринсулярных гормонов, которые и вызывают рикошетную гипергликемию.

4. Выброс контринсулярных гормонов на фоне инсулинотерапии приводит к значительным колебаниям уровня глюкозы в крови. Этим объясняется нестабильное течение инсулинозависимого сахарного диабета у многих больных.

5. В редких случаях повышение уровня контринсулярных гормонов может быть очень сильным и продолжаться очень долго. Тогда развиваются кетонурия и даже диабетический кетоацидоз.

6. Таким образом, гипергликемия, особенно по ночам и в утренние часы, может быть вызвана не дефицитом, а передозировкой инсулина. В таких случаях гипергликемию можно предупредить, снижая дозы инсулина.

В. Аллергия к инсулину

1. Через несколько минут или часов после инъекции могут наблюдаться местные аллергические реакции (краснота, зуд, отек, уплотнение, ощущение жара). Обычно такие реакции возникают в первые несколько недель после начала инсулинотерапии и проходят без лечения.

2. В редких случаях возможны системные аллергические реакции (реакции немедленного типа): крапивница или ангионевротический отек. Еще реже отмечается анафилаксия. Системные реакции могут быть обусловлены длительным перерывом в инсулинотерапии. Системные реакции опосредуются IgE, а при местных аллергических реакциях основную роль играют IgG. Иногда приходится прибегать к десенсибилизирующей терапии.

Г. Постинъекционные липодистрофии. Обычно в местах инъекций инсулина развивается **липоатрофия**. Она характеризуется полным отсутствием жира в подкожной клетчатке. В зоне липоатрофии нарушено кровоснабжение, поэтому всасывание инсулина замедляется. Причины постинъекционной липоатрофии – кислый pH препаратов инсулина и местные иммунные реакции на сам инсулин или другие компоненты препаратов. Чтобы понизить риск липоатрофии, нужно использовать только препараты человеческого инсулина, не содержащие фенол в качестве консерванта. Гораздо реже на месте инъекций возникает **липогипертрофия**, обусловленная усилением липогенеза. Липогипертрофия также нарушает всасывание инсулина. Лечение липогипертрофии: частая смена мест инъекций, массаж, физиотерапия.

Х. Самостоятельный контроль уровня глюкозы

А. Измерение уровня глюкозы в моче

1. Надо помнить, что уровень глюкозы в моче лишь приблизительно отражает уровень глюкозы в крови из-за непостоянства почечного порога для глюкозы, потребления и выделения жидкости.

2. Необходимо научить больного и его родственников определять уровень **глюкозы и кетоновых тел** в двухразовых порциях мочи.

3. **Комбинированные тест-полоски** позволяют одновременно определять уровни глюкозы и кетоновых тел в моче. Комбинированными полосками надо пользоваться, когда уровень глюкозы в крови резко возрастает (> 13 ммоль/л) либо резко снижается, а также при плохом самочувствии и сопутствующих заболеваниях. Уровень глюкозы в моче обязательно определяют в тех случаях, когда по каким-то причинам не удастся измерить уровень глюкозы в крови.

Б. Измерение уровня глюкозы в крови

1. Наилучший способ самостоятельной оценки правильности лечения — определение концентрации глюкозы в капиллярной крови.

2. Кожу пальца прокалывают копьём или с помощью приспособлений типа Monojector, Penlet, Autolance и Autolet.

3. Каплю крови наносят на тест-полоску, пропитанную глюкозооксидазным реагентом, изменяющим окраску в присутствии глюкозы. Через некоторое время кровь стирают или смывают водой. Концентрацию глюкозы определяют визуально (сравнивая цвет полоски с цветами на стандартной шкале) либо с помощью электронного прибора с батарейным питанием – **глюкометра**.

4. Современные глюкометры снабжены магнитной памятью и разъемом для соединения с персональным компьютером, что дает возможность накапливать и анализировать данные за много дней. Для некоторых типов глюкометров выпускаются специальные тест-полоски. Для других подходят обычные тест-полоски.

5. Большинство больных по-прежнему пользуется обычными тест-полосками. Точность и воспроизводимость визуальных измерений при использовании обычных тест-полосок ниже, чем при использовании глюкометров. Кроме того, многие больные разрезают полоски вдоль, получая из одной полоски две, три или даже четыре. Это тоже снижает точность измерений.

6. Результаты всех измерений надо записывать в дневник.

В. Частота измерений

1. Уровень глюкозы в капиллярной крови контролируют ежедневно не менее 4 раз в сутки. Ежемесячно, на протяжении 3 сут подряд, измеряют уровень глюкозы 8 раз в сутки. Это позволяет построить суточный график колебаний уровня глюкозы и корректировать схему инсулинотерапии, дозы инсулина и режим питания.

2. При плохом самочувствии, сопутствующих заболеваниях, в стрессовых ситуациях, при больших физических нагрузках измерения проводят каждые 1-2 ч. Это помогает выявить и предупредить гипогликемию.

3. При ежедневном четырехкратном контроле уровня глюкозы измерения рекомендуется делать за 30 мин до еды.

4. Даже у двухмесячных детей не отмечались инфекционные осложнения (флегмона или абсцесс) или омпозелелости в местах частых проколов кожи.

Г. Ошибки при самостоятельном измерении уровня глюкозы в крови

1. На тест-полоску наносят слишком маленькую каплю крови.

2. Кровь стирают с полоски слишком сильно либо вместо ватного тампона используют бумажные салфетки или туалетную бумагу (Chemstrip bG и аналогичные тест-полоски).

3. При смывании крови полоску слишком долго держат под водой (Dextrostix и аналогичные тест-полоски).

4. Недостаточное время химической реакции (рано стирают или смывают кровь; рано определяют цвет полоски).

5. Кровь смывают спиртом или стирают с помощью спиртового тампона.

6. Истек срок годности тест-полосок, либо они хранились неправильно (в тепле, на солнце, в морозильнике).

7. Неисправность глюкометра.

8. Нарушения зрения у больного.

XI. Рекомендации по коррекции доз инсулина и количества углеводов в пище

А. Рекомендации составляет врач по данным самостоятельного ежедневного контроля уровня глюкозы с учетом сведений о весе, физической активности и питании больного. Рекомендации должны быть написаны простым и понятным языком.

Б. Зачем нужны рекомендации?

1. Чтобы на первом этапе добиться уровня глюкозы в крови, максимально близкого к норме (около 5,6 ммоль/л), **не допуская гипогликемии** в ночные часы, перед завтраком и ужином.

2. Чтобы в конечном счете обеспечить уровень глюкозы в крови перед едой в пределах 3,9-5,0 ммоль/л, а после еды – ниже 8,9-10 ммоль/л.

В. Как добиться желаемых уровней глюкозы?

1. Если у больного, получающего 20-40 ед/сут инсулина, уровень глюкозы в крови < 13,3 ммоль/л, то дополнительные 0,5-1,0 ед инсулина короткого действия, как правило, снижают уровень глюкозы на 2,2-2,8 ммоль/л.

2. Если у больного, получающего 20-40 ед/сут инсулина, уровень глюкозы в крови > 13,3 ммоль/л, то для снижения уровня глюкозы на 2,2-2,8 ммоль/л требуются большие дополнительные количества инсулина (1-3 ед).

3. У больных с повышенной чувствительностью к инсулину и детей младшего возраста повышен риск гипогликемии. Для лечения таких больных рекомендуется использовать разведенные препараты инсулина. Обычно концентрация раствора инсулина во флаконе составляет 40, 80 или 100 ед/мл. Некоторые фирмы прилагают к флакону с концентрацией инсулина 100 ед/мл флакон с разбавителем. С помощью разбавителя можно приготовить раствор инсулина с концентрацией 10 или 20 ед/мл. Это позволяет изменять разовые дозы инсулина на 0,1-0,2 ед.

Г. Оценка эффективности лечения

1. Врач должен быть уверен в том, что больной выполняет его рекомендации. Для этого надо проверять дневник больного.

2. Режим питания должен соответствовать режиму инсулинотерапии и физической активности.

3. Главный критерий эффективности лечения – снижение или отсутствие повышения уровня гликозилированного гемоглобина А .

Д. Возможные причины неэффективности лечения

1. Неправильные рекомендации (ошибка врача).

2. Рекомендации не выполняются, не проводится регулярный самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови (недисциплинированность больного).

3. Больной разочарован отсутствием немедленного улучшения или сомневается в эффективности лечения и потому не следует рекомендациям (это нередко бывает у больных с нестабильным течением инсулинозависимого сахарного диабета).

4. Ошибки при измерении уровня глюкозы в крови или фальсификация результатов измерений.

ХП. Гликозилированный гемоглобин А. Уровень гликозилированного гемоглобина А – это самый информативный показатель эффективности контроля уровня глюкозы в крови.

А. На протяжении всего срока существования эритроцита глюкоза свободно проникает через его мембрану и без участия ферментов необратимо связывается с гемоглобином, преимущественно с бета-цепями. При этом образуется несколько гликозилированных форм гемоглобина, главным образом – гликозилированный гемоглобин А. Эта форма гемоглобина в небольшом количестве имеется у здоровых людей. В условиях хронической гипергликемии процент гликозилированного гемоглобина А по отношению к общему количеству гемоглобина значительно увеличивается.

Б. Для определения процента гликозилированного гемоглобина А эритроциты промывают физиологическим раствором, разрушают и исследуют выделенный гемоглобин путем высокоэффективной жидкостной хроматографии или электрофореза. Поскольку в крови имеются эритроциты разного возраста, а срок их существования равен 120 сут, содержание гликозилированного гемоглобина А пропорционально среднему уровню глюкозы в крови за предшествующие 2-3 мес. Для оценки эффективности контроля уровня глюкозы используют и другой показатель – содержание общего гликозилированного гемоглобина (общий гемоглобин A_1 или гемоглобин A_{1a+b+c}).

В. Удовлетворительными считаются уровни гликозилированного гемоглобина А < 10%. При необходимости средний уровень глюкозы в крови за 2-3 мес. определяют по номограммам.

Г. Определяя гликозилированный гемоглобин А каждые 2-3 мес., можно выявлять больных, нуждающихся в более интенсивном лечении. Определение гликозилированного гемоглобина А можно использовать также для прогнозирования осложнений инсулинозависимого сахарного диабета, поскольку скорость их развития прямо пропорциональна степени гипергликемии.

ХIII. Диета. Планируя диету, учитывают предпочтения больного, этнические и семейные традиции. В то же время диета должна быть хорошо сбалансирована. Рекомендуется шестиразовый режим питания (завтрак, второй завтрак, обед, полдник, ужин и легкая закуска перед сном). Такой режим компенсирует действие инсулина, всасывающегося из подкожных депо. Поскольку больному с инсулинозависимым сахарным диабетом ожирение, как правило, не угрожает, состав и количество пищи и периодичность ее приемов более важны, чем общее количество калорий.

А. Углеводы

1. На долю всех углеводов должно приходиться 50-60% общей калорийности пищи.

2. Легкоусвояемые углеводы (моно- и дисахариды) исключаются; их используют только при кратковременных тяжелых физических нагрузках или для устранения гипогликемии. В таких случаях достаточно выпить 100-200 мл апельсинового сока или лимонада (не диетического), либо съесть несколько леденцов, либо принять 10-15 г любого препарата глюкозы.

3. Рекомендуется растительная пища с высоким содержанием клетчатки и волокон (хлеб из муки грубого помола, хлеб с добавлением отрубей, немолотые крупы, овощи, фрукты, бобовые).

Б. Белки

1. На долю белков должно приходиться 15-20% общей калорийности пищи.
2. Легкая закуска перед сном должна содержать белки. Это способствует предотвращению ночной гипогликемии.

В. Жиры

1. На долю всех жиров должно приходиться не более 25-30% общей калорийности пищи.

2. Обследование почти 900 детей и подростков с инсулинозависимым сахарным диабетом в детской клинике Диабетологического центра Джослина в Бостоне (Массачусетс) показало, что примерно у 40% больных повышена концентрация холестерина и триглицеридов натощак. Уровни липидов считали ненормальными, если они превышали 90-й перцентиль среди детей соответствующих возрастов.

3. Рекомендуется:

- а) Снятое или обезжиренное молоко.
- б) Не более 2-3 яиц в неделю (можно заменители).
- в) Маргарин вместо сливочного масла.
- г) Поменьше говядины, баранины и свинины.
- д) Побольше птицы и рыбы.
- е) Сыры с низким содержанием жира (например, приготовленные из снятого молока).

Г. Гликемический индекс пищевых продуктов

1. Степень повышения уровня глюкозы после еды зависит от количества и состава пищи. Для количественного сравнения гипергликемического эффекта разных пищевых продуктов Дженкинс и соавт. предложили использовать гликемический индекс. Гликемический индекс пищевого продукта выражается отношением: (уровень глюкозы в крови через 2 ч после приема продукта/уровень глюкозы в крови через 2 ч после приема чистой глюкозы) – 100%. Гликемический индекс белого хлеба составляет приблизительно – 80%, овощей – 70%, сливочного мороженого – 40%.

2. Гликемический индекс зависит прежде всего от количества моно- и дисахаридов в пище. Кроме того, на гликемический индекс влияют другие компоненты пищи и ее консистенция. Например, клетчатка, белки и жиры замедляют всасывание глюкозы в кишечнике и тем самым снижают гликемический индекс.

Д. Некоторые рекомендации по диете

1. Общую калорийность рассчитывают с учетом особенностей течения инсулинозависимого сахарного диабета и возраста, веса, состояния и аппетита больного. Нельзя допускать ни голодания, ни переедания.

2. Приблизительный расчет калорийности: для годовалого ребенка – 1000 ккал/сут; на каждый последующий год прибавляют по 100 ккал/сут.

3. Для мальчиков калорийность диеты должна составлять не менее 2600-2800 ккал/сут. Если мальчик регулярно занимается спортом или отправился в летний лагерь, то калорийность надо повысить до 3000-3500 ккал/сут. Подростки и молодые мужчины нуждаются примерно в 2200-2500 ккал/сут.

4. У девочек до начала пубертатного периода калорийность диеты надо постепенно увеличивать (до 1800-2000 ккал/сут). Начиная с 10-12 лет (ранний пубертатный период) калорийность постепенно ограничивают до 1100-1700 ккал/сут

с учетом метаболических потребностей, физической активности и желаемого веса. Обычно девочки в пубертатном периоде нуждаются в 1200-1400 ккал/сут.

5. Дополнительные физические нагрузки требуют дополнительного питания.

6. Чтобы корректировать калорийность, 1-2 раза в год определяют содержание глюкозы в суточной моче (потеря энергии составляет 4 ккал на 1 г глюкозы). Кроме того, оценка глюкозурии позволяет оценить степень утилизации энергии и понять причину голода у больных, потребляющих большие количества пищи.

7. Постоянный самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови позволяет выявить гипогликемию до появления клинических симптомов. Для предупреждения гипогликемии используют быстро усваивающиеся углеводы.

8. Как выяснилось, мороженое не вызывает сильной гипергликемии (так как в нем присутствуют белки и жиры). Поэтому не стоит чересчур ограничивать мороженое, особенно если ребенок 30-90 мин находится в движении.

9. Чтобы скрасить жизнь больного ребенка, 3-4 раза в год (по праздникам) надо устраивать «разгрузочные» дни. Естественно, в эти дни нарушения диеты нужно компенсировать инсулином и физическими упражнениями.

XIV. Физические нагрузки. Планировать режим физической активности у детей младшего возраста трудно, но беседовать с ними о пользе и радостях спорта и прогулок на свежем воздухе нужно непременно. Тогда, может быть к подростковому возрасту, больной осознает необходимость регулярных физических нагрузок. Маленьким детям свойственны вспышки физической активности. При инсулинозависимом сахарном диабете такие вспышки приносят скорее вред, чем пользу.

А. Внезапные физические нагрузки

1. Кратковременная сильная нагрузка, как правило, требует дополнительного приема быстро усваивающихся углеводов, тогда как длительная умеренная нагрузка требует дополнительных доз инсулина и увеличения потребления углеводов, белков и жиров.

2. Надо учитывать индивидуальные метаболические потребности: одни больные нуждаются в дополнительном приеме пищи до, а другие – после физической нагрузки.

Б. Продолжительные плановые нагрузки

1. Чем длительней нагрузка, тем вероятнее отсроченная гипогликемия (усиление действия инсулина через несколько часов после нагрузки). Риск гипогликемии еще больше повышается, если во время нагрузки больной находится на свежем воздухе. Зная эти обстоятельства, больной должен наметить дополнительный прием пищи спустя несколько часов после нагрузки.

2. Если предстоит продолжительная нагрузка, можно уменьшить ту дозу инсулина, максимум действия которой должен наступить через несколько часов после нагрузки.

В. Общие замечания

1. С теоретической точки зрения неважно, каким способом больной компенсирует энергетические затраты: путем снижения дозы инсулина перед нагрузкой или путем увеличения количества пищи после нагрузки. Для мальчиков и юношей

это рассуждение справедливо, а девочкам-подросткам разумнее рекомендовать ограничивать дозы инсулина. Дело в том, что у 20-30% девочек-подростков с инсулинозависимым сахарным диабетом вес на 20% превышает идеальный, поэтому им не нужны дополнительные калории.

2. Следует поощрять занятия спортом в школе, спортивных клубах и летних лагерях. Учителя, воспитатели и тренеры должны знать о болезни своих подопечных, уметь распознавать признаки гипогликемии и иметь наготове быстро усваивающиеся углеводы для ее устранения.

3. Больной должен всегда иметь при себе карточку, жетон или браслет, где указано, что он болен инсулинозависимым сахарным диабетом, и где дана инструкция на случай гипогликемии.

XV. Трудности ведения больных инсулинозависимым сахарным диабетом

А. Диабетическая хейропатия. Этот симптомокомплекс (его называют также диабетической хейроартропатией, синдромом диабетической руки, синдромом ограниченной подвижности суставов) выявляется у 15-30% подростков с инсулинозависимым сахарным диабетом. Это один из вариантов диабетической остеоартропатии. Диабетическая хейропатия – первый предвестник осложнений инсулинозависимого сахарного диабета, обусловленных хронической гипергликемией (ретинопатии, нефропатии, нейропатии, атеросклероза и артериальной гипертензии). Риск этих осложнений у молодых больных с диабетической хейропатией в 4-8 раз выше, чем у других больных того же возраста.

1. Яркий признак диабетической хейропатии – «рука праведника». Больного просят сложить ладони вместе, держа предплечья параллельно полу. При диабетической хейропатии ладонные поверхности кистей и соответствующие пальцы правой и левой руки не смыкаются.

2. Раньше всего проявляются изменения кожи кистей: она становится сухой, восковидной, утолщается и уплотняется.

3. Чаще всего вначале нарушается разгибание мизинцев, но могут быть поражены все пальцы и суставы.

4. Для описания диабетической хейропатии можно использовать классификацию Бринка-Штаркмана:

а) Стадия 0 – нарушений нет.

б) Стадия I – утолщение кожи; подвижность суставов не нарушена.

в) Стадия II – нарушение разгибания мизинцев.

г) Стадия III – двустороннее поражение других пальцев.

д) Стадия IV – поражение пальцев и кистей.

е) Стадия V – поражение пальцев, кистей и других суставов.

Б. Сопутствующие инфекции вызывают инсулинорезистентность, дегидратацию и диабетический кетоацидоз.

1. Если нет сильной рвоты, каждые 2-4 ч вводят дополнительные дозы инсулина короткого действия (увеличивают дозу при каждой инъекции по обычному расписанию либо делают добавочные инъекции). Дополнительные дозы не должны превышать 10-20% обычной суточной дозы. Дополнительные дозы вводят до полного излечения сопутствующего заболевания.

2. При рвоте назначают свечи с прохлорперазином или триметобензамидом. Противорвотные средства надо применять с осторожностью, поскольку недавно показали, что они способствуют развитию синдрома Рейе.

3. При дегидратации надо принимать больше подсоленной жидкости (супов и бульонов). Это во многих случаях позволяет обойтись без госпитализации.

4. Самый простой способ оценки потери жидкости – частые взвешивания больного. Таким образом родственники могут определить дополнительные потребности в жидкости. Резкая потеря веса за 1-2 дня почти целиком обусловлена потерей жидкости.

5. Самостоятельно измерять уровень глюкозы в крови нужно чаще, чем обычно. Кроме того, обязательно надо определять кетоновые тела в моче. При кетонурии и уровне глюкозы в диапазоне 10,0-13,3 ммоль/л суточную дозу инсулина увеличивают на 10-20%. Это предупреждает дальнейшее нарастание уровня глюкозы. Кетонурия может быть вызвана не только дефицитом инсулина, но и недостаточным питанием (потерей аппетита). Если при кетонурии уровень глюкозы в крови не превышает 10 ммоль/л, дополнительные дозы инсулина не обязательны. Вместо этого больному дают жидкости с высоким содержанием углеводов (соки, лимонад). Чередуют прием сладких и подсоленных жидкостей.

В. Нестабильное течение инсулинозависимого сахарного диабета и частые рецидивы диабетического кетоацидоза. Такие больные нуждаются в госпитализации и инфузионной терапии. Как правило, это дети и подростки, за которыми плохо следят родственники и которые нерегулярно и небрежно проверяют кровь и мочу в домашних условиях или забывают либо не желают вводить инсулин. Несоблюдение режима инсулинотерапии – главная причина рецидивирующего диабетического кетоацидоза.

Г. Рассветная гипергликемия

1. У многих больных в ранние утренние часы (между 4:00 и 8:00) отмечается гипергликемия, которая еще больше усиливается после завтрака и достигает максимума к середине первой половины дня.

