

Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
Российской Федерации
Волгоградский государственный медицинский университет
Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Гипертиреоз, гипотиреоз. Сахарный диабет. Надпочечниковая
недостаточность.

Методическое пособие для студентов 3 и 6 курсов,
врачей-интернов и клинических ординаторов

Волгоград-2006

Составители: зав. кафедрой Д.Н.Емельянов, д.м.н. В.В.Скворцов.

Содержание

Гипертиреоз	3
Гипотиреоз	8
Сахарный диабет	17
Надпочечниковая недостаточность	48
Ответы на тесты	59
Ответы на задачи	60
Литература	62
Приложения. Информация для пациента. Таблица хлебных единиц	63
Алгоритмы и схемы	71

Синдром гипертиреоза

Гипертиреоз – симптомокомплекс, обусловленный гиперсекрецией тиреоидных гормонов. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – заболевание, характеризующееся стойким патологическим повышением продукции ТЗ,

Т4 диффузно увеличенной щитовидной железой с последующим нарушением функционального состояния различных органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой и ЦНС.

Этиологические факторы (наследственность, стрессорные и инфекционные воздействия, инсоляция) известны со времен Т.Кохера, ставшего в 1909 г. лауреатом Нобелевской премии за работы по щитовидной железе. В последние 20 лет работы Вольпе и Маккензи позволили сформулировать концепцию ДТЗ как аутоиммунного заболевания, предрасположенность к которому ассоциируется с носительством определенных генов гистосовместимости (HLA B8, HLA DR3). В 15% случаев у родственников больных ДТЗ выявляется то же заболевание, примерно у 50% родственников имеются циркулирующие антитиреоидные антитела. Женщины болеют в 5-10 раз чаще, чем мужчины.

Таким образом, ДТЗ – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, развивающееся при врожденном дефекте иммунологического контроля. Вольпе считает, что основным является дефект Т-лимфоцитов-супрессоров, при этом происходит экспрессия DR-антигенов на поверхности тиреоцита, которые служат своеобразным триггером аутоиммунного процесса. Возможно образование запрещенных клонов Т-лимфоцитов, направленных против собственной щитовидной железы. Эти лимфоциты действуют на железу непосредственно, оказывая цитотоксическое действие, либо опосредованно – через В-лимфоциты, продуцирующие антитела. Уникальной особенностью этих антител является их способность стимулировать функцию щитовидной железы. Данная фракция иммуноглобулинов получила названия LATS, LATS-протектор, TSI – тиреоидстимулирующие антитела. В активной фазе заболевания TSI определяются у 90% больных ДТЗ.

Клинические проявления ДТЗ нередко сочетаются с поражением других органов, в первую очередь с эндокринной офтальмопатией, претибиальной микседемой, тиреоидной артропатией, реже – с сахарным диабетом 1 типа, болезнью Аддисона, аутоиммунными поражениями печени и сосудов, болезнями крови.

Избыток тиреоидных гормонов при ДТЗ обуславливает развитие синдрома гипертиреоза, куда входит миокардиодистрофия («тиреотоксическое сердце»), для которой характерны синусовая тахикардия, мерцательная аритмия, экстрасистолия, высокое пульсовое давление, довольно быстрое, особенное у пожилых, развитие недостаточности кровообращения.

Затем следует поражение центральной и вегетативной нервной системы (хатотичная, непродуктивная деятельность, обусловленная сочетанием повышенной возбудимости на фоне ослабления памяти, снижение способности к концентрации внимания, быстрая истощаемость, головная боль, тремор пальцев вытянутых рук, а также всего тела), некоторые так называемые глазные симптомы (симптом Дальримпля –

расширение глазных щелей с появлением белой полосы между радужной оболочкой и верхним веком, Грефе – образование белой полосы между радужной оболочкой и верхним веком при движении глазного яблока вниз, Кохера – то же при движении яблока вверх, Розенбаха – мелкий тремор вокруг век, Боткина – периодическое мимолетное расширение глазных щелей при фиксации взора), связанные с воздействием тиреоидных гормонов на ВНС. Большая часть этих изменений обусловлена самостоятельным аутоиммунным заболеванием – эндокринной офтальмопатией (ЭОП, орбитопатия Грейвса-Базедова, злокачественный экзофтальм). В крови больных при этом появляются антитела к ретробульбарным фибробластам, синтезирующим гликозаминогликаны, которые повышают гидрофильность ретробульбарной клетчатки, вызывают отек и экзофтальм.

Согласно принятой в России классификации, выделяют 3 степени ЭОП: I – двоение отсутствует, имеется небольшой экзофтальм, припухлость век, ощущение песка в глазах, слезотечение, II – двоение, ограничение отведения глазных яблок, парез взора кверху, III – выраженный экзофтальм при наличии угрожающих зрению симптомов: неполное закрытие глазной щели, изъязвление роговицы, резкое ограничение подвижности глазных яблок, признаки атрофии зрительного нерва.