2. Причина рассветной гипергликемии – недостаточный базальный уровень инсулина. Снижение базального уровня может быть обусловлено повышенной скоростью разрушения инсулина в печени в ранние утренние часы. Другая возможная причина дефицита инсулина – усиление секреции СТГ (контринсулярного гормона) в это же время. В любом случае для устранения или предупреждения рассветной гипергликемии требуется дополнительное количество инсулина.

3. Рассветную гипергликемию можно спутать с синдромом Сомоджи и с рикошетной гипергликемией после ночной гипогликемии. Чтобы различить эти состояния, измеряют уровень глюкозы в крови между 2:00 и 4:00. У больных с синдромом Сомоджи и рикошетной гипергликемией обычно обнаруживается гипогликемия. У больных с рассветной гипергликемией уровень глюкозы в ночное время не снижается.

4. Лечение рассветной гипергликемии принципиально отличается от лечения синдрома Сомоджи. При синдроме Сомоджи дозы инсулина уменьшают, а при рассветной гипергликемии – увеличивают (либо изменяют схему инсулинотерапии). Некоторые врачи считают, что утреннюю дозу инсулина (короткого действия или средней длительности действия) надо увеличивать и вводить в 5:00-6:00, но боль-

шинство рекомендует вводить увеличенную дозу инсулина средней длительности действия непосредственно перед сном.

Д. Рост детей с инсулинозависимым сахарным диабетом

1. Для оценки роста детей и подростков пользуются процентильными диаграммами роста и веса.

2. Снижение скорости роста наблюдается у 5-10% больных детей и подростков, но более характерно для мальчиков.

Е. Беременность у подростков с инсулинозависимым сахарным диабетом

1. Беременность при инсулинозависимом сахарном диабете грозит серьезными осложнениями.

2. Рекомендуют пользоваться противозачаточными средствами.

3. Если больная твердо намерена иметь ребенка, ее предупреждают о необходимости жесткого контроля уровня глюкозы в крови и соблюдения диеты во время беременности. Это снижает риск преждевременных родов и пороков развития плода.

Ж. Артериальная гипертония у больных инсулинозависимым сахарным диабетом

1. Макро- и микроангиопатические осложнения нередко сопровождаются артериальной гипертонией. Поскольку артериальная гипертония является одной из главных причин повышенной смертности больных инсулинозависимым сахарным диабетом, она требует профилактики и лечения.

2. У любого ребенка с инсулинозависимым сахарным диабетом может быть гипертоническая болезнь, но в большинстве случаев артериальная гипертония обусловлена диабетической нефропатией.

3. Для лечения артериальной гипертонии применяют тиазидные диуретики и ингибиторы АПФ. В последнее время ингибиторы АПФ используют не только для устранения легкой артериальной гипертонии, но и для снижения избыточной клубочковой фильтрации и микроальбуминурии.

4. Для раннего выявления диабетической нефропатии нужно периодически оценивать функцию почек (определять АМК и креатинин в крови, белок в суточной моче, клиренс креатинина). Микроальбуминурия в диапазоне 15-300 мг/сут – надежный маркер риска диабетической нефропатии. Повышенная экскреция альбумина с мочой требует ограничения белка в диете до 12%.

5. Протеинурия и артериальная гипертония в течение первых 10 лет после клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета не обязательно свидетельствуют о диабетической нефропатии (в эти сроки она развивается у немногих больных). Протеинурия и артериальная гипертония могут быть проявлениями других заболеваний, поэтому больных с этими нарушениями нужно детально обследовать.

3. **Липиды и липопротеиды.** Не реже одного раза в 6-12 мес определяют уровни холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП натошак. Цель – выявить больных, нуждающихся в жестком ограничении жиров в диете и в более интенсивной инсулинотерапии.

И. Офтальмологические обследования. Первое обследование, включающее офтальмоскопию и фотографирование глазного дна, проводят в первые 2-

3 года после клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета. Второе обследование проводят через 5 лет после клинического проявления, а последующие – с интервалом в 1-2 года. Цель обследований – как можно раньше выявить изменения сосудов сетчатки и предупредить диабетическую ретинопатию.

XVI. Инсулинозависимый сахарный диабет и другие эндокринные и аутоиммунные болезни

А. Болезни щитовидной железы

1. Нарушения функции щитовидной железы часто сопутствуют инсулинозависимому сахарному диабету. Нетоксический зоб, гипотиреоз или тиреотоксикоз имеются у 5-10% больных.

2. Наиболее распространен хронический лимфоцитарный тиреоидит - заболевание аутоиммунной природы. У 20-40% молодых больных инсулинозависимым сахарным диабетом выявляются антитиреоидные антитела. У всех больных с антитиреоидными антителами следует ежегодно проверять функцию щитовидной железы.

Б. Аутоиммунный гастрит проявляется ахлоргидрией и дефицитом железа (из-за нарушения его всасывания). У таких больных выявляются антитела к обкладочным клеткам желудка.

В. При аутоиммунном полигландулярном синдроме инсулинозависимый сахарный диабет может сочетаться с первичной надпочечниковой недостаточностью. При этом могут выявляться антитела к клеткам коры надпочечников.

Г. Инсулинозависимый сахарный диабет может сочетаться с аутоиммунным оофоритом. У многих больных наступает преждевременная менопауза, выявляются аутоантитела к антигенам яичников.

XVII. Носимые дозаторы инсулина и режимы многократных инъекций инсулина

А. Общие сведения

1. Даже самые выверенные схемы инъекций инсулина могут лишь грубо имитировать секрецию гормона. Поэтому эндокринологи возлагают большие надежды на трансплантацию островков поджелудочной железы и на создание искусственной поджелудочной железы (методами генной и клеточной инженерии). К сожалению, трансплантация островков пока остается малоэффективным и дорогостоящим методом лечения, а для создания искусственной поджелудочной железы потребуется еще много лет напряженного труда. Поэтому сегодня внимание врачей в основном сконцентрировано на совершенствовании носимых дозаторов инсулина и режимов многократных инъекций инсулина.

2. Клинические испытания носимых дозаторов инсулина для непрерывного п/к введения инсулина и испытания режимов многократных инъекций неизменно заканчивались успехом, но после внедрения этих методов в повседневную практику результаты существенно ухудшались.

3. Носимые дозаторы инсулина с датчиком концентрации глюкозы. Такие устройства для массового применения должны появиться в ближайшем будущем. Они будут обеспечивать ежесекундное соответствие дозы инсулина уровню глюкозы в крови.

Б. Недостатки непрерывного п/к введения инсулина

1. Некоторые подростки выдерживают такой режим инсулинотерапии в течение 3-6 мес., а затем отказываются от носимых дозаторов и переходят на более свободный режим многократных инъекций. После этого уровни глюкозы в крови, как правило, увеличиваются.

2. Подростки часто ломают носимые дозаторы инсулина или неправильно с ними обращаются.

3. У многих больных приступы гипогликемии бывают более тяжелыми либо отсутствуют ее предвестники.

В. Режимы многократных инъекций инсулина

1. Для непрерывного п/к введения применяют инсулин короткого действия, круглосуточно поступающий в кровь небольшими дозами; перед приемом пищи эти дозы увеличиваются. Режимы многократных инъекций предусматривают использование меньших суточных доз инсулина:

а) Перед завтраком, обедом и ужином делают инъекции инсулина короткого действия; перед ужином добавляют инъекцию инсулина длительного действия.

б) Инсулин короткого действия вводят перед каждым приемом пищи, а перед завтраком и обедом вводят малые дозы инсулина длительного действия.

в) Перед завтраком вводят инсулин короткого действия и инсулин средней длительности действия; перед ужином – только инсулин короткого действия; перед сном – только инсулин средней длительности действия.

2. Дозы инсулина корректируют так же, как при непрерывном п/к введении. Кроме результатов измерений уровня глюкозы в крови учитывают потребление пищи и физические нагрузки.

3. Основное преимущество режимов многократных инъекций перед непрерывным п/к введением инсулина состоит в том, что не нужно носить на себе дозатор и тратить деньги на его приобретение и ремонт.

XVIII. Обучение и психологическая поддержка больных. Ребенок с инсулинозависимым сахарным диабетом живет в мире постоянных переживаний и страхов. Родственники и друзья обычно жалеют его и заботятся о нем, но могут и издеваться над ним и сторониться его, думая что диабет – заразная болезнь. Он испытывает боль и неудобства от ежедневных инъекций инсулина и уколов в палец, он обязан есть, когда он не голоден и, наоборот, не может съесть то, что ему хочется. Он боится своей болезни и все время чувствует, что он не такой, как все. Задача врачей, родственников и друзей — помочь ребенку преодолеть болезнь и ощутить себя полноценным человеком.

А. Обучение

1. Больному с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом и его родственникам объясняют самые необходимые вещи: как вводить инсулин, как измерять уровень глюкозы в крови и корректировать дозы инсулина, как избежать гипогликемии и т.д. Затем обучение должно стать систематическим: больному рекомендуют специальную литературу, знакомят его с последними достижениями диабетологии.

2. Обучаться должен не только больной, но и вся его семья.

3. Обучение должно продолжаться и в летних лагерях для детей с инсулинозависимым сахарным диабетом. Программы обучения в таких лагерях должны развивать у ребенка независимость и уверенность в себе.

4. Важнейшая практическая задача обучения – постоянно помогать больному подбирать наилучший режим инсулинотерапии, который обеспечивает близкий к норме уровень глюкозы в крови, не повышает риск гипогликемии и тормозит развитие хронических осложнений.

Б. Группы взаимопомощи

1. Такие группы объединяют детей, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, и их родственников.

2. Члены группы обмениваются новыми сведениями, делятся опытом борьбы с болезнью, дают друг другу практические советы. Это помогает больным в промежутках между визитами к врачу.

Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012.

2. Аметов А.С. Современные подходы к лечению сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Проблемы эндокринологии. №3. -2012.

3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний; руководство. М.: Медицина, 2002.

4. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика. М., 2002.

5. Дедов И.И. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007.

6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000

7. Соловьева А.Д. Гипоталамический синдром: Вегетативные расстройства. М.: МИА. 2000.

8. Серия «Руководство для врачей» под общей ред. С.И. Рябова. 2011. С-П.

9. Шестакова М.В. Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета типа 2. // Врач – 2012, №8.

10. Шестакова М.В. Обучение больных сахарного диабета 2 типа ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологии. М.: Перспектива, 2007.

11. Jones T, et al. Type I Diabetes in Children. In H Lebovitz (ed), Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1991.

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ И ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ КОМА

Диабетический кетоацидоз

I. Распространенность. Диабетический кетоацидоз занимает первое место по распространенности среди острых осложнений эндокринных болезней. Смертность при диабетическом кетоацидозе достигает 6-10%, а у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом это самая частая причина смерти.

II. Этиология. Диабетический кетоацидоз возникает из-за абсолютного или относительного дефицита инсулина, который развивается за несколько часов или дней.

A. У больных с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом частичный или полный дефицит эндогенного инсулина вызван гибелью бета-клеток.

B. У больных, получающих инъекции инсулина, причинами диабетического кетоацидоза могут быть:

1. Неправильное лечение (назначение слишком малых доз инсулина).
2. Нарушение режима инсулинотерапии (пропуск инъекций, просроченный препарат инсулина).
3. Резкое возрастание потребности в инсулине.

B. Причины повышения потребности в инсулине у больных инсулинозависимым сахарным диабетом

1. Инфекционные заболевания: сепсис (особенно уросепсис); пневмония; другие инфекции верхних дыхательных путей и мочевых путей; менингит, синуситы, периодонтит, холецистит, панкреатит, парапроктит.

2. Сопутствующие эндокринные нарушения: тиреотоксикоз, синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитома.

3. Инфаркт миокарда, инсульт.

4. Травмы, хирургические вмешательства.

5. Медикаментозная терапия: глюкокортикоиды, эстрогены (в том числе пероральные контрацептивы).

6. Беременность.

7. Стрессы, особенно у подростков.

Во всех этих случаях увеличение потребности в инсулине обусловлено усиленной секрецией контринсулярных гормонов – адреналина, кортизола, глюкагона и СТГ, а также резистентностью тканей к инсулину.

Г. У четверти больных причину диабетического кетоацидоза установить не удается.

III. Патогенез

A. Роль дефицита инсулина

1. Дефицит инсулина приводит к гипергликемии с осмотическим диурезом. В результате развиваются дегидратация и теряются электролиты плазмы.

2. Усиливаются гликогенолиз (распад гликогена до глюкозы) и глюконеогенез (синтез глюкозы из аминокислот, образующихся при распаде белков). Кроме того, активируется липолиз, что приводит к нарастанию уровня свободных жирных кислот и глицерина. Это также способствует усилению продукции глюкозы.

3. Дополнительный вклад в развитие гипергликемии вносят:

а) Снижение утилизации глюкозы тканями как из-за дефицита инсулина, так и из-за инсулинорезистентности.

б) Уменьшение объема внеклеточной жидкости из-за осмотического диуреза, приводящее к снижению почечного кровотока и к задержке глюкозы.

4. Свободные жирные кислоты поступают в печень, где из них образуются кетоновые тела (кетогенез); в результате развивается кетонемия, которая еще больше нарастает из-за снижения утилизации кетоновых тел в тканях. Это приводит к кетонурии, которая обязательно сопровождается потерей катионов, т.е. усиленной экскрецией электролитов. Неконтролируемая продукция кетоновых тел обуславливает истощение щелочного резерва, расходуемого на их нейтрализацию, вследствие чего развивается ацидоз.

5. Из-за потери оснований, которые расходуются на нейтрализацию кетоновых тел, развивается ацидоз.

Б. Роль контринсулярных гормонов

1. Адреналин, кортизол и СТГ подавляют опосредованную инсулином утилизацию глюкозы мышцами.

2. Адреналин, глюкагон и кортизол усиливают гликогенолиз и глюконеогенез.

3. Адреналин и СТГ усиливают липолиз.

4. Адреналин и СТГ подавляют остаточную секрецию инсулина.

IV. Клиническая картина

A. Симптомы

1. Самые частые симптомы: полидипсия, полиурия и слабость; тяжесть этих симптомов зависит от степени и продолжительности гипергликемии.

2. Больные могут жаловаться на отсутствие аппетита, тошноту, рвоту, боль в животе. **Боль в животе при диабетическом кетоацидозе может имитировать различные хирургические заболевания.** Считается, что эти жалобы обусловлены кетонемией. У некоторых больных имеется повышенная чувствительность к кетоновым телам. Даже следовые их количества вызывают тошноту и рвоту, а через несколько часов возникает диабетический кетоацидоз.

3. Потеря калия при осмотическом диурезе может вызвать кишечную непроходимость либо острое расширение желудка, что приведет к тяжелой рвоте и аспирации содержимого желудка.

4. Когда pH падает ниже 7,2, появляется дыхание Куссмауля – редкое, шумное, глубокое дыхание. Это респираторная компенсация метаболического ацидоза.

5. Неврологические нарушения наблюдаются у 80% больных. 10% больных поступает в клинику в состоянии комы.

Б. Физикальное исследование

1. Обычно имеется гипотермия. Повышение температуры тела свидетельствует об инфекции, которую необходимо как можно быстрее устранить.

2. Характерны гипервентиляция либо дыхание Куссмауля. Изменяется главным образом глубина дыхания, а не частота. Выраженность нарушений дыхания зависит от степени метаболического ацидоза.

3. Часто отмечается тахикардия. Если нет сильной дегидратации, АД остается нормальным.

4. Нередко ощущается затхлый либо фруктовый запах изо рта. Дыхание Куссмауля сопровождается резким запахом ацетона.

5. Снижение тургора кожи отражает степень дегидратации.

6. Может отмечаться гипорефлексия, вызванная гипокалиемией.

7. Признаки острого живота обусловлены тяжелой кетонемией.

8. При очень тяжелом диабетическом кетоацидозе наблюдаются артериальная гипотония, сопор, кома, хаотические движения глазных яблок, неподвижные расширенные зрачки и, наконец, смерть.

9. Другие симптомы могут быть обусловлены заболеваниями, провоцирующими диабетический кетоацидоз.

V. Лабораторная диагностика

A. Глюкоза

1. Уровень глюкозы в плазме обычно $> 16,7$ ммоль/л, но может колебаться от почти нормального до очень высокого. Очень высокий уровень глюкозы характерен для гиперосмолярной комы.

2. Степень гипергликемии зависит от степени уменьшения объема внеклеточной жидкости. Быстрое падение объема внеклеточной жидкости приводит к снижению почечного кровотока и уменьшению экскреции глюкозы.

3. Осмотический диурез, обусловленный гипергликемией, сопровождается большими потерями жидкости и электролитов, дегидратацией и гиперосмолярностью плазмы. При нормальном уровне глюкозы ее вклад в осмолярность плазмы невелик. Однако при той степени гипергликемии, которая обычно наблюдается при диабетическом кетоацидозе, глюкоза в значительной мере определяет повышение осмолярности плазмы (как правило, до 340 мосмоль/кг). При гиперосмолярной коме осмолярность плазмы гораздо выше (до 450 мосмоль/кг).

Б. Кетоновые тела. Общая концентрация ацетона, бета-оксимасляной кислоты и ацетоуксусной кислоты в сыворотке превышает 3 ммоль/л, а иногда достигает 30 ммоль/л (норма – до 0,15 ммоль/л).

1. Уровень ацетона (образуется путем неферментативного декарбоксилирования ацетоуксусной кислоты) в сыворотке повышен и обычно в 3-4 раза превышает уровень ацетоуксусной кислоты. В отличие от других кетоновых тел, ацетон не играет роли в развитии ацидоза.

2. Соотношение бета-оксимасляной кислоты и ацетоуксусной кислоты при легком диабетическом кетоацидозе составляет 3:1, а при тяжелом диабетическом кетоацидозе достигает 15:1.

3. При измерении уровня кетоновых тел в сыворотке и моче с помощью тест-полосок надо помнить, что нитропруссид натрия реагирует с ацетоуксусной кислотой, не реагирует с бета-оксимасляной кислотой и слабо реагирует с ацетоном. Поэтому невысокие значения концентрации кетоновых тел, полученные с помощью этих тест-полосок, не означают отсутствия диабетического кетоацидоза.

4. По мере устранения диабетического кетоацидоза бета-оксимасляная кислота превращается в ацетоуксусную кислоту. Поэтому концентрация кетоновых тел, измеренная с помощью тест-полосок, увеличивается. Однако это не означает, что диабетический кетоацидоз усиливается.

В. Ацидоз

1. Метаболический ацидоз характеризуется концентрацией бикарбоната в сыворотке < 15 мэкв/л и рН артериальной крови $< 7,35$. При тяжелом диабетическом кетоацидозе рН $< 7,0$.

2. Ацидоз обусловлен главным образом накоплением в плазме бета-оксимасляной и ацетоуксусной кислот.

3. Недостаточное кровоснабжение тканей вызывает лактацидоз.

4. Гиперхлоремический ацидоз может развиваться на фоне инфузионной терапии и некоторое время сохраняться после устранения диабетического кетоацидоза из-за введения избытка хлорида.

Г. Электролиты

1. Концентрация **натрия** в сыворотке может быть сниженной, нормальной или повышенной. Гипергликемия обязательно сопровождается переходом воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Такое перераспределение воды, несмотря на гиперосмоляльность плазмы и дегидратацию, может быть причиной кажущейся гипонатриемии. Гипертриглицеридемия также вносит вклад в кажущееся снижение концентрации натрия.

2. Уровень **калия** в сыворотке тоже может быть низким, нормальным или высоким. Уровень калия зависит как от выхода этого катиона из клеток вследствие ацидоза, так и от степени уменьшения объема внеклеточной жидкости. Поэтому нормальный или высокий уровень калия в сыворотке не отражает существующего дефицита калия (этот дефицит обусловлен осмотическим диурезом). Исходно низкая концентрация калия свидетельствует о значительной его потере и требует быстрого восполнения.

3. Уровень **фосфата** в сыворотке может быть нормальным, но, как и в случае с калием, это не отражает реального дефицита фосфора. Этот дефицит всегда имеет место на фоне усиления катаболизма, поскольку фосфат переходит из внутриклеточного пространства во внеклеточное и теряется с мочой при осмотическом диурезе.

Д. Другие лабораторные показатели

1. **АМК** обычно находится в пределах 20-30 мг%, что отражает умеренное уменьшение объема внеклеточной жидкости.

2. **Лейкоцитоз** при диабетическом кетоацидозе ($15\ 000$ - $20\ 000$ мкл⁻¹) не обязательно вызван инфекцией или воспалением.

3. Уровень **амилазы** в сыворотке иногда повышен. Причина неизвестна. Амилаза может попадать в кровь из поджелудочной железы (но это не свидетельствует о панкреатите) или из слюнных желез.

4. Иногда возрастает уровень АлАТ и АсАТ, но диагностическая значимость этого показателя не установлена.

5. При диабетическом кетоацидозе наблюдается псевдодисфункция щитовидной железы.

VI. Лечение. Цели лечения: регидратация, устранение гипергликемии, нарушений кислотно-щелочного равновесия и электролитных нарушений, а также устранение причины диабетического кетоацидоза. Залог успешного лечения – постоянное наблюдение за больным и оценка изменений клинической картины, а не только определение лабораторных показателей.

А. Ведение больного

1. Обычно больного помещают в БИТ, где проще наладить инфузионную терапию и обеспечить постоянное наблюдение. Нужно вести лист наблюдения за больным и заносить в него результаты всех измерений уровня глюкозы в крови или плазме, кетоновых тел, электролитов, кальция, фосфата, креатинина в сыворотке, АМК и газов артериальной крови, глюкозы и кетоновых тел в моче. Записывают объем вводимой жидкости, вид инфузионного раствора, способ и продолжительность инфузии. Обязательно регистрируют потери жидкости (диурез) и дозы инсулина. Вначале лабораторные показатели определяют каждые 1-3 ч. По мере улучшения состояния больного это можно делать реже.

2. Если больной находится в шоке, сопоре или коме, рекомендуется ввести назогастральный зонд (особенно при рвоте) и установить мочевого катетер.

3. Жизненно необходимо часто измерять уровень калия. О нарушениях уровня калия быстро сигнализируют изменения ЭКГ в отведении II. При гиперкалиемии наблюдаются заостренные зубцы Т, а при гипокалиемии – уплощенные зубцы Т и волны U. Клинические признаки гипокалиемии – гипорефлексия и кишечная непроходимость.

4. Жизненно необходимо проверять неврологические симптомы, чтобы не пропустить редкое, но грозное осложнение – отек мозга.

5. Уровень глюкозы в крови измеряют с помощью тест-полосок или глюкометра. Вначале эти измерения делают каждые 30-60 мин., чтобы оценить скорость снижения уровня глюкозы в крови и установить момент, когда к инфузионному раствору пора добавить 5% глюкозы.

Б. Инфузионная терапия

1. **Принцип** инфузионной терапии при диабетическом кетоацидозе – постепенная коррекция метаболических нарушений с учетом индивидуальных особенностей больного.

2. **Восполнение жидкости.** При гипергликемии вода переходит из внутриклеточного пространства во внеклеточное, т.е. происходит дегидратация клеток. Одновременно из-за осмотического диуреза уменьшается объем внеклеточной жидкости (потеря воды из внутрисосудистого пространства). Организм теряет также большие количества электролитов (натрия, калия, хлорида, фосфата, магния), но на первый план все же выходят потери воды, поскольку при осмотическом диурезе моча гипотоническая. Потеря жидкости еще больше усиливается при рвоте. Цель инфузионной терапии – восполнить как внеклеточную, так и внутриклеточную жидкость.

а) **Борьба с шоком.** Больным в шоке или в состоянии, близком к шоку, за первые 1-2 ч вводят солевой или коллоидный раствор из расчета 20 мл/кг для восстановления ОЦК и нормализации АД. Если исходный уровень калия в сыворотке низкий и нет задержки мочи, к раствору сразу добавляют калий.

б) Регидратационная терапия

1) Регидратацию начинают с инфузии 0,9% NaCl. Это делают по следующим причинам:

а) До начала инфузионной терапии уменьшение ОЦК частично компенсируется выходом воды из клеток в сосудистое русло из-за гиперосмоляльности плазмы. При инфузионной терапии уровень глюкозы в плазме падает, осмоляльность плазмы снижается и вода возвращается во внутриклеточное пространство. В результате ОЦК

уменьшается еще больше и в тяжелых случаях может развиваться шок. Введение 0,9% NaCl (а не гипотонического раствора) снижает риск шока.

б) Поскольку при диабетическом кетоацидозе осмоляльность плазмы всегда повышена, даже 0,9% NaCl может оказаться гипотоническим по отношению к плазме (осмоляльность 0,9% NaCl = 308 мосмоль/кг; 0,45% NaCl = 154 мосмоль/кг; 0,9% NaCl с 5% глюкозы = 560 мосмоль/кг; 0,45% NaCl с 5% глюкозы = 406 мосмоль/кг; 5% глюкозы в воде = 250 мосмоль/кг). Быстрое снижение осмоляльности плазмы грозит отеком мозга, поэтому желательно снижать ее постепенно. Для этого надо исключить инфузию гипотонического раствора на начальных этапах лечения. Чтобы уменьшить гиперхлоремический ацидоз, применяют раствор Рингера с лактатом, который содержит меньше хлорида, чем 0,9% NaCl. Раствор Рингера с лактатом содержит 4 мэкв/л калия и 28 мэкв/л лактата, который медленно превращается в бикарбонат. Осмоляльность раствора Рингера с лактатом = 275 мосмоль/кг.

2) Взрослым за первые 1-2 ч вводят 1-2 л 0,9% NaCl. Этот раствор вводят до восстановления ОЦК, нормализации АД и диуреза (50-100 мл/ч). По мере восстановления ОЦК скорость инфузии уменьшают, ориентируясь на потери жидкости и клиническую картину. При нормальных ОЦК и АД скорость инфузии должна быть примерно 0,5 л/ч. Детям и подросткам за первые 1-2 ч вводят 0,9% NaCl со скоростью 500 мл/м²/ч.

а) Так как у детей риск отека мозга при лечении диабетического кетоацидоза особенно высок, а причина отека мозга часто остается невыясненной, после восстановления ОЦК надо решить, какой раствор и с какой скоростью вводить. Некоторые врачи рекомендуют независимо от степени исходной дегидратации и имеющихся потерь жидкости проводить инфузию со скоростью 3500-4000 мл/м²/сут. Это количество примерно соответствует нормальной потребности в жидкости плюс 10% дефицит. Другие считают, что необходимо различать потерю жидкости, пропорциональную весу тела, и физиологическую потребность в жидкости, пропорциональную энергозатратам, т. е. поверхности тела. В таком случае объем жидкости, покрывающий потребность, составляет 1500-2000 мл/м²/сут, а объем, компенсирующий потерю, составляет примерно 10% этой величины, т.е. 150-200 мл/м²/сут (считается, что ОЦК уменьшается примерно на 10%). Объем, компенсирующий потерю жидкости, нужно корректировать через 24-48 ч с учетом диуреза.

Если ацидоз сохраняется через 8-14 ч после начала лечения (обычно к этому моменту лабораторные показатели должны нормализоваться), это означает, что потеря жидкости продолжается и требует компенсации.

б) Чтобы предотвратить быстрое падение осмоляльности плазмы, для восполнения жидкости на начальных этапах лечения (в первые 12 ч) предлагают использовать растворы NaCl с концентрацией > 0,45%, но < 0,9% (например, 0,6 или 0,7%).

3) На более поздних этапах лечения после восстановления объема внеклеточной жидкости можно использовать растворы NaCl с концентрацией 0,18-0,45%.

4) При исходной концентрации натрия в сыворотке > 150 мэкв/л вместо 0,9% NaCl можно использовать менее концентрированные растворы (0,45-0,7% NaCl). Принято считать, что при повышении уровня глюкозы в плазме на

5,6 ммоль/л концентрация натрия в сыворотке снижается на 1,6 мэкв/л (это правило эмпирическое).

3. Калий

а) По мере устранения ацидоза путем инфузионной терапии и введения инсулина калий поступает обратно в клетки и его уровень в сыворотке снижается, что грозит гипокалиемией. Гипокалиемия вызывает более тяжелые осложнения (например, угрожающие жизни желудочковые аритмии), чем гиперкалиемия.

б) Если нет задержки мочи, восполнение калия начинают одновременно с инфузионной терапией. Взрослым больным с исходно нормальным уровнем калия в сыворотке рекомендуется вводить КС1 со скоростью 20-40 мэкв/л/ч. Для грудных детей и детей младшего возраста концентрация калия должна быть ниже: 10-30 мэкв/л. Если уровень калия исходно повышен, его назначают только после того, как его концентрация в сыворотке нормализуется. Дозы калия корректируют на основании данных ЭКГ и клинических и лабораторных показателей гипокалиемии.

в) При низком исходном уровне калия в сыворотке его вводят со скоростью 40 мэкв/ч. При уровне калия $< 2,5$ мэкв/л скорость может достигать 60 мэкв/ч, а при уровне $< 2,0$ мэкв/л – 80 мэкв/ч.

г) Если гипокалиемия сочетается с анурией, калий вводят со скоростью 10-30 мэкв/ч под контролем ЭКГ. Для детей максимальная скорость введения калия не должна превышать 0,5 мэкв/кг/ч. Необходимо не только следить за ЭКГ, но и ежедневно определять уровень калия в сыворотке.

4. Бикарбонат

а) Спор о целесообразности применения бикарбоната для устранения ацидоза при диабетическом кетоацидозе не прекращается. С одной стороны, при тяжелом ацидозе нарушается сократимость миокарда, возникают аритмии и снижается реакция сердца и сосудов на катехоламины. С другой стороны, надо учитывать следующее:

1) При диабетическом кетоацидозе из-за потери фосфора снижается уровень 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, и в результате кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается влево (кислород прочнее связывается с гемоглобином). Ацидоз сдвигает кривую диссоциации вправо (эффект Бора), так что снабжение тканей кислородом не нарушается. Бикарбонат вновь сдвигает кривую диссоциации влево, и ткани получают меньше кислорода.

2) При введении бикарбоната калий поступает обратно в клетки, что может усилить гипокалиемию.

3) При правильном лечении (инфузионная терапия плюс инсулин) кетоновые тела превращаются в бикарбонат и введение дополнительного бикарбоната может вызвать алкалоз.

4) Имеющиеся в продаже растворы бикарбоната гиперосмолярны и могут увеличивать и без того высокую осмоляльность плазмы.

5) Лечение бикарбонатом может вызвать неврологические осложнения – от спутанности сознания до комы. Анионы HCO_3^- , соединяясь с ионами H^+ , образуют угольную кислоту. При ее диссоциации образуются CO_2 и вода. CO_2 легко проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает закисление СМЖ (сам бикарбонат практически не проникает в СМЖ). Поэтому нормализация рН плаз-

мы может сопровождаться парадоксальным ацидозом в ЦНС, который и приводит к неврологическим нарушениям.

б) Не доказано, что применение бикарбоната ускоряет нормализацию метаболических показателей и делает лечение более успешным.

б) Применение бикарбоната оправдано в следующих случаях:

1) При угрожающей жизни гиперкалиемии.

2) Если диабетический кетоацидоз осложняется тяжелым лактацидозом.

3) Если имеется тяжелый ацидоз ($pH < 7,35$), особенно осложненный шоком, который не поддается инфузионной терапии, направленной на повышение сердечного выброса (0,9% NaCl, плазма, альбумин, цельная кровь).

в) Нельзя вводить бикарбонат струйно.

г) Взрослым больным бикарбонат вводят в/в со скоростью 44-50 мэкв/ч. Доля бикарбоната в общей осмоляльности раствора должна составлять 88 мэкв.

д) Детям рекомендуется вводить бикарбонат в дозе 1-2 мэкв/кг за 1-2 ч. Содержание натрия в инфузионном растворе должно быть уменьшено с учетом натрия, содержащегося в бикарбонате. Общая концентрация натрия не должна превышать 0,9%.

е) При повышении pH до 7,35—7,45 бикарбонат отменяют.

5. Фосфаты

а) По вопросу о применении фосфатов в лечении диабетического кетоацидоза нет единого мнения. Хотя при диабетическом кетоацидозе общее содержание фосфора в организме может быть значительно снижено, концентрация фосфата в сыворотке из-за сокращения ОЦК обычно слегка повышена или у верхней границы нормы. При сильном дефиците фосфора (концентрация фосфата в сыворотке $< 0,16$ ммоль/л) могут возникать тяжелые нарушения функций различных органов: спутанность сознания, мышечная слабость, рабдомиолиз, сердечная и дыхательная недостаточность. Однако обычно дефицит фосфора не сопровождается клиническими проявлениями и обнаруживается лишь при лабораторном исследовании. Надо помнить также, что чрезмерное введение фосфатов может вызвать гипокальциемию и гипомагниемию. Поэтому включать фосфат в состав инфузионных растворов для регидратации не обязательно.

б) Если есть показания к введению фосфатов, то используют фосфат калия. При приготовлении инфузионного раствора с KCl и фосфатом калия содержание KCl рассчитывают с учетом содержания калия в фосфате калия. У взрослых минимальная потребность в фосфоре в первые сутки составляет примерно 90 мэкв (50 ммоль). Детям можно без опасений вводить фосфор в дозе 1 мэкв/кг/сут. На практике обычно покрывают одну треть общей потребности в калии фосфатом калия. **Фосфаты не назначают при почечной недостаточности.**

6. Магний. В норме его концентрация составляет 1,5-2,5 мэкв/л. Хотя при тяжелом диабетическом кетоацидозе она снижается, в большинстве случаев это не имеет клинического значения. При низком уровне магния в сыворотке и симптомах его дефицита (обычно при концентрации < 1 мэкв/л) взрослым можно дважды ввести в/м по 2,5-5,0 мл (всего 20-40 мэкв) 50% раствора магния сульфата (1 мл соответствует 4 мэкв магния). Для детей суточная доза 50% раствора магния сульфата составляет 0,2 мл/кг/сут; ее делят на 2 или 3 в/м инъекции.

В. Инсулинотерапия

1. Общепринятый метод лечения диабетического кетоацидоза у детей и взрослых – непрерывная в/в инфузия малых доз инсулина. Преимущества непрерывной инфузии инсулина:

а) Исключена опасность резких и беспорядочных колебаний уровня глюкозы в плазме и осмоляльности плазмы.

б) Снижен риск гипогликемии и гипокалиемии.

в) При инфузии инсулина с постоянной скоростью уровень глюкозы в плазме снижается линейно и плавно, обычно на 4,4-5,6 ммоль/л/ч. Это позволяет заранее определить, в какой момент пора изменить состав инфузионного раствора (например, добавить глюкозу к исходному регидратирующему раствору, когда концентрация глюкозы в плазме снизится до 14 ммоль/л).

г) Можно быстро корректировать дозу инсулина при внезапных изменениях клинических и лабораторных показателей.

2. Практические рекомендации

а) Готовят раствор с нужной концентрацией **инсулина короткого действия** в 0,9% NaCl. Например, чтобы получить раствор с концентрацией 0,5 ед/мл, 125 ед инсулина растворяют в 250 мл 0,9% NaCl. Для детей конечный объем раствора должен быть не слишком большим, но достаточным для такого разведения инсулина, чтобы в кровь поступали малые его дозы.

б) Не нужно промывать катетер раствором инсулина, чтобы насытить связывающие места пластика. Он связывает ничтожно мало инсулина. Насос с регулируемой скоростью подачи может быть соединен с обычным катетером.

в) Раствор инсулина не нужно вводить струйно (не надо создавать насыщающую дозу). Сразу начинают инфузию с постоянной скоростью.

г) При скорости инфузии инсулина короткого действия 0,1 ед/кг/ч уровень глюкозы в крови должен снижаться со скоростью 4,4-5,6 ммоль/л/ч.

д) Для торможения липолиза в тканях и уменьшения ацидоза к инфузионному раствору добавляют глюкозу. Когда уровень глюкозы в крови упадет до 14,0 ммоль/л, к инфузионному раствору добавляют 5% глюкозу. Во время инфузионной терапии концентрацию глюкозы в крови поддерживают на уровне около 11,1 ммоль/л.

е) Капиллярную кровь для определения уровня глюкозы берут каждые 0,5-1 ч.

ж) Если через 1 ч уровень глюкозы не снизился, скорость инфузии удваивают; если еще через час реакция отсутствует, то скорость еще раз удваивают.

з) Если через 3-4 ч после начала лечения (даже с коррекцией скорости инфузии) уровень глюкозы в крови не снизился и рН не нормализовался, то причиной может быть недостаточная регидратация, скрытая инфекция или другое сопутствующее заболевание. Если все эти причины исключены, следует заподозрить инсулинорезистентность.

и) Задачи лечения заключаются не только в нормализации уровня глюкозы, но и в подавлении кетогенеза и устранении ацидоза. В первые часы лечения уровень глюкозы нормализуется быстрее, чем уровень кетоновых тел. Частая ошибка – уменьшение дозы или отмена инсулина, когда концентрация глюкозы в крови достигает приемлемого уровня (на фоне инфузии инсулина и 5% глюкозы). Поскольку $T_{1/2}$ инсулина всего 4-5 мин, отмена инсулина может привести к усиле-

нию кетонемии и ацидоза. Поэтому после снижения уровня глюкозы вместо того, чтобы уменьшать дозы инсулина, надо увеличить скорость инфузии регидратирующего раствора (если допускает расчет потребности в жидкости) либо добавить к раствору больше глюкозы.

к) Результаты определения кетоновых тел в сыворотке не всегда достоверны. Более надежные показатели эффективности лечения: повышение рН и уровня бикарбоната в сыворотке и уменьшение анионного интервала. Анионный интервал соответствует разности сывороточной концентрации натрия и суммы концентраций хлорида и бикарбоната: анионный интервал = $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$.

В норме анионный интервал составляет 12 ± 4 мэкв/л. При диабетическом кетоацидозе бикарбонат связывается бета-оксимасляной и ацетоуксусной кислотой и анионный интервал увеличивается.

л) Как правило, инфузию инсулина продолжают до полного исчезновения ацидоза и нормализации уровня бикарбоната в сыворотке, что занимает обычно 12-24 ч. Затем переходят на п/к введение инсулина. Если по каким-то причинам желательно прекратить инфузию и начать п/к введение инсулина, то лучше это сделать, когда уровень бикарбоната в сыворотке превысит 15 мэкв/л.

м) Еще одна частая ошибка – перерыв между прекращением инфузии инсулина и началом п/к инъекций. Первую п/к инъекцию инсулина (короткого действия или в сочетании с инсулином средней длительности действия) надо сделать примерно за 30 мин. до прекращения инфузии.

н) После прекращения инфузии инсулина можно перейти к привычному для больного режиму инсулинотерапии, например к режиму инъекций инсулина короткого действия каждые 4 ч. Мы рекомендуем другой режим инсулинотерапии:

1) Общая суточная доза инсулина должна быть равна в среднем 0,66 ед/кг; подбирается в пределах от 0,5 до 1 ед/кг/сут.

2) Две трети общей суточной дозы вводят примерно за 30 мин. до завтрака, а оставшуюся треть – за 30 мин. до ужина.

3) От 1/4 до 1/2 утренней и вечерней дозы составляет инсулин короткого действия, а оставшуюся часть – инсулин средней длительности действия.

4) Чем меньше возраст ребенка, тем выше его чувствительность к инсулину короткого действия. Поэтому для первой инъекции берут меньшую дозу инсулина короткого действия.

5) В последующие дни корректируют дозы инсулина, основываясь на результатах определения глюкозы в капиллярной крови (с помощью тест-полосок или глюкометра) в 8:00, 10:00, 12:00, 16:00, 24:00 и 4:00. Дозы инсулина корректируют и при изменении режима питания.

VII. Осложнения диабетического кетоацидоза

А. Метаболические нарушения. Это, прежде всего тяжелый ацидоз, гипокалиемия и гипокальциемия. Надо быть готовым к немедленному устранению этих нарушений.

Б. Неметаболические нарушения. Их можно ожидать у каждого больного.

1. Инфекция. Сопутствующая инфекция редко приводит к смерти. Если повышена температура, нужно найти и устранить очаг инфекции.

2. Шок. Тяжесть шока зависит от степени снижения ОЦК и тяжести ацидоза. Если шок не удается устранить обычными реанимационными мероприятиями, следует заподозрить кардиогенный шок вследствие инфаркта миокарда либо септический шок вследствие грамотрицательной инфекции.

3. Артериальный тромбоз. Причины: тяжелая дегидратация, повышение вязкости крови, снижение сердечного выброса. Тромбоз отмечается в первые часы или дни после начала лечения. Чаще всего бывают инсульт и инфаркт миокарда.

4. Отек легких. Как правило, он обусловлен не сердечной недостаточностью, а неправильной инфузионной терапией (введением избытка жидкости).

5. Отек мозга

а) Отек мозга – редкое, но обычно смертельное осложнение. Встречается главным образом у детей. В типичных случаях развивается через 4-16 ч после начала лечения, несмотря на улучшение лабораторных показателей.

б) Нет никаких признаков, которые позволяли бы уже в приемном отделении выявлять больных с риском отека мозга. В первые часы после начала инфузионной терапии у таких больных возникает головная боль, сонливость, а затем развиваются сопор и кома.

в) При обследовании выявляются признаки повышения ВЧД: отек дисков зрительных нервов, офтальмоплегия, неподвижные или расширенные зрачки. Иногда развивается несахарный диабет и гипертермия. Отек мозга без лечения быстро приводит к смерти. Имеются лишь отдельные сообщения о спонтанном прекращении отека мозга.

г) Причины отека мозга: быстрое падение уровня глюкозы в крови с переходом воды во внутриклеточное пространство, что приводит к набуханию клеток мозга; быстрое снижение осмоляльности плазмы (из-за инфузии солевых безбелковых растворов); гипоксия ЦНС; парадоксальный ацидоз СМЖ на фоне лечения бикарбонатом. Некоторые авторы считают, что признаком избыточной инфузии воды служит отсутствие повышения уровня натрия в сыворотке по мере снижения уровня глюкозы в крови и что в таких случаях возникает опасность отека мозга. Вероятно, в патогенезе отека мозга принимает участие не один фактор.

д) Надо избегать быстрого снижения осмоляльности плазмы. Для этого в качестве исходного регидратирующего раствора применяют 0,9% NaCl, а затем используют растворы NaCl с концентрацией > 0,45%. Чтобы еще больше замедлить снижение уровня глюкозы в плазме, введение инсулина начинают не сразу с начала регидратации, а через 2 ч (хотя, конечно, выбор времени введения инсулина зависит от степени гипергликемии и ацидоза и от клинической картины). Применяют постоянную инфузию малых доз инсулина короткого действия, а не одномоментные инъекции больших доз и продолжают лечение не 24 ч, а 48 ч.

е) Лечение. Вводят маннитол, 1-2 г/кг в/в в течение 20 мин. Также применяют дексаметазон, 0,25-0,50 мг/кг/сут; дозу разделяют и вводят каждые 4-6 ч.