Нарушение иммунной системы лежит в основе так называемой претибиальной микседемы. Кожа передней поверхности голени становится отечной, уплотненной, пурпурно-красного цвета, бывают эритема и зуд. Частота 2-3%, обычно сочетание с ЭОП. Возможно, аутоиммунный генез присущ и тиреоидной остеопатии с субпериостальными разрастаниями, наиболее часто выявляемой в метакарпальных костях.

Кроме того, избыток Т3 и Т4 обуславливает катаболический синдром (похудание, миопатия, иногда остеопороз), трофические нарушения (ломкость ногтей, онихолизис, выпадение волос), синдром поражения других эндокринных желез (надпочечниковая недостаточность, НТГ, фиброзно-кистозная мастопатия, иногда с галактореей – у женщин, у мужчин – гинекомастия), тиреотоксический гепатит – при тяжелых формах заболевания.

У проживающих в местности с дефицитом иода гипертиреоз протекает с преимущественным выбросом Т3, что клинически проявляется приступами тахикардии или мерцательной аритмии (МА) при нормальном содержании Т4 в крови.

У пожилых больных, как правило, не бывает зоба, железа увеличена незначительно, понижен аппетит, нет типичных изменений со стороны кожи и глаз. У 13% больных бывает эмоциональная лабильность, у 5,2% – выраженная депрессия. В других случаях наблюдается только миопатия или лихорадка, или изолированные кардиальные нарушения.

Диагностика

Диагноз ДТЗ ставят на основании клинических симптомов и данных лабораторного исследования, в первую очередь – определения в крови ТЗ, Т4. Может применяться индекс свободного тироксина, он также увеличен.

Некоторые авторы рекомендуют определение антител к тиреоглобулину, микросомальным фракциям, особенно если речь идет о дифференциальном диагнозе с нетиреоидной патологией.

Для динамического наблюдения за размерами и морфологией щитовидной железы рекомендуется УЗИ, которое, однако, не всегда может заменить сканирование. Сканирование и УЗИ не являются методами диагностики собственно ДТЗ и используются по показаниям. В редких случаях может быть использован тест с тиролиберинном.

При дифференциальной диагностике ЭОП и других поражений орбиты используют КТ и УЗИ орбиты. При этом утолщение ретробульбарной мускулатуры выявляют даже при отсутствии клинических признаков ЭОП.

К числу **заболеваний, сопровождающихся синдромом гипертиреоза**, помимо ДТЗ, относится токсическая аденома (болезнь Пюммера), токсический многоузловой зоб (болезнь-синдром Marine-Lenhart), а также более редкие формы гипертиреоза – искусственный, обусловленный приемом тиреоидных гормонов с целью симуляции или по косметическим соображениям, продукция тиреоидных гормонов эктопированной в яичник ЩЖ (*struma ovarii*), фолликулярный рак ЩЖ, гормонально-активные аденомы гипофиза, подострый тиреоидит, кордарон-индуцированный тиреотоксикоз, гипертиреоз, развивающийся на фоне приема йод-содержащих фармакологических и контрастных веществ, поливитаминов, бензиодарона.

Высокий уровень Т4 обнаружен у находящихся в тяжелом состоянии пожилых больных с выраженной декомпенсацией соматического заболевания.

Дифференциально-диагностическими признаками **токсической аденомы** являются: отсутствие экзофтальма, увеличение одной доли железы при пальпации, УЗИ и сканировании. Особенно показательна проба с в/м введением ТТГ и повторным сканированием (ранее не визуализирующаяся доля поглощает изотоп и четко изображается на сканограмме).

Лечение ДТЗ складывается из использования тиреостатических препаратов, хирургического лечения с предшествующей подготовкой антитиреоидными средствами и лечения радиоактивным йодом.

В большинстве случаев лечение консервативное. В нашей стране больные получают лечение тиреостатическими препаратами (чаще мерказолилом, реже пропицилом). Тиреостатические препараты не только угнетают внутритиреоидный гормоногенез, но и влияют на иммунные показатели (клеточный иммунитет), а пропицил изменяет и

периферическую конверсию Т4, приводя к образованию биологически неактивного «реверсивного» Т3. Средняя доза мерказолила составляет 30-40 мг/сут, при тяжелой форме (поражение сердца, печени) – до 60 мг/сут. Обязателен контроль уровня лейкоцитов один раз в неделю, при развитии лейкопении препарат временно отменяют (на 2-3 дня). Кроме того, при тяжелой форме часто добавляют преднизолон по 40-60 мг через день (альтернирующая схема) для купирования аутоиммунного процесса.

Стратегия лечения ДТЗ тиреостатиками неодинакова в разных странах, но при правильных показаниях длительное (около 1, 5-2 лет) консервативное лечение при использовании стартовых высоких доз (Leclere L.) с последующим режимом «блокада-замещение», т.е. подключением малых доз L-тироксина при достижении эутиреоза, позволяет более чем у 60% больных добиться длительной ремиссии.