Гиперосмолярная кома

VIII. Общие сведения. Гиперосмолярная кома (синдром гипергликемической дегидратации) встречается преимущественно у пожилых больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. В 30% случаев гиперосмолярная кома оказывается первым проявлением сахарного диабета. Смертность при гиперосмолярной

коме достигает 30%, а при тяжелых сопутствующих заболеваниях – 70%. Отсутствие кетонемии на фоне гипергликемии при гиперосмолярной коме у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом традиционно объясняют тем, что уровень инсулина достаточен для предотвращения липолиза и кетогенеза, но не достаточен для предотвращения гипергликемии. Однако у некоторых больных отмечается очень низкий уровень инсулина или его отсутствие (как при диабетическом кетоацидозе). **Для гиперосмолярной комы характерны чрезвычайно высокие уровни глюкозы в крови.** Предполагают, что у большинства больных тяжелая гипергликемия обусловлена сопутствующим нарушением функции почек.

IX. Предрасполагающие факторы

А. У 5-7% больных гиперосмолярная кома развивается спонтанно.

Б. У 90% больных имеется почечная недостаточность.

В. Частая причина – инфекционное заболевание: пневмония, инфекция мочевых путей, сепсис (особенно уросепсис).

Г. Лекарственные средства

1. Глюкокортикоиды (усиливают глюконеогенез и противодействуют инсулину).

2. Тиазидные диуретики или фуросемид (снижение уровня калия в сыворотке подавляет секрецию инсулина).

3. Фенитоин (подавляет секрецию инсулина).

4. Другие средства, например пропранолол, азатиоприн, diaзоксид.

Д. Нарушение мозгового кровообращения, субдуральная гематома, острый панкреатит, тяжелые ожоги.

Е. Сопутствующие эндокринные заболевания (акромегалия, синдром Кушинга, тиреотоксикоз).

Ж. Описаны случаи гиперосмолярной комы при использовании концентрированных растворов глюкозы (применяются для парентерального питания или диализа).

X. Клиническая картина

А. Симптомы

1. На протяжении нескольких дней или недель нарастают полиурия, полидипсия, потеря веса, слабость. Прогрессирующие нарушения сознания наблюдаются у 50% больных.

2. У 5% больных возникают судороги.

3. У больных в коме (30%) осмолярность плазмы обычно превышает 340 мосмоль/кг.

4. Гиперосмолярную кому приходится дифференцировать с комой, вызванной иными причинами (например, нарушением мозгового кровообращения или субдуральной гематомой), особенно у пожилых больных.

Б. Физикальное исследование

1. Всегда имеется тяжелая дегидратация.

2. Неврологические симптомы: гемипарез; гиперрефлексия либо арефлексия; нарушения сознания (от сонливости и заторможенности до комы).

3. Могут отмечаться симптомы сопутствующих заболеваний (например, почек, сердечно-сосудистой системы).

XI. Лабораторная диагностика

А. Уровень глюкозы в плазме обычно достигает 30-110 ммоль/л.

Б. Осмоляльность плазмы резко повышена (обычно > 350 мосмоль/кг). Осмоляльность можно рассчитать по формуле: $2 ([Na^+] + [K^+]) + \text{уровень глюкозы в крови}/18 + \text{АМК}/2,8$.

В. Уровни АМК (70-90 мг%) выше, чем при диабетическом кетоаци-дозе.

Г. Кетоновые тела в сыворотке обычно не определяются, и ацидоза нет.

Д. Уровень натрия в сыворотке может быть высоким, нормальным или низким. Дефицит натрия при гиперосмолярной коме составляет 5-10 мэкв/кг. При тяжелой дегидратации следовало бы ожидать повышения уровня натрия в сыворотке. Однако интенсивный переход воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное из-за резкой гипергликемии приводит к тому, что уровень натрия в сыворотке оказывается нормальным или даже сниженным. При повышении уровня глюкозы в плазме на каждые 5,6 ммоль/л уровень натрия снижается примерно на 1,6 мэкв/л. Таким образом, у больных с гипернатриемией и выраженной гипергликемией надо ожидать тяжелую дегидратацию.

Е. Возникает гипокалиемия (дефицит калия составляет примерно 5 мэкв/кг). Содержание калия в сыворотке может быть повышенным (поскольку гиперосмоляльность сопровождается выходом калия из клеток), нормальным или сниженным (из-за больших потерь с мочой вследствие осмотического диуреза).

XII. Лечение

А. Общие правила ведения больных

1. Гиперосмолярная кома – неотложное состояние. Больных помещают в БИТ.

2. Многие методы лечения диабетического кетоацидоза подходят и для лечения гиперосмолярной комы.

Б. Инфузионная терапия

1. Регидратация

а) Тяжелая гипергликемия обязательно сопровождается переходом воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Это препятствует сокращению ОЦК на фоне тяжелой внутриклеточной дегидратации. Кроме того, в условиях гипонатриемии резкое повышение уровня глюкозы в крови может быть единственным механизмом, поддерживающим ОЦК. Слишком быстрая коррекция гипергликемии грозит развитием гиповолемического шока за счет перехода воды из внеклеточного пространства во внутриклеточное.

б) Тяжелая прогрессирующая гиповолемия требует немедленной инфузии 0,9% NaCl для увеличения ОЦК. Рекомендуемая скорость инфузии – 1 л/ч, пока не стабилизируются АД и ЧСС и не нормализуется диурез. Затем переходят к инфузии 0,45% NaCl со скоростью 150-500 мл/ч. При подборе скорости инфузии ориентируются на продолжающиеся потери жидкости и реакцию на инфузионную терапию.

в) Если требуются большие объемы жидкости либо имеются сопутствующие заболевания сердца или почек, необходимо определять ЦВД или ДЗЛА. Потери жидкости при гиперосмолярной коме обычно несколько больше, чем при

диабетическом кетоацидозе. Как правило, половину этих потерь восполняют в течение первых 12 ч, а остальное – в течение последующих 24 ч.

2. Электролиты. После восстановления диуреза начинают вводить калий, чтобы восполнить его запасы в организме. Рекомендуется применять KCl в концентрации 20-40 мэкв/л. Концентрацию корректируют по результатам частых измерений уровня калия в сыворотке. При олигурии и гипокалиемии можно в течение 1-2 ч медленно вводить KCl в концентрации 10-30 мэкв/л под контролем ЭКГ. Поскольку одновременно имеется дефицит фосфата и хлорида, для заместительной терапии можно использовать как фосфат, так и хлорид калия.

В. Инсулинотерапия

1. Проводят непрерывную инфузию инсулина короткого действия со скоростью 0,05-0,1 ед/кг/ч.

2. Поскольку на фоне инсулинотерапии уровень глюкозы в крови снижается и вода переходит в клетки, артериальная гипотония и олигурия могут усиливаться. Поэтому некоторые врачи не начинают инсулинотерапию до тех пор, пока инфузия 0,9% NaCl не нормализует основные физиологические показатели (особенно при наличии гипонатриемии).

3. В большинстве случаев для борьбы с гипергликемией инсулин короткого действия применяют с самого начала лечения. Иногда перед непрерывной инфузией вводят в/в 10-20 ед инсулина одномоментно.

4. Если у больного с тяжелым сопутствующим заболеванием (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, тяжелые ожоги) уровень глюкозы в крови не снижается, может потребоваться увеличение дозы инсулина (каждые 4 ч в 2 раза). Как только уровень глюкозы снизится до 14-11 ммоль/л, к инфузионному раствору добавляют 5% глюкозы. Обычно у большинства больных после стабилизации состояния можно отменить инсулин и перейти к привычному лечению (диетотерапия либо диетотерапия в комбинации с пероральными сахаропонижающими средствами).

XIII. Осложнения. Высокая смертность при гиперосмолярной коме (30-70%) обусловлена эпилептическими припадками, тромбозом глубоких вен, панкреатитом и почечной недостаточностью. Непосредственной причиной смерти чаще являются не гипергликемия и не гиперосмолярность плазмы сами по себе, а тяжелые сопутствующие заболевания.

Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012.

2. Аметов А.С. Современные подходы к лечению сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Проблемы эндокринологии. №3. -2012.

3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний; руководство. М.: Медицина, 2002.

4. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика. М., 2002.

5. Дедов И.И. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007.

6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000.
7. Соловьева А.Д. Гипоталамический синдром: Вегетативные расстройства. М.: МИА. 2000.
8. Серия «Руководство для врачей» под общей ред. С.И. Рябова. 2011. С-П.
9. Шестакова М.В. Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета типа 2. // Врач – 2012, №8.
10. Шестакова М.В. Обучение больных сахарного диабета 2 типа ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологии. М.: Перспектива, 2007.
11. Rosenbloom AL. Intracerebral crisis during treatment of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 13:22, 1990.
12. Rosenbloom AL. Letter to the editor. J Pediatr 117:1009, 1990.
13. Siperstein MD. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. Endocrinol Metab Clin North Am 21:45, 1992.
14. Wachtek TJ. The diabetic hyperosmolar state. Clin Geriatr Med, 6:797, 1990.

ИНСУЛИНОНЕЗАВИСИМЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

I. Определение. Инсулинонезависимый сахарный диабет (сахарный диабет типа II) – это общее название нескольких заболеваний, обусловленных **инсулинорезистентностью и относительным дефицитом инсулина**. Как правило, он поражает людей старше 40 лет. Поскольку функция бета-клеток частично или полностью сохранена, большинство больных не нуждается в инсулинотерапии. По этой же причине очень редко встречается диабетический кетоацидоз. У 80% больных отмечается ожирение. По течению инсулинонезависимый сахарный диабет существенно отличается от инсулинозависимого: проявления инсулинонезависимого сахарного диабета нарастают медленно и постепенно; осложнения развиваются позже и среди них преобладают поражения крупных сосудов. Риск инсулинонезависимого сахарного диабета у ближайших родственников больного достигает 50%, тогда как при инсулинозависимом он не превышает 10%.

II. Эпидемиология. Инсулинонезависимый сахарный диабет – весьма распространенная болезнь. На его долю приходится 85-90% всех случаев сахарного диабета. На Земле насчитывается более 100 млн больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. Это заболевание поражает преимущественно жителей развитых стран, особенно горожан. Среди белого населения США распространенность инсулинонезависимого сахарного диабета достигает 8%.

III. Этиология

A. Общие сведения. Некоторые формы инсулинонезависимого сахарного диабета обусловлены дефектами единичных генов, которые и являются непосредственной причиной болезни. Доля таких **моногенных форм** среди всех случаев заболевания невелика (10-15%). Большинство форм имеет **полигенную** природу. Определенные сочетания генов обуславливают **предрасположенность** к болезни, а ее развитие и клиническое проявление определяются такими факторами, как ожирение, неправильный режим питания, малоподвижный образ жизни и стресс.

Б. Генетика

1. Доказательства генетической обусловленности инсулинонезависимого сахарного диабета

а) Риск инсулинонезависимого сахарного диабета у ближайших родственников больных в среднем составляет 40%, что говорит о семейном характере этого заболевания. У детей больных риск составляет 50%, если болен отец, и 35%, если больна мать. Конкордантность по инсулинонезависимому сахарному диабету у однояйцовых близнецов достигает 80%.

б) В некоторых этнических группах распространенность инсулинонезависимого сахарного диабета чрезвычайно высока. Например, среди жителей острова Науру (Микронезия) она составляет 40%, а среди индейцев Пима (Аризона, США) превышает 50%. В таких популяциях проводятся исследования, цель которых – выявить гены или комбинации генов, обуславливающих высокий риск инсулинонезависимого сахарного диабета.

в) Существуют этнические группы с очень низкой распространенностью инсулинонезависимого сахарного диабета. Например, деревенские жители Папуа – Новой

Гвинеи им не болеют. Предполагают, что в таких популяциях отсутствуют гены предрасположенности к инсулинонезависимому сахарному диабету.

2. Поиск генов инсулинонезависимого сахарного диабета. Причины метаболических нарушений при инсулинонезависимом сахарном диабете – инсулинорезистентность и относительный дефицит инсулина. Следовательно, должны существовать как минимум 2 типа генетических дефектов. Дефекты первого типа вызывают инсулинорезистентность либо ожирение, приводящее к инсулинорезистентности. Дефекты второго типа служат причиной пониженной секреторной активности бета-клеток либо их нечувствительности к гипергликемии. Популяционные и семейные молекулярно-генетические исследования выявили несколько мутаций, лежащих в основе моногенных форм, но обнаружить гены, обуславливающие полигенные формы, пока не удалось.

3. Моногенные формы инсулинонезависимого сахарного диабета обусловлены мутациями генов, контролирующих секрецию инсулина, энергетический обмен в бета-клетках и обмен глюкозы в тканях-мишенях инсулина. К моногенным формам относятся **юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет (MODY)** и некоторые варианты **сахарного диабета с митохондриальным наследованием**. Юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет наследуется аутосомно-доминантно и проявляется в возрасте 5-30 лет. На долю этой формы приходится около 15% всех случаев инсулинонезависимого сахарного диабета. Характерные признаки юношеского инсулинонезависимого сахарного диабета: нарушение стимулированной секреции инсулина, умеренная гипергликемия натощак, отсутствие кетонемии и диабетического кетоацидоза, отсутствие инсулинорезистентности и ожирения. Большинство больных не нуждается в медикаментозном лечении.

4. Полигенные формы инсулинонезависимого сахарного диабета. Предложены две гипотезы, объясняющие генетическую природу «классического» инсулинонезависимого сахарного диабета. Согласно первой гипотезе, существуют множественные генетические дефекты, вызывающие инсулинонезависимый сахарный диабет либо обуславливающие предрасположенность к нему. Согласно второй гипотезе, «классические» формы обусловлены не мутациями, а изменениями уровня экспрессии генов, контролирующих секрецию инсулина и действие инсулина на ткани-мишени. В обоих случаях для возникновения инсулинонезависимого сахарного диабета требуется воздействие негенетических факторов, в том числе факторов внешней среды.

В. Негенетические факторы риска

1. Пожилой возраст.

2. Ожирение служит причиной инсулинорезистентности печени и других органов и тканей – мишеней инсулина. Кроме того, при тяжелом ожирении нарушается секреция инсулина.

3. Переедание, употребление больших количеств углеводов и жиров.

4. Малоактивный образ жизни.

5. Беременность.

6. Внутритрубная задержка развития.

7. Голодание у грудных детей и детей младшего возраста.

8. Стресс, сопровождающийся выбросом контринсулярных гормонов.

9. Смена образа жизни. Исследования, проведенные Международным институтом диабета (Австралия), показали, что риск инсулинонезависимого сахарного диабета значительно повышен у лиц, эмигрировавших в развитые страны, например у латиноамериканцев и азиатов – в США и у бывших обитателей тихоокеанских островов – в Австралии.

IV. Патогенез

A. Полигенные формы

1. У большинства больных первичным нарушением является **инсулинорезистентность**. Она может быть обусловлена внешними и внутренними причинами. На ранних стадиях болезни инсулинорезистентность не сопровождается выраженной гипергликемией, поскольку бета-клетки секретируют достаточно инсулина. В это время может выявляться нарушение толерантности к глюкозе.

2. Инсулинорезистентность приводит к усилению секреции инсулина. Гиперинсулинемия уменьшает число рецепторов на клетках-мишенях, и инсулинорезистентность усиливается. Кроме того, гиперинсулинемия способствует ожирению.

3. Бета-клетки постепенно теряют способность реагировать на повышение уровня глюкозы. Нарушается и регенерация бета-клеток (потеря бета-клеток преобладает над их образованием). В результате возникает **относительный дефицит инсулина**.

4. Из-за дефицита инсулина снижается утилизация глюкозы в тканях и усиливаются гликогенолиз и глюконеогенез в печени. В результате возникает **выраженная гипергликемия**. На этой стадии проявляются классические симптомы сахарного диабета.

5. Для больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с ожирением и инсулинорезистентностью характерны дислипидопроотеидемии, особенно **гипертриглицеридемия**, поскольку избыток инсулина стимулирует липогенез и секрецию ЛПОНП в печени.

6. Гиперинсулинемия и нарушения обмена липидов служат причиной **макроангиопатических осложнений** – атеросклероза и ИБС. Хроническая гипергликемия вызывает **микроангиопатические осложнения** – ретинопатию, нефропатию, нейропатию.

Б. При моногенных формах обычно исходно нарушена секреция инсулина, а инсулинорезистентность возникает позже или не возникает никогда.

В. У 30% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом без ожирения через 5-10 лет после проявления заболевания возникает абсолютный дефицит инсулина. У части больных выявляются аутоантитела к антигенам бета-клеток. Предполагают, что в таких случаях абсолютный дефицит инсулина вызван аутоиммунным разрушением бета-клеток.

V. Клиническая картина

A. Симптомы. Обычно инсулинонезависимый сахарный диабет обнаруживают у больных старше 40 лет, хотя он может поражать и молодых людей. В последнее время заболеваемость среди подростков значительно увеличилась. Поскольку инсулинонезависимый сахарный диабет развивается медленно и постепенно, классические симптомы, обусловленные гипергликемией и дефицитом ин-

сулина, проявляются поздно и могут сочетаться с симптомами осложнений сахарного диабета.

1. При первом обращении к врачу у больного обычно имеются классические симптомы сахарного диабета – полиурия, полидипсия, полифагия. Нередко отмечаются снижение остроты зрения, артериальная гипертензия, симптомы ИБС и неврологические симптомы. Некоторые больные замечают, что после высыхания капель мочи на белье или обуви остаются белые пятна.

2. Многие больные обращаются к врачу по поводу зуда, фурункулов, грибковых инфекций, болей в ногах, импотенции. При обследовании выявляют инсулинонезависимый сахарный диабет.

3. Иногда **симптомы отсутствуют** и диагноз устанавливают при случайном исследовании мочи (глюкозурия) или крови (гипергликемия натощак).

4. Нередко инсулинонезависимый сахарный диабет впервые выявляют у больных с инфарктом миокарда или инсультом.

5. Первым проявлением может оказаться гиперосмолярная кома.

6. У 80-85% больных имеется **ожирение**. Нарастание веса часто предшествует клиническому проявлению инсулинонезависимого сахарного диабета, а потеря веса обычно сопровождается улучшением состояния.

Б. При юношеском инсулинонезависимом сахарном диабете ожирения обычно нет, классические симптомы выражены слабо, осложнения отсутствуют.

VI. Лабораторная диагностика

А. Международный комитет экспертов при Американской диабетической ассоциации рекомендует следующие критерии диагноза.

1. В случайно взятой пробе плазмы (в любое время суток, натощак или после еды) уровень глюкозы **11,1 ммоль/л** при одновременном наличии классических клинических признаков сахарного диабета. Классические клинические признаки: полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря веса *или в плазме натощак* уровень глюкозы **7,0 ммоль/л** при наличии классических клинических признаков сахарного диабета, *или в плазме натощак при двух независимых определениях* (в разные дни) уровень глюкозы **7,0 ммоль/л** в отсутствие классических клинических признаков сахарного диабета.

2. У больных, не получающих никакого лечения, **нет кетонемии и диабетического кетоацидоза.**

3. У больных **нет жизненной потребности в инсулине.**

Б. Дифференциальный диагноз инсулинонезависимого и инсулинозависимого сахарного диабета обычно не вызывает затруднений. Однако следует помнить, что у некоторых больных инсулинонезависимым сахарным диабетом при стрессах возникают кетонемия и кетонурия. Около 30% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом через несколько лет после клинического проявления болезни нуждаются в инсулине.

В. Пероральный тест на толерантность к глюкозе

1. В большинстве случаев для диагноза **не нужен.**

2. Показания:

а) В случайно взятой пробе плазмы уровень глюкозы 11,1 ммоль/л, уровень глюкозы в плазме натощак нормальный, симптомы сахарного диабета отсутствуют.

б) Уровень глюкозы в плазме натощак при первом определении 7,0 ммоль/л, при повторных определениях < 7,0 ммоль/л, уровень глюкозы в плазме после еды < 11,1 ммоль/л, симптомы сахарного диабета отсутствуют.

3. Методика – см. приложение А, п. IX.

4. Оценка результатов представлена в приложении А, табл. А.1 и табл. А.2.

Г. Нарушение толерантности к глюкозе. При проведении теста у лиц с подозрением на инсулинонезависимый сахарный диабет нередко выявляют нарушение толерантности к глюкозе. У 20-50% лиц с нарушением толерантности к глюкозе в течение 10 лет клинически проявляется инсулинонезависимый сахарный диабет. Таким образом, нарушение толерантности к глюкозе – существенный фактор риска инсулинонезависимого сахарного диабета. В США нарушение толерантности к глюкозе имеется у 11% взрослых жителей.

VII. Принципы лечения

А. Лечение должно быть **индивидуальным**. Учитывают особенности течения и тяжесть инсулинонезависимого сахарного диабета, образ жизни и характер питания больного, его реакцию на диетотерапию и пероральные сахаропонижающие средства.

Б. Главная задача лечения – стараться поддерживать **нормальный уровень глюкозы и липидов** в крови.

В. Надо поддерживать **нормальный вес**.

Г. Необходимы **диета** и хорошо рассчитанные **физические нагрузки**.

Д. Залог успешности терапии – **обучение больных**.

Е. **Пероральные сахаропонижающие средства или инсулин** назначают только в тех случаях, когда не удастся устранить гипергликемию и нормализовать вес с помощью диеты и физических нагрузок.

Ж. Инсулинонезависимый сахарный диабет протекает не так тяжело, как инсулинозависимый. Поэтому больные инсулинонезависимым сахарным диабетом гораздо меньше настроены на борьбу с болезнью. Они нередко нарушают диету, не следуют советам врача относительно физических нагрузок, не соблюдают режим медикаментозной терапии. Поэтому врач должен как можно чаще общаться с больным и поддерживать в нем стремление бороться с болезнью.

VIII. Диетотерапия

А. Главная задача диетотерапии – **снижение веса**. В конечном счете надо стремиться достичь нормального веса и поддерживать его, однако даже умеренное снижение веса позволяет существенно уменьшить уровни глюкозы и липидов в крови и облегчить течение болезни. Состояние больного может улучшиться настолько, что исчезнет необходимость в пероральных сахаропонижающих средствах или инсулине.

Б. Сбалансированная низкокалорийная диета

1. Чтобы снизить вес, нужно уменьшать общую калорийность пищи, а не изменять ее качественный состав. Степень ограничения калорийности определяется тяжестью сахарного диабета и степенью ожирения, физической активностью, а также такими факторами, как возраст, пол, самочувствие и образ жизни больного. Совершенно необязательно резко уменьшать калорийность, например прибе-

гать к полному голоданию, строгой диете с минимумом белка либо использовать диету с калорийностью менее 800 ккал/сут. Для большинства больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с ожирением и умеренной физической активностью подходит диета, обеспечивающая 1000-1200 ккал/сут. Она позволяет снизить вес на 0,5-1 кг в неделю. Общую суточную калорийность распределяют между 3-4 приемами пищи. При сопутствующих заболеваниях калорийность корректируют.

2. В последнее время стали модными сбалансированные низкокалорийные жидкие диеты. Однако они имеют ряд недостатков:

а) Такие диеты подходят только для кратковременного лечения больных с небольшим избытком веса.

б) Больные должны строго соблюдать режим питания (1000-1200 ккал/сут, включая однократный прием сбалансированной твердой пищи) и нуждаются в постоянном наблюдении.

в) Не меняется пищевое поведение больных.

г) Продукты для таких диет дорого стоят. Поэтому мы рекомендуем сбалансированную низкокалорийную диету, в которой на долю углеводов, жиров и белков приходится соответственно 50, 35 и 15% общей калорийности.

3. Диетотерапия и инсулинотерапия. Быстрое снижение веса может вызвать тяжелые метаболические нарушения – выраженную гипергликемию, кетонемию или диабетический кетоацидоз, гиперосмоляльность плазмы, дислипотемию. В таких случаях больного переводят на диету, которая обеспечивает 1000-1200 ккал/сут, и назначают инсулин в дозах, достаточных для компенсации метаболических нарушений. После устранения этих нарушений и достаточного снижения веса дозы инсулина постепенно уменьшают. Обычно через некоторое время инсулин удается отменить. Затем продолжают диетотерапию, направленную на снижение веса. При рецидивах метаболических нарушений возобновляют инсулинотерапию и проводят ее до тех пор, пока снижение веса не позволит постепенно уменьшить дозу инсулина и отменить его. Сочетание диетотерапии и инсулинотерапии может потребоваться и в тех случаях, когда у больного исходно имеются тяжелые метаболические нарушения.

В. Несбалансированная низкокалорийная диета

1. Чаще всего применяют диету с **высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров** (на долю углеводов, жиров и белков приходится соответственно 60, 25 и 15% общей калорийности).

2. Некоторые врачи рекомендуют диету с **низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров** (на долю углеводов, жиров и белков приходится соответственно 30, 55 и 15% общей калорийности). Однако экспериментальные данные и клинические наблюдения говорят о том, что диета с высоким содержанием жиров способствует ожирению и повышает инсулинорезистентность.

3. Пропагандируется низкокалорийная диета, состоящая почти исключительно из белка, а также сверхнизкокалорийная жидкая диета с энергетической ценностью менее 800 ккал/сут. Однако применение белковой и сверхнизкокалорийной диеты нередко сопровождается побочными эффектами: ортостатической гипотонией, гиперурикемией, гипокалиемией и гиперхолестеринемией. Такие диеты нельзя применять при сердечной недостаточности, ИБС, у больных со склон-

ностью к диабетическому кетоацидозу, при заболеваниях печени, почечной недостаточности, подагре, а также на фоне приема диуретиков и препаратов, влияющих на сосудистый тонус. Больные, применяющие такие диеты, нуждаются в постоянном наблюдении.

4. Полное голодание еще опаснее, поэтому его используют в крайних случаях и только в стационаре.

5. Мы считаем, что несбалансированная диета не имеет никаких преимуществ перед сбалансированной. Некоторые из модных несбалансированных диет просто вредны для больных.

Г. Диета при дислиппротеидемии. Нормализация веса у больных с ожирением обычно снижает тяжесть сопутствующей вторичной дислиппротеидемии или даже устраняет ее. Если гипертриглицеридемия или гиперхолестеринемия сохраняются даже после снижения веса, при сопутствующей первичной дислиппротеидемии, а также в тех случаях, когда не удается добиться снижения веса, требуется специальная диета. Количество углеводов и жиров в такой диете определяется характером метаболических нарушений. При инсулинорезистентности требуются гиполипидемические средства или инсулин.

Д. Диета для больных без ожирения и для больных со снизившимся весом. Если вес ощутимо снизился, диета должна содержать достаточное количество калорий для его поддержания на достигнутом уровне. В целом рацион больных без ожирения и больных со снизившимся весом не должен отличаться от рациона здоровых людей, т. е. должен содержать достаточные количества питательных веществ, витаминов и минеральных веществ.

1. На долю **углеводов** должно приходиться примерно **50%** общей суточной калорийности. Ограничивают потребление продуктов, содержащих концентрированные моно- и дисахариды (сахарозу, фруктозу, глюкозу).

2. На долю **жиров** должно приходиться приблизительно **35%** общей калорийности. Ограничивают потребление продуктов, содержащих насыщенные жирные кислоты и холестерин.

3. В рацион обязательно включают продукты, содержащие большое количество **клетчатки**. Таким способом иногда удается несколько снизить уровни глюкозы и липидов в крови. Основные источники клетчатки – фрукты и овощи, зерновые, бобовые, мука грубого помола, орехи. Рекомендуют добавлять к диете **волокнистую клетчатку**, например пектин или гуар в количестве 15 г/сут.

4. Не надо злоупотреблять поваренной солью и алкоголем.

5. Считается, что использование **заменителей сахара** позволяет понизить общую калорийность пищи и уменьшить потребление моно- и дисахаридов. Однако наш опыт показывает, что это не так.

6. Основной лозунг диетотерапии – **умеренность и благоразумие.**

IX. Физические нагрузки

А. Ежедневные нагрузки, рассчитанные с учетом возможностей и состояния больного, могут существенно помочь лечению. В тех случаях, когда гипергликемия хорошо поддается диетотерапии или медикаментозному лечению, физическая нагрузка снижает уровень глюкозы в крови и уменьшает потребность в инсулине. Если показаны физические упражнения, то их желательно выполнять на свежем

воздухе. У больных с умеренной или тяжелой гипергликемией, плохо поддающейся диетотерапии или медикаментозному лечению, физические нагрузки менее эффективны. Более того, они могут усиливать гипергликемию и увеличивать потребность в инсулине.

Б. Сильная или внезапная нагрузка может вызвать **гипогликемию** у больного, получающего инсулин, если он заблаговременно не снизит дозу инсулина или не увеличит потребление углеводов. В дни повышенной физической активности нужно уменьшать дозу инсулина на 20-25%. Если больной ввел обычную дозу инсулина, а после этого решил заняться упражнениями, то перед нагрузкой он должен принять 20-30 г углеводов (при условии, что нет выраженной гипергликемии или глюкозурии). Выполняя комплекс упражнений, надо периодически измерять уровень глюкозы в крови.

В. Физические нагрузки – это полезное дополнение к основным лечебным мероприятиям; сами по себе они неэффективны. Их используют только в сочетании с диетотерапией или медикаментозной терапией.

Х. Медикаментозная терапия

А. Показания

1. Не удается нормализовать уровень глюкозы в крови с помощью диеты и физических нагрузок. В таких случаях назначают пероральные сахаропонижающие средства или инсулин либо используют комбинации этих средств.

2. Тяжелые метаболические нарушения у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с ожирением:

а) Гипергликемия (уровень глюкозы в плазме натощак 7,0 ммоль/л; после еды > 13,8 ммоль/л).

б) Стойкая кетонемия, склонность к диабетическому кетоацидозу.

в) Гиперосмоляльность плазмы.

г) Дислиппротеидемия.

В таких случаях назначают инсулин и низкокалорийную диету. После устранения тяжелых нарушений дозу инсулина постепенно снижают.

3. Временная потребность в инсулине возникает при беременности, стрессе, травмах и хирургических вмешательствах.

Б. Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови необходим как при лечении пероральными сахаропонижающими средствами, так и при лечении инсулином. При оценке результатов следует помнить, что концентрация глюкозы в капиллярной крови **натощак** на 10-15% ниже ее концентрации в плазме, а **после приема пищи** примерно равна этой концентрации.

В. Пероральные сахаропонижающие средства. В США используют преимущественно **производные сульфанилмочевины**.

1. Основной **механизм действия** всех производных сульфанилмочевины одинаков: они связываются с АТФ-зависимыми калиевыми каналами в мембранах бета-клеток, блокируют эти каналы и тем самым стимулируют секрецию инсулина. Кроме того, производные сульфанилмочевины подавляют продукцию глюкозы и расщепление инсулина в печени и повышают чувствительность тканей к инсулину. Все производные сульфанилмочевины метаболизируются в печени и выводятся почками.

2. Показания. Производные сульфанилмочевины лучше всего подходят для больных с ожирением, не предрасположенных к кетонемии и диабетическому кетоацидозу, старше 50 лет, с нормальной осмоляльностью плазмы, без тяжелой гипергликемии. У таких больных эти препараты обычно снижают уровень глюкозы в крови натощак на 3,9-4,4 ммоль/л. Препараты назначают только после того, как все попытки нормализовать уровень глюкозы в крови с помощью диеты и физических нагрузок оказались безуспешными. Производные сульфанилмочевины менее эффективны у больных без ожирения и при тяжелых метаболических нарушениях. В последнем случае показан инсулин.

3. Противопоказания

- а) Инсулинозависимый сахарный диабет.
- б) Диабетический кетоацидоз, прекома, кома.
- в) Тяжелая диабетическая нефропатия.
- г) Печеночная недостаточность.
- д) Лейкопения, тромбоцитопения.
- е) Беременность, лактация.
- ж) Аллергия к данному препарату, другим производным сульфанилмочевины, сульфаниламидам.

4. Выбор препарата. Поскольку механизм действия препаратов 1-го и 2-го поколения одинаков, выбор обычно определяется предпочтениями врача и привычкой больного. Однако надо помнить, что препараты 2-го поколения обладают намного большей активностью и меньшей гепато- и нефротоксичностью. Кроме того, препараты различаются по продолжительности действия.

5. Начальный этап лечения. Начинают с минимальной дозы препарата. При необходимости дозу увеличивают, ориентируясь на результаты измерений уровня глюкозы в крови. Если лечение не дает желаемых результатов, пробуют сменить препарат. Во время лечения производными сульфанилмочевины больной должен соблюдать диету.

6. Эффективность лечения

а) Примерно у 5% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом лечение производными сульфанилмочевины с самого начала оказывается безуспешным. Если через месяц лечения максимальными дозами препарата уровень глюкозы в плазме натощак 7,0 ммоль/л, а после еды – 13,9 ммоль/л, дополнительно назначают инсулин либо полностью переходят на инсулин.

б) У 15-30% больных потеря чувствительности к производным сульфанилмочевины наблюдается через 5-10 лет после начала лечения. Возможные причины: десенсибилизация калиевых каналов; скрытое аутоиммунное разрушение бета-клеток, несоблюдение режима лечения и диеты. В таких случаях производные сульфанилмочевины отменяют и переходят к инсулинотерапии.

7. Осложнения и побочные эффекты

а) Гипогликемия

1) Самые частые причины: передозировка препарата, пропуск приема пищи, тяжелая физическая нагрузка, употребление алкоголя.

2) Некоторые лекарственные средства взаимодействуют с производными сульфанилмочевины, увеличивая $T_{1/2}$ либо усиливая их гипогликемизирующее действие. К таким средствам относятся салицилаты, варфарин, фенилбутазон, фе-

нитоин, сульфаниламиды. Одновременный прием может вызвать **тяжелую гипогликемию**.

б) Побочные эффекты: аллергические реакции (зуд, крапивница, отек Квинке); лейкопения, тромбоцитопения, гипохромная анемия; желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, холестатическая желтуха).

Г. Инсулинотерапия

1. Показания

а) Не удается нормализовать уровень глюкозы в крови с помощью диетотерапии и пероральных сахаропонижающих средств.

б) Гиперосмоляльность плазмы (даже если нет кетонемии).

в) Сильные стрессы, травмы, хирургические вмешательства.

г) Не поддающийся диетотерапии инсулинонезависимый сахарный диабет у беременной.

2. Препараты инсулина. Применяют инсулин короткого действия, препараты средней длительности действия (NPH или ленте), длительного действия (ультраленте) и комбинированные препараты. Желательно использовать человеческий инсулин или, в крайнем случае, высокоочищенный свиной инсулин.

3. Режим инсулинотерапии

а) Потребность в инсулине зависит от степени ожирения, тяжести метаболических нарушений, режима питания, физической активности, сопутствующих заболеваний и стрессов. Для большинства больных суточная доза инсулина составляет 20-40 ед. У больных с выраженным ожирением и инсулинорезистентностью потребность в инсулине выше, а у худых и физически активных больных – ниже.

б) Инсулинотерапия. Чаще всего назначают две инъекции инсулина средней длительности действия в сутки. Иногда один или два раза в сутки одновременно вводят инсулин короткого действия и средней длительности действия либо комбинированный препарат инсулина. Некоторым больным достаточно одной инъекции инсулина средней длительности действия перед завтраком. В ряде случаев приходится дробить дозы и комбинировать разные препараты. Если применение комбинированных препаратов неэффективно, приходится вводить инсулин короткого действия перед каждым приемом пищи и инсулин средней длительности действия перед сном.

в) Носимые дозаторы обеспечивают непрерывное п/к введение инсулина и позволяют поддерживать желаемый уровень глюкозы в крови. Однако такой режим лечения сложен для больного и довольно дорог. От больного требуется дисциплинированность, а врачу приходится чаще, чем обычно, следить за больным.

4. Амбулаторное лечение

а) Необходимое условие успешного амбулаторного лечения – регулярный самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови и периодическое измерение гликозилированного гемоглобина.

б) Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови с помощью тест-полосок или глюкометра позволяет больному и врачу постоянно оценивать эффективность лечения. Содержание гликозилированного гемоглобина – информативный показатель среднего уровня глюкозы в крови за период от нескольких недель до нескольких месяцев. Измерение уровня глюкозы в моче менее надежно. Результаты всех определе-

ний нужно заносить в дневник, а значения концентраций глюкозы в крови и моче – на график. Эти данные помогают больному корректировать режим инсулинотерапии и предупреждать гипогликемию.

5. Подбор и коррекция режима инсулинотерапии при амбулаторном лечении. Мы рекомендуем действовать в таком порядке:

а) Сначала надо назначить инъекции инсулина средней длительности действия 1 или 2 раза в сутки; общая суточная доза 0,3-0,4 ед/кг, но не более 30 ед/сут. Если назначены инъекции 1 раз в сутки, их делают перед завтраком. Если назначены инъекции 2 раза в сутки, их делают перед завтраком и перед ужином (соответственно 2/3 и 1/3 общей суточной дозы). Такой режим лечения обычно не позволяет сразу нормализовать уровень глюкозы в крови, поэтому приходится корректировать дозы и схему введения инсулина.

б) Больной должен измерять уровень глюкозы в крови непосредственно перед каждым приемом пищи и перед сном (всего 5-6 раз в сутки) и заносить результаты в дневник и на график. Если нет возможности определять уровень глюкозы в крови, надо определять его в моче (во вторых порциях). Точность самостоятельных определений подтверждают периодическими лабораторными анализами крови и мочи.

в) Врач корректирует дозу и схему введения инсулина до тех пор, пока не будут достигнуты желаемые уровни глюкозы. После этого частоту измерений уровня глюкозы в крови уменьшают до 3-4 раз в сутки, а затем до 1-2 раз в неделю.

г) Режим инсулинотерапии можно изменять не чаще чем 1 раз в 3 сут. Коррекцию продолжают, пока не добьются желаемого уровня глюкозы в крови натощак. Увеличение дозы инсулина средней длительности действия на 5 ед каждые 3 сут обычно переносится без всяких осложнений. Если увеличение дозы инсулина средней длительности действия не дает эффекта, дополнительно назначают инсулин короткого действия (перед едой).

д) Чтобы понизить уровень глюкозы в крови натощак (перед завтраком), нужно увеличить дозу инсулина средней длительности действия, которую больной получает перед ужином или перед сном. Чтобы понизить уровень глюкозы в крови в дневные часы и после еды, нужно увеличить дозу инсулина средней длительности действия, которую больной получает перед завтраком, либо увеличить дозы инсулина короткого действия, которые больной получает перед приемами пищи.

е) При **рассветной гипергликемии** и нормальном уровне глюкозы в крови в дневные и вечерние часы вторую инъекцию инсулина средней длительности действия делают не перед ужином, а перед сном.

ж) Когда достигнут желаемый уровень глюкозы в крови натощак, стараются нормализовать уровень глюкозы и в остальное время суток. Для этого добавляют небольшие дозы инсулина короткого действия перед каждым приемом пищи. Эти дозы корректируют так, чтобы уровень глюкозы в крови после еды был ниже 11,1 ммоль/л. Дозы инсулина короткого действия зависят от веса и физической активности больного. Вот одна из методик коррекции: на каждые 2,8 ммоль/л сверх 11,1 ммоль/л добавляют 1-2 ед инсулина короткого действия. Нельзя увеличивать дозы больше чем на 10% по отношению к тем, которые вводили перед соответствующим приемом пищи накануне. Если инсулин короткого действия вводят перед обедом, то максимум его

действия может совпасть с максимумом действия инсулина средней длительности действия, введенного перед завтраком. Возникает опасность гипогликемии. Поэтому через 2-3 ч после обеда требуется дополнительный прием пищи.

з) Пример использования такой методики: если уровень глюкозы в крови натощак составляет 6,7-9,7 ммоль/л, больной добавляет 1-2 ед инсулина короткого действия к дозе, вводимой перед завтраком. Если же концентрация глюкозы в крови натощак составляет 9,7-12,5 ммоль/л, надо добавить 4 ед. Если гипергликемию натощак не удается устранить или если возникают приступы гипогликемии, больной должен обратиться к врачу.

и) Каждые 4-6 нед измеряют уровень гликозилированного гемоглобина.

6. Зачем нужно тщательно корректировать режим инсулинотерапии?

а) Чтобы как можно точнее **имитировать физиологические изменения уровня инсулина**. Инъекции инсулина средней длительности действия обеспечивают базальный уровень гормона в промежутках между приемами пищи и в ночные часы, а инъекции инсулина короткого действия имитируют усиление секреции после приема пищи.

б) Чтобы **предупредить приступы гипогликемии**. Для этого необходимо регулярно измерять уровень глюкозы в крови.

7. Критерии эффективности инсулинотерапии

а) Содержание гликозилированного гемоглобина < 8%.

б) Уровень глюкозы в плазме натощак 4,4-7,0 ммоль/л.

в) Уровень глюкозы в плазме после приема пищи 6,7-11,1 ммоль/л.

г) Приступы гипогликемии случаются не чаще 1 раза в неделю.

Д. Комбинированная терапия инсулином и производными сульфаниламочевин. У некоторых больных инсулинонезависимым сахарным диабетом, получающих инсулин, добавление производных сульфаниламочевин умеренно снижает уровень глюкозы в крови. Однако в большинстве публикаций говорится о слабом положительном эффекте производных сульфаниламочевин. На наш взгляд, добавление производных сульфаниламочевин только мешает лечению.

XI. Обучение больных инсулинонезависимым сахарным диабетом

А. Больным инсулинонезависимым, так же как и больным инсулинозависимым сахарным диабетом, приходится непрерывно бороться с болезнью с момента ее клинического проявления. Успешность лечения во многом зависит от мотивации больного, от его способности самостоятельно принимать решения и от того, насколько хорошо он понимает природу болезни.

Б. Программы обучения должны включать следующие обязательные разделы:

1. Причины и механизмы развития инсулинонезависимого сахарного диабета. Основные сведения об обмене веществ и его регуляции.

2. Значение правильного питания и физических нагрузок.

3. Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови и моче.

4. Необходимость и способы медикаментозного лечения инсулинонезависимого сахарного диабета.

5. Режимы инсулинотерапии и методики коррекции доз инсулина в зависимости от уровня глюкозы в крови.

6. Гипогликемия: ее причины, признаки и предупреждение.

7. Поведение при сопутствующих заболеваниях.

8. Осложнения инсулинонезависимого сахарного диабета: их опасность и возможности профилактики.

9. Правила ухода за зубами, кожей и стопами.

10. Образ жизни, позволяющий сохранить хорошее самочувствие и отсрочить осложнения.

В. Больной должен иметь возможность в любое время связаться с врачом или медицинской сестрой. Лучше всего, если больной находится под наблюдением диабетологической бригады, в состав которой входят невропатолог, офтальмолог, диетолог, кардиолог, ортопед, физиотерапевт, специалист по ЛФК, средний и младший медицинский персонал, работники социальной сферы. Бригаду возглавляет диабетолог.

ХII. Осложнения сахарного диабета

А. Общие сведения

1. Высокая смертность и ранняя инвалидизация больных сахарным диабетом обусловлены в первую очередь макро- и микроангиопатическими осложнениями: атеросклерозом и ИБС, нефропатией, ретинопатией, нейропатией и остеоартропатией. Традиционные методы лечения сахарного диабета (диетотерапия, инсулинотерапия, применение пероральных сахаропонижающих средств) позволяют справиться с острыми метаболическими нарушениями и существенно снизить тяжесть заболевания, но не могут **предотвратить** хронических осложнений.

2. Для инсулинонезависимого сахарного диабета более характерны макроангиопатические, а для инсулинозависимого – микроангиопатические осложнения.

3. Результаты масштабных клинических исследований говорят о том, что жесткий контроль уровня глюкозы в крови значительно **замедляет** развитие осложнений.

4. В 1983 г. Национальный консультативный диабетологический совет США разработал рекомендации по профилактике, выявлению и лечению основных осложнений сахарного диабета.

Б. Патогенез. Механизмы развития осложнений инсулинонезависимого сахарного диабета точно не выяснены. В то же время выявлено несколько метаболических нарушений, которые несомненно участвуют в патогенезе осложнений.

1. **Активация полиолового пути метаболизма глюкозы.** В условиях гипергликемии внутриклеточная концентрация глюкозы увеличивается, что приводит к активации альдозоредуктазы, превращающей глюкозу в сорбитол. В высоких концентрациях сорбитол токсичен для клеток. У больных сахарным диабетом сорбитол накапливается в эндотелии, клетках клубочков почек, но в первую очередь – в нейронах. Дело в том, что скорость транспорта глюкозы в нейронах зависит только от внеклеточной концентрации глюкозы и не контролируется инсулином.

а) Накопление сорбитола в нейронах подавляет синтез важнейшего компонента миелина – мио-инозитола и снижает активность Na^+, K^+ -АТФазы. В результате нарушается проведение нервного импульса.

б) Накопление сорбитола в эндотелии ведет к микроангиопатическим осложнениям.

2. Неферментативное гликозилирование белков, обусловленное гипергликемией, приводит к образованию гликозилированного гемоглобина, альбумина, коллагена, белков хрусталика, липопротеидов. В результате нарушаются функции этих белков и их распознавание соответствующими рецепторами.

а) Гликозилированные ЛПНП не распознаются рецепторами ЛПНП в печени, поэтому концентрация ЛПНП в плазме возрастает. Напротив, гликозилированные ЛПВП метаболизируются в печени гораздо быстрее, чем нормальные ЛПВП. Такие нарушения метаболизма липопротеидов могут играть роль в патогенезе макроангиопатических осложнений.

б) Гликозилированный коллаген менее растворим и более устойчив к коллагеназе, чем нормальный коллаген. Предполагают, что утолщение базальной мембраны эндотелия при макроангиопатии и изменения кожи при диабетической хейропатии обусловлены отложением гликозилированного коллагена.

3. Несколько гликозилированных белков могут соединяться друг с другом через остатки 3-дезоксиглюкозы. При этом образуются **перекрестно сшитые гликозилированные белки**. Связывание таких белков с рецепторами на макрофагах и эндотелиальных клетках стимулирует синтез и секрецию цитокинов, эндотелина-1 и тканевого фактора. Все эти вещества нарушают свертывание крови.

4. Считается, что активация полиолового пути приводит к микроангиопатическим, а неферментативное гликозилирование белков – к макроангиопатическим осложнениям.

5. Гемодинамические нарушения при сахарном диабете обусловлены как поражением эндотелия, так и нарушением нервной регуляции сосудистого тонуса.

В. Диабетическая ретинопатия

1. Распространенность. Это самое грозное осложнение сахарного диабета и самая частая причина слепоты. Ретинопатия развивается у 60-80% больных сахарным диабетом.

2. Не реже 1 раза в год проводят **офтальмологическое обследование**. Оно включает расспрос, измерение остроты зрения и офтальмоскопию (после расширения зрачка) для выявления экссудатов, точечных кровоизлияний, микроаневризм и пролиферации новых сосудов. Лучше всего, если обследование проводит офтальмолог, имеющий опыт работы в диабетологической клинике.

3. При жалобах на нечеткость зрения в отсутствие объективных офтальмологических признаков ретинопатии врач должен проверить, насколько правильно больной контролирует уровень глюкозы в крови.

4. При ретинопатии I стадии (непролиферативная ретинопатия) показаны частые повторные офтальмологические исследования.

5. При ретинопатии II или III стадии (соответственно препролиферативная и пролиферативная ретинопатия) показана **лазерная фотокоагуляция**.

6. Считается, что артериальная гипертензия играет существенную роль в развитии диабетической ретинопатии. Поэтому 2-3 раза в год измеряют АД.

7. Лечение артериальной гипертензии ингибиторами АПФ и гиполипидемическими средствами дает хорошие результаты у больных с диабетической ретинопатией.

Г. Диабетическая нейропатия

1. Распространенность. Диабетическая нейропатия поражает 20-85% больных сахарным диабетом.

2. Диабетическая нейропатия проявляется сенсорными, двигательными и вегетативными нарушениями. Различают несколько клинических типов нейропатии:

- а) Периферическая полинейропатия.
- б) Вегетативная нейропатия.
- в) Мононейропатия.
- г) Радикулит.

3. Для выявления диабетической нейропатии исследуют сухожильные рефлексы, оценивают вибрационную, проприоцептивную, болевую и тактильную чувствительность. Информативный метод – измерение скорости распространения возбуждения по нервам.

4. Методы лечения диабетической нейропатии разработаны недостаточно. Клинические испытания толрестата (ингибитор альдозоредуктазы) и фитиновой кислоты дали неутешительные результаты.

Д. Диабетическая нефропатия

1. Распространенность. Диабетическая нефропатия развивается у 10-20% больных сахарным диабетом. Больные инсулинозависимым сахарным диабетом особенно подвержены этому осложнению: у 30-40% больных через 15-20 лет после клинического проявления болезни развивается терминальная почечная недостаточность.

2. Факторы риска: артериальная гипертония, инфекции мочевых путей, применение нефротоксичных лекарственных средств и рентгеноконтрастных средств.

3. У всех больных сахарным диабетом не реже 1 раза в год проводят общий анализ мочи, определяют АМК или креатинин в сыворотке.

4. Маркер ранних стадий нефропатии – микроальбуминурия (экскреция альбумина в пределах 30-300 мг/сут). Для определения альбумина в суточной моче используют тест-полоски.

5. Если обнаружена протеинурия (экскреция белка > 550 мг/сут), проводят посев мочи для выявления инфекции и определяют АМК или креатинин в сыворотке. Стараются как можно быстрее устранить инфекцию и артериальную гипертонию. Если уровень креатинина в сыворотке > 3 мг%, показана консультация нефролога – специалиста по диабетической нефропатии.

6. Если уровень креатинина 5 мг%, рассматривают возможность диализа или трансплантации почки.

Е. Диабетическая стопа

1. Этот синдром, обусловленный периферической нейропатией и макроангиопатией, включает поражения костей и суставов стопы и язвенные поражения стопы.

2. Факторы риска:

- а) Длительность сахарного диабета > 10 лет.
- б) Возраст > 40 лет.
- в) Атеросклероз артерий ног.
- г) Деформации стопы, например плоскостопие.

- д) Гиперкератоз, мозоли, бурситы больших пальцев.
- е) Тесная, неудобная обувь.
- ж) Плохо постриженные ногти, недостаточная гигиена стоп.
- з) Микозы и другие инфекции стоп.
- и) Курение.

3. Профилактика диабетической стопы

- а) Предупреждение инфекций.
- б) Тщательный уход за ногами.
- в) Ортопедическое и ангиологическое обследования не реже 1 раза в год.
- г) При необходимости баллонная ангиопластика артерий ног.

4. При обследовании выявляют:

- а) Симптомы артериальной недостаточности (перемежающуюся хромоту, ослабление или отсутствие пульсации артерий, сосудистые шумы).
- б) Симптомы периферической нейропатии (нарушения рефлексов; вибрационной, болевой и тактильной чувствительности).
- в) Поражения кожи (инфекции, язвы).
- г) Анатомические дефекты стоп, спонтанные переломы, остеопороз.

5. Если обнаружена деформация или язва, больного направляют в клинику, специализирующуюся на диабетической стопе.

6. Важнейшую роль в профилактике диабетической стопы играет обучение больных. В программу обучения должны быть включены сведения об уходе за ногами, о подборе обуви, предупреждении инфекций и травм стопы.

Ж. Атеросклероз

1. Это макроангиопатическое осложнение сахарного диабета. Атеросклероз повышает риск инфаркта миокарда и инсульта. Распространенность инфаркта миокарда среди больных сахарным диабетом в 2 раза выше, чем среди населения. Атеросклеротические поражения артерий ног способствуют развитию диабетической стопы.

2. Обследования: несколько раз в год измеряют АД; ежегодно регистрируют ЭКГ и проводят нагрузочные пробы.

3. Профилактика и лечение: нормализация АД, ограничение жиров в диете, лечение дислипотеидемии, отказ от курения.

ХIII. Сахарный диабет у хирургических больных

А. Поскольку хирургические вмешательства сопровождаются стрессом и почти всегда сопряжены с нарушениями режима питания, они существенно влияют на обмен углеводов. Во время операции либо после нее может развиваться тяжелая гипергликемия и кетонемия (вплоть до диабетического кетоацидоза). Поэтому у любого больного сахарным диабетом, которому предстоит экстренная или плановая операция, необходимо по возможности нормализовать уровень глюкозы в крови и обеспечить достаточное питание. Перед операцией надо обязательно оценить состояние сердца и почек.

Б. При нарушении толерантности к глюкозе специальное лечение обычно не требуется. Однако во время операции и в послеоперационном периоде нужно следить за уровнем глюкозы в крови.

В. Больные инсулинонезависимым сахарным диабетом, получающие производные сульфаниламочевина, прекращают прием этих препаратов за сутки до операции. Во время операции и в послеоперационном периоде в/в вводят инсулин короткого действия из расчета 5 ед на 1 л 5% глюкозы. Инфузия этого раствора со скоростью 150 мл/ч обычно покрывает потребности как в инсулине, так и в жидкости. Для коррекции доз инсулина во время и после операции периодически измеряют уровень глюкозы в крови. Когда больной начнет принимать пищу, инсулин отменяют и возобновляют лечение производными сульфаниламочевина.

Г. Больным инсулинозависимым сахарным диабетом и получающим инсулин больным инсулинонезависимым сахарным диабетом плановые операции назначают на первую половину дня. Перед операцией вводят инсулин короткого действия или средней длительности действия п/к. Во время операции проводят в/в инфузию 5% глюкозы; добавляют инсулин короткого действия из расчета 5-10 ед/л; скорость инфузии 150 мл/ч. Инфузию 5% глюкозы с 5-10 ед/л инсулина короткого действия продолжают и после операции, пока больной не начнет самостоятельно принимать пищу. Во время и после операции корректируют дозы инсулина, ориентируясь на уровень глюкозы в крови.

Д. Экстренные операции иногда приходится выполнять у больных с тяжелой гипергликемией или диабетическим кетоацидозом. В таких случаях инфузию инсулина начинают до операции. Перед операцией желательнее восстановить ОЦК.

Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012.
2. Аметов А.С. Современные подходы к лечению сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Проблемы эндокринологии. №3. -2012.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний; руководство. М.: Медицина, 2002.
4. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика. М., 2002.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000.
7. Соловьева А.Д. Гипоталамический синдром: Вегетативные расстройства. М.: МИА. 2000.
8. Серия «Руководство для врачей» под общей ред. С.И. Рябова. 2011. С-П.
9. Шестакова М.В. Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета типа 2. // Врач – 2012, №8.
10. Шестакова М.В. Обучение больных сахарного диабета 2 типа ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологии. М.: Перспектива, 2007.
11. The Treatment and Control of Diabetes. Washington: United States Public Health Service November, 1980. (NIH publication no. 81)
12. Zimmet PZ, et al. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. Diabetes Complications 11:60, 1997.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ, ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

I. Классификация и определения

А. Согласно рекомендациям ВОЗ, различают следующие типы сахарного диабета у беременных:

1. Инсулинозависимый сахарный диабет, выявленный до беременности.

2. Инсулинонезависимый сахарный диабет, выявленный до беременности.

3. Диабет беременных. Под этим названием объединяют любые нарушения толерантности к глюкозе, возникшие во время беременности.

Б. Как правило, диабет беременных бывает инсулинонезависимым и поддается диетотерапии. Реже он развивается как инсулинозависимый сахарный диабет и тогда требует лечения инсулином.

В. Хотя в большинстве случаев диабет беременных проходит после родов, он существенно повышает риск инсулинонезависимого сахарного диабета у матери в будущем.

II. Эпидемиология. Распространенность всех форм сахарного диабета среди беременных достигает 3,5%. Распространенность инсулинозависимого и инсулинонезависимого сахарного диабета составляет 0,5%, а распространенность диабета беременных составляет 1-3%. Перинатальная смертность при беременностях, осложненных сахарным диабетом (все формы), составляет 3-5%, а при беременностях, не осложненных сахарным диабетом – 1-2%.

III. Обмен веществ и состояние эндокринной системы при нормальной беременности. Энергетические потребности плаценты и плода обеспечиваются главным образом за счет глюкозы, которая поступает в фетоплацентарную систему из организма матери. Беременность сопровождается существенными сдвигами в метаболизме глюкозы и прочих источников энергии, а также изменениями секреции инсулина и других гормонов, участвующих в регуляции обмена веществ.

А. Уровень глюкозы в плазме натощак снижается по мере увеличения срока беременности. Причины:

1. Усиление поглощения глюкозы плацентой.

2. Торможение глюконеогенеза из-за падения уровня аминокислот в крови.

Б. На поздних стадиях беременности под действием **плацентарного лактогена** усиливается липолиз, что приводит к повышению уровня глицерина и свободных жирных кислот в плазме. Из-за этого **усиливается кетогенез**. Другая причина усиления кетогенеза – действие плацентарных гормонов на гепатоциты матери. Кетоновые тела (бета-оксимасляная и ацетоуксусная кислоты) свободно проходят через плаценту и используются печенью и мозгом плода как источники энергии.

В. В первой половине беременности из-за снижения уровня глюкозы натощак чувствительность тканей материнского организма к инсулину повышается. Во второй половине беременности значительно возрастает уровень плацентарных гормонов, которые подавляют утилизацию глюкозы тканями матери (что обеспечивает поступление достаточного количества глюкозы в фетоплацентарную си-

стему). Поэтому у **беременных уровень глюкозы в крови после приема пищи выше, чем у небеременных.**

Г. Постоянная легкая гипергликемия приводит к физиологической гиперинсулинемии. Во второй половине беременности возникает **физиологическая инсулинорезистентность**, обусловленная плацентарными гормонами – прогестероном, эстрогенами, пролактином и плацентарным лактогеном. Инсулинорезистентность также способствует гиперинсулинемии.

Д. Гипергликемия тормозит секрецию глюкагона. В результате значительная часть глюкозы превращается в триглицериды (механизм запасания жира).

Е. Материнский инсулин не проникает через плаценту. К 10-12-й неделе беременности в поджелудочной железе плода появляются дифференцированные бета-клетки, способные секретировать инсулин. Легкая гипергликемия у матери вызывает повышение уровня глюкозы в крови плода, что и стимулирует секрецию инсулина.

IV. Опасность сахарного диабета для беременной

А. Беременность утяжеляет течение сахарного диабета (особенно инсулинозависимого) и способствует раннему развитию осложнений – ретинопатии, нефропатии и нейропатии.

Б. Поскольку уровень кетоновых тел в плазме натошак значительно возрастает даже в отсутствие выраженной гипергликемии, при любой форме сахарного диабета повышен риск диабетического кетоацидоза.

В. При лабильном течении инсулинозависимого сахарного диабета у беременной вероятны тяжелые приступы гипогликемии. Кроме того, гипогликемия может быть осложнением интенсивной инсулинотерапии.

Г. У беременных с сахарным диабетом и ИБС смертность достигает 50%.

Д. Любые тяжелые макро- и микроангиопатические осложнения сахарного диабета считаются противопоказанием к беременности.

V. Опасность сахарного диабета у беременной для плода

А. **Пороки развития** – самое частое осложнение беременности и самая частая причина перинатальной смертности. Обычно поражаются ЦНС, сердце, скелет, ЖКТ и мочевые пути. Риск пороков развития особенно велик при гипергликемии у матери в первые недели беременности. Поэтому перед зачатием необходимо нормализовать уровень глюкозы в крови.

Б. Выраженная гипергликемия на ранних сроках беременности может быть причиной **самопроизвольного аборта.**

В. На более поздних стадиях беременности нередко развивается **многоводие**, которое может вызвать **преждевременные роды.**

Г. Гипергликемия у матери и плода в III триместре беременности может быть причиной **гипоксии или внутриутробной гибели плода.** Если в III триместре уровень глюкозы в крови беременной натошак $> 8,3$ ммоль/л, необходимо непрерывно следить за состоянием плода, чтобы предотвратить его гибель.

Д. Гипергликемия у плода в III триместре приводит к **макросомии.** Причины:

1. Усиливается секреция инсулина, который является фактором роста.
2. Усиливается отложение подкожного жира.

3. Увеличивается печень.

Макросомия затрудняет прохождение плода по родовым путям, поэтому часто возникает родовая травма плода и матери и даже гибель плода. Нередко приходится прибегать к кесареву сечению.

Е. Внутриутробная задержка развития наблюдается редко и может быть обусловлена микроангиопатией у беременных с сахарным диабетом либо хронической гипогликемией при передозировке инсулина.

Ж. Нарушения у новорожденных: болезнь гиалиновых мембран, гипогликемия, гипербилирубинемия, гипокальциемия и гипотрофия (ребенок плохо сосет грудь).

VI. Принципы ведения беременных с сахарным диабетом

А. Если лечение правильное и беременная выполняет все указания врача, **вероятность рождения здорового ребенка составляет 97-98%.**

Б. Если больная сахарным диабетом хочет иметь ребенка, ее предупреждают о возможных опасностях. Если больная твердо решила забеременеть, нужно оценить и при необходимости нормализовать уровень глюкозы в крови. Больные инсулинонезависимым сахарным диабетом должны прекратить прием пероральных сахаропонижающих средств.

В. После установления беременности все больные сахарным диабетом должны быть госпитализированы. Цели госпитализации:

1. Оценка и нормализация уровня глюкозы в крови; коррекция диетотерапии или инсулинотерапии.

2. Выявление и устранение сопутствующих инфекций и осложнений (нефропатии, ретинопатии).

Г. Диагностика сахарного диабета у беременных. Диабет беременных обычно возникает в начале III триместра, но может выявляться и раньше. Американская диабетическая ассоциация рекомендует обследовать всех беременных между 24-й и 28-й неделями. При подозрении на скрытый сахарный диабет, а также у женщин с высоким риском сахарного диабета обследование проводят сразу после установления беременности. Показанием для обследования служит также уровень глюкозы в плазме натощак 5,83 ммоль/л (в капиллярной крови 5 ммоль/л). Обследование проводят в два этапа. На первом этапе выявляют нарушение толерантности к глюкозе с помощью часового перорального теста на толерантность к глюкозе; на втором этапе подтверждают диагноз с помощью трехчасового теста.

1. Часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе с 50 г глюкозы

а) Методика. Пробу проводят в любое время (необязательно натощак). Беременная должна принять 50 г глюкозы внутрь в виде раствора. Через 1 ч берут кровь из вены и определяют уровень глюкозы в плазме.

б) Оценка результата

1) Уровень глюкозы < 7,8 ммоль/л: нарушения толерантности к глюкозе нет; при наличии факторов риска сахарного диабета повторить тест через 4 нед; в отсутствие факторов риска дальнейшее обследование не нужно.

2) Уровень глюкозы 7,8-10,6 ммоль/л: показан трехчасовой тест.

3) Уровень глюкозы $> 10,6$ ммоль/л: предварительный диагноз – диабет беременных; показан трехчасовой тест.

2. Трехчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе со 100 г глюкозы

а) Методика. Последний прием пищи за 12 ч до обследования. Утром натощак беременная должна принять 100 г глюкозы внутрь (в виде раствора). Через 1, 2 и 3 ч берут кровь из вены и определяют уровень глюкозы в плазме.

б) Оценка результата. Если в любых двух пробах концентрация глюкозы превышает норму, диагноз диабета беременных не вызывает сомнений.

Д. Принципы лечения

1. При инсулинонезависимом сахарном диабете отменяют пероральные сахаропонижающие препараты (производные сульфаниламидов). Предпочтительный способ лечения – диетотерапия. Если она неэффективна, назначают инсулин.

2. При инсулинозависимом сахарном диабете продолжают лечение инсулином. При коррекции режима лечения ориентируются на уровень глюкозы в крови.

3. При диабете беременных начинают с диетотерапии. Если уровень глюкозы в плазме натощак $> 6,7$ ммоль/л, назначают инсулин.

VII. Диетотерапия. Диета – краеугольный камень успешного лечения сахарного диабета беременных.

А. Калорийность и состав диеты должны быть рассчитаны так, чтобы у беременной не было ни потери, ни чрезмерной прибавки веса (чрезмерной считается прибавка > 1 кг в месяц в I триместре и > 2 кг в месяц во II и в III триместрах). Исходная калорийность диеты должна составлять 30-35 ккал/кг идеального веса. Мы рекомендуем диету, содержащую 45-50% углеводов, 20-30% белка и 15-20% жиров. Из диеты должны быть исключены продукты, содержащие большое количество моносахаридов (кондитерские изделия). Суточное потребление белка должно составлять 75-100 г. Желательно, чтобы пища включала клетчатку.

Б. Борьба с гипогликемией

1. Чтобы предупредить гипогликемию натощак и в ночные часы, нужно принимать пищу 6 раз в сутки (завтрак, второй завтрак, обед, полдник, ужин, закуска перед сном).

2. Гипогликемия сменяется рикошетной гипергликемией. Прием слишком большого количества углеводов при появлении предвестников гипогликемии может усилить рикошетную гипергликемию. Поэтому при первых признаках гипогликемии достаточно выпить стакан молока (230 мл) и измерить уровень глюкозы в крови. Если уровень глюкозы $< 3,3$ ммоль/л, нужно принять 10 г глюкозы. Можно также выпить 100 мл апельсинового сока и съесть несколько крекеров либо выпить 350 мл молока.

3. На случай тяжелой гипогликемии больные должны иметь при себе глюкагон. Родственники больной должны уметь вводить глюкагон п/к.

В. Необходимы регулярные консультации диетолога. Чтобы эти консультации действительно были полезными, больная должна записывать результаты определения глюкозы в крови и сведения о потреблении пищи в дневник.

VIII. Инсулинотерапия. На разных сроках беременности нужно поддерживать разные уровни глюкозы в крови натощак.

А. В нашей клинике принято поддерживать уровень глюкозы в плазме натощак в пределах 3,3-5,6 ммоль/л, а после еды – в пределах 5,6-7,2 ммоль/л. По нашим наблюдениям, эти уровни глюкозы обеспечивают нормальное развитие плода. Обязательное условие успешного ведения беременности – ежедневный самостоятельный контроль уровня глюкозы в капиллярной крови с помощью тест-полосок или глюкометра. Чтобы оценить эффективность лечения за 1-2 мес., определяют гликозилированный гемоглобин А. Поскольку обмен веществ во время беременности неустойчив, требуется частая коррекция режима инсулинотерапии. Поэтому уровень глюкозы в крови нужно определять несколько раз в сутки. При коррекции доз инсулина ориентируются на уровни глюкозы в крови натощак. Кроме того, необходимо следить за уровнем глюкозы в крови после приема пищи: это позволяет предупредить макросомию плода.

Б. Беременным с инсулинозависимым сахарным диабетом требуется не менее двух инъекций инсулина в сутки для предотвращения гипергликемии натощак и после приема пищи. Перед завтраком и перед ужином вводят инсулин короткого действия и инсулин средней длительности действия (либо используют комбинированные препараты инсулина). 2/3 общей суточной дозы вводят перед завтраком; 1/3 – перед. Чтобы предотвратить ночную гипогликемию и рассветную гипергликемию, вечернюю дозу инсулина средней длительности действия лучше вводить не перед ужином, а перед сном.

В. Некоторые беременные с инсулинозависимым сахарным диабетом нуждаются в более интенсивном лечении. В таких случаях используют режимы многократных инъекций (3-5 инъекций в сутки) либо носимые дозаторы инсулина.

IX. Профилактика осложнений беременности

А. Профилактика пороков развития

1. При сахарном диабете у беременных риск пороков развития у новорожденных составляет 6-12%, тогда как при неосложненных беременностях он не превышает 3%. За последние годы перинатальная смертность от болезни гиалиновых мембран значительно снизилась, и потому пороки развития вышли на первое место среди причин перинатальной смертности при беременностях, осложненных сахарным диабетом.

2. Эпидемиологические исследования показали, что риск пороков развития существенно возрастает, если на ранних стадиях беременности повышено содержание гликозилированного гемоглобина А. Следовательно, риск пороков развития прямо пропорционален степени гипергликемии. Любые мероприятия, направленные на предупреждение пороков развития, должны проводиться на самых ранних сроках беременности (начиная с 5-8 нед после последней менструации). Практически это означает, что **уровень глюкозы в крови должен быть нормализован до зачатия** (желаемый уровень глюкозы в крови натощак < 7,8 ммоль/л).

3. Всех женщин детородного возраста, больных инсулинозависимым или инсулинонезависимым сахарным диабетом, нужно предупредить о возможных осложнениях беременности и рекомендовать подходящие способы контрацепции.

4. На 16-18-й неделе беременности определяют альфа-фетопротеин в сыворотке матери; на 20-й неделе проводят УЗИ плода для выявления дефектов нервной трубки и других анатомических дефектов; на 22-й неделе проводят ЭхоКГ плода (по крайней мере, в тех случаях, когда на ранних сроках беременности был повышен уровень гликозилированного гемоглобина А).

5. УЗИ полезно не только для выявления анатомических аномалий. Оно позволяет точно установить срок беременности и оценивать рост плода (путем повторных УЗИ с интервалом 6-10 нед).

Б. Профилактика макросомии. Гипергликемия натощак (уровень глюкозы в крови $> 7,2$ ммоль/л) приводит к макросомии. Механизм: гипергликемия у плода гиперинсулинемия у плода ускоренный рост и отложение жира. Предотвращение гипергликемии у матери на протяжении всей беременности снижает риск макросомии. Макросомия может быть обусловлена и другими причинами, например избыточной калорийностью диеты или избыточной продукцией СТГ и факторов роста у плода.

В. Если у беременной имеются макро- или микроангиопатические осложнения сахарного диабета, может наблюдаться **внутриутробная задержка развития**. Она объясняется недостаточной перфузией фетоплацентарной системы. Внутриутробная задержка развития диагностируется с помощью УЗИ. При этом нередко выявляется маловодие.

Х. Перинатальный период

А. С 26-й недели беременности внимательно наблюдают за плодом, чтобы снизить риск мертворождения.

Б. Плановая госпитализация обычно производится на 32-34-й неделе (по показаниям – раньше). До госпитализации беременная должна регистрировать движения плода в дневнике. В стационаре периодически измеряют ЧСС плода (нестрессовая проба или проба с окситоцином), определяют мышечный тонус и двигательную активность плода и объем околоплодных вод с помощью УЗИ. При высоком риске перинатальных осложнений (не поддающаяся лечению гипергликемия у беременной после 36-й недели; тяжелые сосудистые нарушения) такие исследования проводят ежедневно. Если уровень глюкозы в крови беременной находится в желаемых пределах, исследования проводят 1 раз в неделю.

В. Если нет осложнений, надо стараться, чтобы роды произошли на 38-й неделе или позже; это снижает заболеваемость новорожденных, связанную с преждевременными родами. Если на протяжении III триместра сохранялась значительная гипергликемия, то незадолго до родов нужно оценить **зрелость легких плода**. Для этого определяют отношение лецитин/сфингомиелин или содержание фосфатидилглицерина в околоплодных водах. Если отношение лецитин/сфингомиелин $> 3,5$ или если выявляется фосфатидилглицерин, то риск болезни гиалиновых мембран у новорожденного невелик.

Г. Способ родоразрешения выбирают, исходя в первую очередь из акушерских показаний. Если клинические признаки и данные УЗИ свидетельствуют о крупных размерах плода (> 4200 г), показано кесарево сечение. В других случаях проводят родовозбуждение под непрерывным контролем ЧСС. Во время родов уровень глюкозы в крови должен быть в пределах 4,4—5,6 ммоль/л. Чтобы под-

держивать этот уровень глюкозы, проводят в/в инфузию 5% глюкозы и инсулина короткого действия. Скорость инфузии глюкозы – 7,5-10 г/ч; скорость инфузии инсулина – 0,5-2 ед/ч. Надо помнить, что **во время родов чувствительность к инсулину резко повышается**. Поэтому в раннем послеродовом периоде нельзя вводить большие дозы инсулина. Причины повышения чувствительности к инсулину не выяснены.

Д. Если количество молока достаточное, то лучше вскармливать ребенка грудью. Внезапное прекращение грудного вскармливания может временно повысить чувствительность к инсулину.

XI. Контрацепция. Большинство женщин, больных сахарным диабетом, используют барьерные методы контрацепции. Исследования последних лет показали, что внутриматочные и пероральные контрацептивы не менее эффективны и безопасны для больных сахарным диабетом. Установлено, что низкодозовые пероральные контрацептивы не оказывают вредного влияния на обмен углеводов и липидов, по крайней мере, у некурящих женщин моложе 35 лет.

Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012.
2. Аметов А.С. Современные подходы к лечению сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Проблемы эндокринологии. №3. -2012.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний; руководство. М.: Медицина, 2002.
4. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика. М., 2002.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000.
7. Соловьева А.Д. Гипоталамический синдром: Вегетативные расстройства. М.: МИА. 2000.
8. Серия «Руководство для врачей» под общей ред. С.И. Рябова. 2011. С-П.
9. Шестакова М.В. Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета типа 2. // Врач – 2012, №8.
11. Шестакова М.В. Обучение больных сахарного диабета 2 типа ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологии. М.: Перспектива, 2007.
12. Landon MB, Gabbe SG. Fetal surveillance in the pregnancy complicated by diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 34:535, 1991.
13. Reece EA, et al. Does intensive glycemic control in diabetic pregnancies result in normalization of other metabolic fuels? Am J Obstet Gynecol 165:126, 1991.
14. Steel JM, et al. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? BMJ 301:1070, 1990.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

I. Эпидемиологическая и социально-экономическая ситуация

А. Поскольку во многих странах отсутствуют диабетологические регистры, точно оценить распространенность сахарного диабета сегодня невозможно. По разным данным, общее число больных всеми формами сахарного диабета на Земле составляет от 70 до 120 миллионов (1,5-2,5% населения). На долю инсулинонезависимого сахарного диабета приходится 85-95% всех случаев сахарного диабета. Среди взрослого населения Европы и Северной Америки распространенность инсулинонезависимого сахарного диабета составляет 2-5%, а в некоторых штатах США достигает 10%. Заболеваемость инсулинозависимым сахарным диабетом наиболее высока в развитых странах и колеблется от 10:100 000 (в Австрии, Великобритании, Франции) до 30:100 000 человек в год (в Финляндии и на острове Сардиния в Италии).

Б. Инсулинозависимый сахарный диабет занимает третье место среди тяжелых хронических заболеваний у детей, уступая только бронхиальной астме и детскому церебральному параличу.

В. Распространенность сахарного диабета в ближайшие десятилетия будет расти. Основные причины:

1. Своевременная диагностика и интенсивная терапия снижают смертность больных инсулинозависимым сахарным диабетом от диабетического кетоацидоза, а больных инсулинонезависимым сахарным диабетом – от гиперосмолярной комы.

2. Хорошо подобранные схемы инсулинотерапии и регулярный самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови снижают смертность больных инсулинозависимым сахарным диабетом от гипогликемической комы.

3. Обучение больных и жесткий контроль уровня глюкозы в крови позволяют отсрочить хронические осложнения сахарного диабета.

4. Инвалидизация больных инсулинозависимым сахарным диабетом в молодом возрасте снижается, а их социально-трудовая адаптация улучшается. Многие молодые больные создают семьи и имеют детей. У детей больных риск инсулинозависимого сахарного диабета гораздо выше, чем среди населения.

5. Заболеваемость инсулинонезависимым сахарным диабетом повышается по мере урбанизации.

Г. По оценке Международного института диабета (Австралия), к 2010 г. на Земле будет около 220 млн. больных сахарным диабетом.

Д. Ежегодные затраты на лечение сахарного диабета огромны. Например, в США они достигают 100 млрд. долларов. Поэтому в развитых странах выделяются значительные средства на разработку новых методов ранней диагностики, профилактики и лечения инсулинозависимого и инсулинонезависимого сахарного диабета и на фундаментальные исследования их этиологии и патогенеза.

II. Первичная профилактика инсулинозависимого сахарного диабета

А. Определение. Под этим названием объединяют все диагностические и лечебные мероприятия, проводимые до клинического проявления болезни.

Б. Цели

1. Предупредить развитие аутоиммунной реакции против бета-клеток у лиц с высоким генетическим риском инсулинозависимого сахарного диабета.

2. Замедлить или заблокировать уже начавшуюся аутоиммунную реакцию и тем самым как можно дольше отсрочить клиническое проявление инсулинозависимого сахарного диабета и развитие хронических осложнений.

В. Принципы. Первичную профилактику проводят как среди населения, так и в группах риска. Основные этапы профилактики:

1. Выявление лиц с генетическим риском инсулинозависимого сахарного диабета. Для этого определяют **молекулярно-генетические маркеры**, чаще всего – определенные комбинации аллелей HLA-DQA1/DQB1. Кроме того, в группу высокого генетического риска попадают ближайшие родственники больных инсулинозависимым сахарным диабетом.

2. Выявление лиц в доклиническом периоде инсулинозависимого сахарного диабета путем определения **иммунологических маркеров** разрушения бета-клеток и гормонально-метаболических маркеров дисфункции бета-клеток.

3. Профилактическое лечение лиц в доклиническом периоде.

Г. Иммунологические маркеры доклинического периода. Самые ранние стадии доклинического периода характеризуются появлением клонов аутореактивных Т-лимфоцитов, вызывающих разрушение бета-клеток. Несколько позже появляются плазматические клетки, секретирующие аутоантитела к различным антигенам бета-клеток. Определение аутоантител – самый простой и дешевый способ выявления латентного инсулинозависимого сахарного диабета и прогнозирования его течения.

1. **Аутоантитела к островковым клеткам.** Впервые эти аутоантитела были выявлены в 1974 г. G. Bottazzo и сотрудниками в сыворотке больного с аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II, не страдающего инсулинозависимым сахарным диабетом. Несколько позже аутоантитела к островковым клеткам обнаружили в сыворотке больных с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом. Аутоантитела к островковым клеткам – это совокупность антител (главным образом – IgG) к различным цитоплазматическим антигенам островковых клеток. Эти аутоантитела появляются в сыворотке за 5-12 лет до клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета; их титр увеличивается на поздней стадии доклинического периода.

2. **Другие типы аутоантител.** На протяжении последних 20 лет были открыты аутоантитела к целому ряду антигенов, специфичных **только для бета-клеток**, в частности – аутоантитела к инсулину, к изоформам глутаматдекарбоксилазы с молекулярной массой 65 000 и 67 000 и к фосфотирозинфосфатазе.

3. Исследования распространенности аутоантител у больных инсулинозависимым сахарным диабетом и у лиц в доклиническом периоде болезни позволили определить прогностическую ценность разных типов аутоантител и их комбинаций. Например, в Детском диабетологическом центре Барбары Дэвис (Денвер, Колорадо) изучили распространенность аутоантител к островковым клеткам, к инсулину, к изоформе глутаматдекарбоксилазы с молекулярной массой 65 000 и к фосфотирозинфосфатазе у ближайших родственников больных инсулинозависимым сахарным диабетом и рассчитали риск клинического проявления болезни на протяжении 5 лет. Установили, что риск составляет 0%, если нет никаких аутоан-

тител; 20%, если присутствуют аутоантитела только одного типа; 44%, если присутствуют два любых типа аутоантител; 100%, если присутствуют три любых типа аутоантител.

4. Аутоантитела к островковым клеткам пока остаются единственным стандартизованным иммунологическим маркером доклинического периода инсулинозависимого сахарного диабета. Эти аутоантитела определяют только в специализированных лабораториях непрямым иммунофлюоресцентным методом. В последнее время появляются готовые диагностические наборы для определения аутоантител к инсулину и к глутаматдекарбоксилазе методами РИА или ИФА. Однако чувствительность и специфичность этих методов сильно зависят от свойств антигена, входящего в состав набора.

Д. Гормонально-метаболические маркеры дисфункции бета-клеток. В позднем доклиническом периоде популяция бета-клеток уменьшается на 50-75% по сравнению с нормой. Оставшиеся бета-клетки поддерживают базальный уровень инсулина, но их секреторная реакция на глюкозу снижается. Поскольку определение уровня инсулина или С-пептида в сыворотке натошак малоинформативно, для выявления дисфункции бета-клеток используют в/в тест на толерантность к глюкозе. Через 1 и 3 мин после в/в инфузии глюкозы определяют уровень инсулина или С-пептида в сыворотке. Снижение стимулированной секреции инсулина указывает на дисфункцию бета-клеток.

Е. Способы первичной профилактики инсулинозависимого сахарного диабета

1. Исключение диабетогенных факторов внешней среды

а) Предупреждают внутриутробные вирусные инфекции (например, краснуху).

б) Предупреждают вирусные инфекции у детей и подростков (корь, краснуху, эпидемический паротит, ветряную оспу).

в) Из рациона грудных детей исключают питательные смеси, содержащие белки коровьего молока или глиадин (белок ячменя). Показано, что эти белки могут индуцировать аутоиммунную реакцию против бета-клеток у детей с генетической предрасположенностью к инсулинозависимому сахарному диабету. Исключают продукты с нитрозосодержащими консервантами и красителями.

2. Индукция толерантности к антигенам бета-клеток. Предполагают, что фрагменты антигенов бета-клеток, вводимые в организм в малых дозах, индуцируют толерантность к полным (нативным) антигенам. В опытах на животных с генетически детерминированным инсулинозависимым сахарным диабетом показали, что прием внутрь фрагментов глутаматдекарбоксилазы и инсулина предупреждает клиническое проявление болезни. В настоящее время для профилактики инсулинозависимого сахарного диабета у людей используют инсулин внутрь. Малые дозы инсулина короткого действия назначают лицам на ранней стадии доклинического периода.

3. Защита бета-клеток от аутоиммунной реакции. Чаще всего используют никотинамид. Этот препарат подавляет образование свободных радикалов кислорода в бета-клетках и продукцию интерлейкина-1 макрофагами. Кроме того, никотинамид стимулирует образование НАД и тем самым усиливает энергетический обмен в бета-клетках.

4. Функциональная разгрузка бета-клеток. При снижении секреторной активности бета-клеток на их поверхности появляется меньше антигенов, распознаваемых иммунной системой как аллоантигены. Для снижения секреторной активности бета-клеток лицам в позднем доклиническом периоде инсулинозависимого сахарного диабета назначают малые дозы инсулина длительного действия п/к.

Ж. Оценка эффективности профилактики. Главный показатель – нормальные результаты перорального теста на толерантность к глюкозе и отсутствие клинических проявлений инсулинозависимого сахарного диабета в течение определенного срока (не менее 3 лет) после начала профилактики. Другие показатели – снижение титра или исчезновение аутоантител, нормализация в/в теста на толерантность к глюкозе.

3. Программы первичной профилактики инсулинозависимого сахарного диабета. Такие программы в настоящее время проводятся в США, Канаде, Австралии, странах Западной Европы и в России. Приведем два примера:

1. Программа прогнозирования и профилактики инсулинозависимого сахарного диабета в США (Diabetes Prognosis and Prevention Trial Type 1) – самая масштабная из всех программ. Она охватывает все штаты США и некоторые провинции Канады. Цель программы – генетическое, иммунологическое и гормональное обследование ближайших родственников больных инсулинозависимым сахарным диабетом (анализ полиморфизма аллелей HLA-DQA1/DQB1; выявление аутоантител к островковым клеткам и аутоантител к инсулину; проведение в/в теста на толерантность к глюкозе) и профилактика инсулинозависимого сахарного диабета путем приема инсулина короткого действия внутрь либо путем п/к инъекций малых доз инсулина средней длительности действия.

2. Европейская программа профилактики инсулинозависимого сахарного диабета с помощью никотинамида (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial). Цель программы – иммунологическое и гормональное обследование ближайших родственников больных инсулинозависимым сахарным диабетом (выявление аутоантител к островковым клеткам; проведение в/в теста на толерантность к глюкозе) и профилактика инсулинозависимого сахарного диабета с помощью никотинамида.

И. Цель всех современных программ первичной профилактики инсулинозависимого сахарного диабета заключается в выявлении и лечении лиц **на поздней стадии доклинического периода болезни.** Очевидно, что при таком подходе в большинстве случаев можно лишь отсрочить, но не предупредить клиническое проявление болезни. Идентификация надежных генетических маркеров риска инсулинозависимого сахарного диабета и разработка методов индукции толерантности к антигенам бета-клеток позволят начинать профилактику **до начала доклинического периода болезни.** По-видимому, в ближайшем будущем в развитых странах будет внедрено массовое обследование новорожденных с целью выявления генетических маркеров риска инсулинозависимого сахарного диабета. Уже сегодня у всех новорожденных в Финляндии и на острове Сардиния в Италии (районы с наибольшей распространенностью инсулинозависимого сахарного диабета) исследуют аллели HLA-DQA1/DQB1.

III. Перспективные методы лечения инсулинозависимого сахарного диабета

A. Трансплантация островков поджелудочной железы или изолированных бета-клеток

1. Аллотрансплантацию островков используют одновременно с трансплантацией почки у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с терминальной почечной недостаточностью. Островки выделяют из поджелудочной железы типированных по HLA доноров с помощью коллагеназы и очищают от примеси экзокринных клеток путем центрифугирования в градиенте плотности перколла или фиколла. Чтобы предупредить реакцию отторжения, применяют иммунодепрессанты, а островки имплантируют в паренхиму печени через катетер, установленный в пупочную вену. Аллотрансплантация 100 000-300 000 островков позволяет надолго, а в некоторых случаях навсегда отменить инсулин. Главные недостатки этого способа лечения:

а) Ограниченное количество донорского материала.

б) Высокая стоимость (около 15 000 долларов).

2. Аутотрансплантацию островков применяют для предупреждения инсулинозависимого сахарного диабета после панкреатэктомии.

3. Алло- и ксенотрансплантацию применяют как вспомогательный метод лечения инсулинозависимого сахарного диабета. Для аллотрансплантации обычно используют микрофрагменты ткани поджелудочной железы плодов человека (абортный материал), а для ксенотрансплантации – островки, микрофрагменты либо изолированные бета-клетки новорожденных поросят. Как правило, перед трансплантацией донорский материал культивируют *in vitro*. При культивировании самоперевариваются экзокринные клетки и снижается иммуногенность островковых клеток. Алло- и ксеногенные островки, микрофрагменты или бета-клетки имплантируют в мышцы, в пульпу селезенки либо в паренхиму печени. У 5-15% больных после операции временно исчезает или значительно снижается потребность в инсулине. К сожалению, максимальная длительность этого эффекта трансплантации не превышает 14 мес.

4. Главный результат трансплантации – торможение развития хронических осложнений инсулинозависимого сахарного диабета. У некоторых реципиентов отмечается обратное развитие ретинопатии и нейропатии.

5. Условия эффективности трансплантационного лечения инсулинозависимого сахарного диабета:

а) Правильное определение показаний для трансплантации.

б) Высокое качество имплантируемого материала (отсутствие экзокринных клеток и обломков клеток, низкая иммуногенность).

в) Достаточное количество материала.

г) Разумное ведение больного после трансплантации (например, чтобы снизить нагрузку на пересаженные клетки, не рекомендуется полностью отменять инсулин).

6. Разрабатываются способы имплантации алло- и ксеногенных островков или бета-клеток в капсулах из материалов с избирательной проницаемостью. Мембраны таких капсул должны защищать островки или бета-клетки от иммунной системы реципиента и пропускать питательные вещества и инсулин.

Б. С-пептид. Ранее считали, что С-пептид является побочным продуктом процессинга инсулина и не играет никакой физиологической роли. Недавно J. Wahren и сотрудники показали, что в/в инфузия С-пептида в физиологических дозах в течение 1-3 ч нормализует скорость клубочковой фильтрации и повышает утилизацию глюкозы в мышцах у больных инсулинозависимым сахарным диабетом. Ежедневные в/м инъекции С-пептида в течение 3-4 мес. стабилизируют течение инсулинозависимого сахарного диабета, улучшают функцию почек и вызывают обратное развитие диабетической нейропатии. Механизмы терапевтического эффекта С-пептида пока не выяснены, хотя установлено, что он стимулирует Na^+, K^+ -АТФазу в почечных канальцах. Не исключено, что в ближайшем будущем для лечения инсулинозависимого сахарного диабета будут применять инсулин в сочетании с С-пептидом.

В. Генная и клеточная инженерия

1. Существуют линии инсулинсекретирующих перевиваемых клеток животных. Эти клеточные линии выделены из инсулином или получены путем вирусной трансформации островковых клеток *in vitro*. Однако секреция инсулина в таких клетках, как правило, не зависит от концентрации глюкозы. Путем переноса генов, контролирующей экспрессию гена инсулина, недавно были созданы перевиваемые клетки грызунов с регулируемой секрецией инсулина. Вероятно, в скором времени будут созданы такие же человеческие клетки. Эти клетки можно будет использовать для трансплантации больным инсулинозависимым сахарным диабетом при условии, что удастся предупредить реакцию отторжения.

2. Пытаются вводить гены, контролирующие экспрессию гена инсулина и внутриклеточный процессинг инсулина, в гепатоциты и другие клетки энто- или эктодермального происхождения. Первые успешные эксперименты были проделаны на мышцах NOD. Предполагают, что для лечения инсулинозависимого сахарного диабета у человека могут быть использованы клетки эпидермиса. Возможная схема лечения: выделение клеток базального слоя эпидермиса; культивирование клеток *in vitro* и введение в них нужных генов; отбор и аутооттрансплантация клеток, способных к регулируемой секреции инсулина.

IV. Современные представления об этиологии и патогенезе полигенных форм инсулинонезависимого сахарного диабета

А. Инсулинонезависимый сахарный диабет как компонент синдрома множественных метаболических нарушений. В последнее время инсулинорезистентность рассматривают как общий синдром, включающий целый ряд метаболических нарушений – нарушение толерантности к глюкозе (инсулинонезависимый сахарный диабет), ожирение, артериальную гипертензию, дислипотемию и атеросклероз. Центральную роль в патогенезе всех этих нарушений приписывают гиперинсулинемии, которая является компенсаторным следствием инсулинорезистентности.

1. Ожирение наблюдается у 85% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. Кроме того, ожирение само по себе приводит к инсулинорезистентности.

2. Артериальная гипертензия у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом встречается в 1,5 раза чаще, чем среди населения.

3. Главные проявления **дислиппротеидемии** при инсулинонезависимом сахарном диабете – это повышение уровня триглицеридов из-за избыточной продукции ЛПОНП в печени (под влиянием гиперинсулинемии) и снижение уровня холестерина ЛПВП и активности липопротеидлипазы. Последствия этих нарушений:

а) Повышение уровня атерогенных ЛПОНП и остатков хиломикронов.

б) Снижение уровня низкоатерогенных ЛПНП (с нормальной плавучей плотностью) и повышение уровня высокоатерогенных мелких ЛПНП.

в) Снижение уровня богатых белком ЛПВП.

4. Гиперинсулинемия не только приводит к артериальной гипертонии и дислиппротеидемии, но и усиливает **атерогенез**. Инсулин – это фактор роста, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток артериол, участвует в образовании коллагена сосудистой стенки и ускоряет образование атеросклеротических бляшек. Инсулин стимулирует также перенос холестерина в гладкомышечные клетки артериол и образование липидов в этих клетках. Инсулин может ускорять атерогенез, действуя на гладкомышечные клетки через рецепторы ИФР.

Б. Схема патогенеза инсулинонезависимого сахарного диабета.

1. Инсулинорезистентность обусловлена генетическими факторами и факторами внешней среды, в частности – переизбытком. Для поддержания нормального уровня глюкозы в крови в условиях инсулинорезистентности требуется усиленная секреция инсулина. Когда секреторная активность бета-клеток становится недостаточной для преодоления инсулинорезистентности, возникают нарушения обмена глюкозы. Вначале они проявляются как нарушение толерантности к глюкозе, а впоследствии – как инсулинонезависимый сахарный диабет. Развитие артериальной гипертонии, повышение уровня триглицеридов и снижение уровня ЛПВП и ускорение атерогенеза также обусловлено компенсаторной гиперинсулинемией.

2. На ранних стадиях инсулинонезависимого сахарного диабета секреция инсулина повышена. Постепенно бета-клетки истощаются, что приводит к усилению гипергликемии. Глюкоза в высоких концентрациях токсична для бета-клеток, поэтому нарушается процессинг инсулина (увеличивается отношение проинсулин/инсулин). Кроме того, выпадает ранняя фаза стимулированной секреции и нарушается импульсная секреция инсулина.

3. Инсулинорезистентность клеток печени приводит к повышению продукции глюкозы (в основном за счет усиления глюконеогенеза). В результате повышается уровень глюкозы в крови натощак.

4. Из-за инсулинорезистентности скелетных мышц повышается уровень глюкозы в крови после приема пищи, поскольку именно утилизация глюкозы в мышцах является главным механизмом удаления глюкозы из крови. Причины инсулинорезистентности скелетных мышц:

а) Подавление транспорта глюкозы.

б) Снижение тирозинкиназной активности рецепторов инсулина.

в) Снижение активности гликогенсинтетазы и пируватдегидрогеназы.

5. Другие факторы патогенеза: снижение кровотока в скелетных мышцах, повышение уровня амилина и кальцитониноподобного пептида в сыворотке, нарушения окисления липидов.

В. Пептиды, участвующие в патогенезе полигенных форм инсулинонезависимого сахарного диабета

1. Амилин. Это пептид из 37 аминокислот, синтезируемый бета-клетками и секретирующийся вместе с инсулином. На ранних стадиях инсулинонезависимого сахарного диабета секреция амилина усиливается (так же как секреция инсулина). Избыток амилина откладывается в островках и нарушает микроциркуляцию, что приводит к дистрофии островков. Кроме того, амилин ингибирует секрецию инсулина по принципу отрицательной обратной связи. Таким образом, амилин участвует в развитии относительного дефицита инсулина при инсулинонезависимом сахарном диабете. С другой стороны, амилин обладает гипогликемизирующим действием (замедляет всасывание углеводов в кишечнике). В настоящее время проводятся многоцентровые исследования эффективности амилина как средства лечения инсулинонезависимого сахарного диабета.

2. Кальцитониноподобный пептид также состоит из 37 аминокислот и по строению близок к амилину. Кальцитониноподобный пептид секретируется окончаниями периферических двигательных нервов. Этот пептид активирует АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах бета-клеток и тем самым подавляет секрецию инсулина. Кроме того, кальцитониноподобный пептид подавляет поглощение глюкозы скелетными мышцами. Причины усиления секреции кальцитониноподобного пептида при инсулинонезависимом сахарном диабете не выяснены. Предполагают, что антагонисты кальцитониноподобного пептида могут быть использованы для лечения.

3. Лептин. Это белок из 167 аминокислот, секретируемый адипоцитами. Лептин – важнейший регулятор энергетического обмена. В норме лептин подавляет секрецию нейропептида Y в гипоталамусе. Нейропептид Y участвует в формировании чувства голода и стимулирует секрецию инсулина. У лиц с ожирением уровень лептина в сыворотке значительно повышен. Избыток лептина приводит к подавлению секреции инсулина и вызывает инсулинорезистентность скелетных мышц и жировой ткани.

Г. Абсолютный дефицит инсулина у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. У 15-20% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом через 5-15 лет после проявления заболевания развивается абсолютный дефицит инсулина и возникает потребность в инсулинотерапии. Предложено несколько объяснений подобной «трансформации» заболевания:

1. У многих больных, нуждающихся в инсулине, выявляются аутоантитела к островковым клеткам или к глутаматдекарбоксилазе с молекулярной массой 65 000. Кроме того, у некоторых носителей аутоантител обнаруживаются аллели HLA-DQA1/DQB1, характерные для больных инсулинозависимым сахарным диабетом. Вероятно, в таких случаях развитие абсолютного дефицита инсулина обусловлено медленным аутоиммунным разрушением бета-клеток.

2. Разрушение бета-клеток может быть следствием хронической гипергликемии при неправильном лечении инсулинонезависимого сахарного диабета.

3. Передозировка производных сульфаниламочевина может приводить к функциональному истощению и гибели бета-клеток.

4. У некоторых больных выявляются мутации генов, контролирующих секрецию инсулина бета-клетками.

V. Моногенные формы инсулинонезависимого сахарного диабета

A. Юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет (MODY). Под этим названием объединяют несколько вариантов инсулинонезависимого сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием. Все они характеризуются умеренной дисфункцией бета-клеток, началом в молодом возрасте (обычно до 25 лет), отсутствием кетонемии и инсулинорезистентности. На долю юношеского инсулинонезависимого сахарного диабета приходится 15-20% всех случаев инсулинонезависимого сахарного диабета.

1. Юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет, варианты 1 и 3 (MODY1 и MODY3). Эти варианты обусловлены мутациями генов HNF-4альфа и HNF-1альфа соответственно. Продукты генов HNF регулируют экспрессию других генов, контролирующих транспорт и обмен глюкозы и секрецию инсулина в бета-клетках. Мутации генов HNF нарушают морфогенез островков поджелудочной железы и приводят к дефектам секреции инсулина. Поэтому у лиц с такими мутациями снижено число бета-клеток и значительно снижена секреторная реакция бета-клеток на глюкозу и аминокислоты. У детей младшего возраста с мутациями генов HNF толерантность к глюкозе обычно не нарушена. Юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет, вариант 1 обычно проявляется между 15 и 25 годами, а юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет, вариант 3 – между 10 и 20 годами. На долю этих вариантов приходится 80-90% всех случаев юношеского инсулинонезависимого сахарного диабета. Признаки вариантов 1 и 3:

а) Базальный уровень инсулина может быть нормальным, но секреция инсулина в ответ на введение глюкозы или аргинина ниже, чем у здоровых людей и у больных полигенным инсулинонезависимым сахарным диабетом.

б) В отличие от полигенного инсулинонезависимого сахарного диабета, нет инсулинорезистентности.

в) В отличие от аутоиммунного инсулинозависимого сахарного диабета, нет аутоантител к островковым клеткам и к глутаматдекарбоксилазе.

г) Ожирения, как правило, нет.

д) Кетонемия и диабетический кетоацидоз встречаются очень редко.

е) Инсулинонезависимый сахарный диабет в семейном анамнезе.

ж) Девушки заболевают чаще, чем юноши.

Риск микроангиопатических осложнений при юношеском инсулинонезависимом сахарном диабете вариантов 1 и 3 такой же, как при инсулинозависимом и полигенном инсулинонезависимом. Например, нарушения зрения отмечаются у 30-40% больных, а тяжелая ретинопатия – у 10-15%, артериальная гипертония и атеросклероз коронарных сосудов встречаются в 2 раза реже, чем при полигенном инсулинонезависимом сахарном диабете. У многих больных юношеским инсулинонезависимым сахарным диабетом вариантов 1 и 3 со временем возникает потребность в инсулине.

2. Предполагают, что крупные мутации генов HNF и других генов, регулирующих морфогенез островков поджелудочной железы и секрецию инсулина в бета-клетках, могут быть причиной **неаутоиммунного инсулинозависимого сахарного диабета.**

3. Юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет, вариант 2 (MODY2) обусловлен мутациями гена гексокиназы. Этот ген контролирует гликолиз в печени и секрецию инсулина в бета-клетках. У больных нарушена секре-

торная реакция бета-клеток на глюкозу, наблюдается умеренная гипергликемия натощак и выраженная гипергликемия после приема пищи. На долю юношеского инсулинонезависимого сахарного диабета, варианта 2 приходится 10-20% всех случаев юношеского инсулинонезависимого сахарного диабета. Юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет, вариант 2 может проявляться в возрасте 5-10 лет. Он развивается только у 50% носителей мутаций гена гексокиназы и протекает легче, чем юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет вариантов 1 или 3. Риск микроангиопатических осложнений при юношеском инсулинонезависимом сахарном диабете варианта 2 невелик. Ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия встречаются редко. Большинство больных не нуждается в медикаментозном лечении.

Б. В редких случаях инсулинонезависимый сахарный диабет может быть обусловлен точечными мутациями митохондриальной ДНК.

VI. Сахарный диабет с митохондриальным наследованием. Известно несколько вариантов сахарного диабета, вызванных точечными мутациями мтДНК. Такие мутации выявляются у 0,1-4% больных сахарным диабетом. Сахарный диабет с митохондриальным наследованием может поражать и женщин, и мужчин, но всегда передается через материнские гаметы (поскольку мтДНК происходит из яйцеклетки). Нередко сахарный диабет с митохондриальным наследованием сочетается с другими врожденными нарушениями: глухотой, неврологическими расстройствами, сердечной и почечной недостаточностью. В зависимости от характера и масштаба мутации сахарный диабет с митохондриальным наследованием может протекать как инсулинозависимый или как инсулинонезависимый сахарный диабет.

А. Сахарный диабет, обусловленный заменой аденина на гуанин в положении 3243. Мутация 3243 обнаруживается примерно у 3,5% больных инсулинозависимым и у 3% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом и приводит к снижению активности цитохром-С-оксидазы в бета-клетках. В результате нарушается секреторная реакция бета-клеток на глюкозу. Заболевание обычно начинается как инсулинонезависимый сахарный диабет, но дефицит инсулина постепенно нарастает. Хроническая гипергликемия вызывает гибель части бета-клеток, и у больных возникает потребность в инсулине. Мутация 3243 обнаруживается у всех больных с синдромом наследственной глухоты и сахарного диабета (*maternally inherited diabetes and deafness; MIDD*) и у многих больных с синдромом MELAS, включающим митохондриальную энцефалопатию, лактацидоз и инсультоподобные эпизоды (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*).

Б. Замена тимина на цитозин в положении 16189 обнаруживается примерно у 11% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. Доказано, что эта мутация вызывает инсулинорезистентность.

В. Замена тимина на цитозин в положении 3264 – это редкая мутация, которая приводит к нарушениям секреции инсулина и к снижению чувствительности тканей к инсулину. Сахарный диабет, вызванный этой мутацией, обычно сопровождается множественными неврологическими нарушениями.

VII. Новые подходы к ведению больных инсулинонезависимым сахарным диабетом

А. Дифференциальная диагностика и планирование лечения

1. Для выявления моногенных форм инсулинонезависимого и форм инсулинонезависимого сахарного диабета с митохондриальным наследованием могут быть использованы методы молекулярной генетики.

2. Для оценки риска абсолютного дефицита инсулина у больных с полигенным инсулинонезависимым сахарным диабетом в последнее время применяют комплексный анализ молекулярно-генетических, иммунологических и гормонально-метаболических маркеров дисфункции бета-клеток. Выявление аллелей HLA-DQ и аутоантител к островковым клеткам или к отдельным антигенам бета-клеток заставляет заподозрить скрытую аутоиммунную реакцию против бета-клеток. Выявление существенных нарушений секреции инсулина (например, с помощью в/в теста на толерантность к глюкозе) дает основание перевести больного с пероральных сахаропонижающих средств на инсулин. Своевременное назначение инсулина позволяет отсрочить или предупредить тяжелые осложнения.

3. Главная задача медикаментозного лечения – снижение инсулинорезистентности и предупреждение гиперинсулинемии.

Б. Пероральные сахаропонижающие средства. До последнего времени в США применяли только производные сульфанилмочевины. Недавно с разрешения FDA начали использовать и другие классы препаратов.

1. Бигуаниды подавляют глюконеогенез в печени и усиливают утилизацию глюкозы мышцами и жировой тканью. В отличие от производных сульфанилмочевины, бигуаниды не вызывают гипогликемии при передозировке, но могут вызвать лактацидоз. Монотерапия бигуанидами показана больным с ожирением. Бигуаниды можно применять и в комбинации с производными сульфанилмочевины. В США разрешен метформин. Обычно его назначают внутрь в дозе 1-2 г/сут за 1-2 приема; максимальная суточная доза – 2,5 г. Длительность действия метформина достигает 24 ч, поэтому его с осторожностью комбинируют с хлорпропамидом и другими длительно действующими производными сульфанилмочевины (опасность гипогликемии). Иногда метформин вызывает тошноту, поэтому его лучше принимать с пищей.

2. Ингибиторы альфа-глюкозидаз. Акарбоза ингибирует кишечные альфа-глюкозидазы, расщепляющие полисахариды. Тем самым, замедляется всасывание глюкозы в кишечнике и снижается гипергликемия после приема пищи. Кроме того, акарбоза нивелирует суточные колебания глюкозы в крови. Вначале назначают по 25 мг 3 раза в сутки непосредственно перед едой (таблетку нужно проглотить вместе с первой порцией пищи). Максимальные дозы: при весе < 60 кг – 150 мг/сут в 3 приема; при весе > 60 кг – 300 мг/сут в 3 приема. Акарбозу можно применять в комбинации с производными сульфанилмочевины. Частые побочные эффекты акарбозы – метеоризм, боль в животе, понос. Основные противопоказания: возраст моложе 18 лет, беременность, лактация, хронические заболевания ЖКТ.

3. Производные тиазолидиндиона. Эти препараты уменьшают инсулинорезистентность и продукцию глюкозы в печени и тем самым предупреждают гиперинсулинемию. Кроме того, при лечении этими препаратами значительно снижается уровень триглицеридов ЛПОНП и повышается уровень ЛПВП. В настоящее время в Австралии, США и Японии проводятся широкомасштабные испытания **троглитазона** (CS-045). В частности, проверяется его пригодность для профилактики инсулинонезависимого сахарного диабета. Поскольку имеются сооб-

щения о гепатотоксичности троглитазона, во время лечения нужно периодически контролировать функцию печени.

В. Носимые дозаторы инсулина. Дозаторы для внутрибрюшинного введения инсулина с датчиком концентрации глюкозы и программным управлением подходят для лечения больных инсулинонезависимым сахарным диабетом ничуть не хуже, чем для лечения больных инсулинозависимым сахарным диабетом. При внутрибрюшинном введении инсулин всасывается в воротную систему печени. Поэтому прежде, чем инсулин поступит в системный кровоток, печень успевает поглотить и разрушить более 50% инсулина. Это позволяет избежать гиперинсулинемии и связанных с ней метаболических нарушений. Кроме того, при внутрибрюшинном введении инсулина продукция глюкозы в печени подавляется сильнее, чем при п/к введении. Наконец, при внутрибрюшинном введении инсулина улучшаются показатели липидного обмена.

Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012.
2. Аметов А.С. Современные подходы к лечению сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Проблемы эндокринологии. №3. -2012.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний; руководство. М.: Медицина, 2002.
4. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика. М., 2002.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000.
7. Соловьева А.Д. Гипоталамический синдром: Вегетативные расстройства. М.: МИА. 2000.
8. Серия «Руководство для врачей» под общей ред. С.И. Рябова. 2011. С-П.
9. Шестакова М.В. Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета типа 2. // Врач – 2012, №8.
10. Шестакова М.В. Обучение больных сахарного диабета 2 типа ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологии. М.: Перспектива, 2007.
11. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. Diabet Med 15:15, 1998.
12. Kawasaki E, et al. Molecular cloning and characterization of the human transmembrane protein tyrosine phosphatase homologue, phogrin, an autoantigen of type 1 diabetes. Biochem Biophys Res Commun 227:440, 1996.
13. Mazze RS. A systems approach to diabetes care. Diabetes Care 17(Suppl 1):5, 1994.
14. Rewers M, et al. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). J Autoimmun 9:405, 1996.
15. Rotig A, et al. Mitochondrial diabetes mellitus. Diabetes Metab 22:291, 1996.

СОДЕРЖАНИЕ

<i>ВВЕДЕНИЕ</i>	3
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ	3
Инсулинозависимый сахарный диабет: этиология, патогенез, клиника	3
ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ	19
ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ, ДИАБЕТИЧЕСКАЯ И ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ КОМА	40
ИНСУЛИНОНЕЗАВИСИМЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ	55
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ, ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ	72
ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА	79

АЧЕХ Тамара Варзамесовна

ДИАБЕТОЛОГИЯ

Учебное пособие

Подписано в печать 16.08.2015 г.
Бумага офсетная. Формат бумаги 60x84¹/₁₆.
Усл. печ. л. 5,75. Заказ 0114. Тираж 100 экз.

Издательство МГТУ
385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 191