Если болезнь развивается в течение 1 триместра беременности, рекомендуется использовать пропилурацил в минимально эффективных дозах (300 мг/сут в качестве стартовой и 50-150 мг/сут – в качестве поддерживающей дозы). Поскольку пропилурацил не содержится в грудном молоке, грудное вскармливание не противопоказано.

Основанием для оперативного лечения служат большие размеры зоба (объем железы 30 мл и более), тяжелые формы ДТЗ, непереносимость тиреостатических препаратов, отсутствие стойкого эффекта от их применения, стойкая лейкопения.

В качестве предоперационной подготовки используются тиреостатические препараты и бета-блокаторы (пропранолол, метопролол, атенолол). При их непереносимости, а также для ускорения достижения эутиреоза и в комплексном лечении ЭОП применяют плазмаферез. В среднем эутиреоидное состояние наступает через 3-6 нед.

Использование раствора йодида калия (по 5 капель в день) в качестве предоперационной подготовки предложил еще Плюммер на основании эмпирического наблюдения, свидетельствовавшего об уменьшении васкуляризации железы и, следовательно, об облегчении проведения хирургического вмешательства под влиянием этого лечения. Сейчас необходимость этого подвергается сомнению, однако 40% хирургов в Европе пользуются этим методом.

Ранее некоторые авторы отрицали необходимость применения бета-блокаторов перед операцией, считая, что их влияние на сердечно-сосудистую систему может маскировать недостаточную компенсацию тиреотоксикоза. Однако теперь известно, что эти препараты влияют на активность 5-дейодиназы и активируют превращение Т4 в биологически неактивный «реверсивный» Т3.

Для уменьшения зобогенного эффекта и васкуляризации железы предложено включать в предоперационную подготовку небольшие дозы тиреоидных гормонов.

У больных с признаками ЭОП рекомендуют использовать преднизолон в комплексе с радиоактивным йодом.

Использование радиоактивного йода в нашей стране ограничено возрастом больных (старше 45 лет), чаще метод используется при рецидиве тяжелого токсического зоба. В то же время в США применение ¹³¹-го йода рассматривают как оптимальный метод лечения больных старше 24 лет. При тяжелом ДТЗ и отсутствии выраженных повреждений миокарда йод вводят одномоментно в дозе 80-120 мкК на 1 г массы железы. Лишь при больших размерах железы и сопутствующей кардиальной патологии рекомендуется достижение эутиреоза до начала лечения ¹³¹-м йодом, затем лечение прекращают на 5-7 дней, вновь определяют захват йода ЩЖ и проводят сканирование, а доза йода повышается до 120-150 мкК/г.

После лечения ¹³¹-м йодом гипотиреоз наблюдается в 80% случаев, после операции – в 40%, после лечения тиреостатиками – в 3-5%.

Тиреотоксический криз

Показано, что средний уровень гормонов при кризе не отличается от такового вне криза. Важно, что при кризе уменьшается связывание тиреоидных гормонов и увеличивается количество свободных форм Т3 и Т4. Можно предположить, что для каждого больного существует индивидуальный уровень гормонов, нарушающий их равновесие, а также рецепторов к ним и рецепторов к катехоламинам. По мнению других авторов, в основе криза – увеличение аффинности к катехоламинам под влиянием триггерного механизма (инфекция, хирургический стресс, острое заболевание).

Первым этапом выведения больного из тиреотоксического криза должно стать применение глюкокортикоидов (ориентировочно по 50 мг гидрокортизона гемисукцината через каждые 4 ч, начальная доза – 100 мг внутривенно капельно в течение 30 мин).

Обязательно использование тиреостатических препаратов, предпочтение отдается пропицилу, который не только тормозит биосинтез тиреоидных гормонов, но и препятствует конверсии Т3 и Т4.

Введение бета-блокаторов оправдано с позиций повышенной аффинности бета-рецепторов, однако описаны случаи отека легких вследствие их отрицательного инотропного действия. Пропранолол (индерал, анаприлин) вводится по 1-2 мг в/в медленно или по 40-60 мг внутрь через каждые 6 ч.

В качестве седативного препарата рекомендуется фенобарбитал, который ускоряет метаболизм и инактивацию Т4 путем его связывания с тироксинсвязывающим глобулином.

Непрерывно проводится дезинтоксикационная терапия, суммарное количество переливаемой жидкости (0,9% р-р хлорида натрия, 5% р-р глюкозы) может достигать около 3 л/сут. Введение неорганического йода одни авторы рекомендуют, другие признают бесполезным.

Лечение ЭОП базируется на достижении эутиреоза (развитие гипопункции железы нежелательно). Некоторые авторы считают

необходимым экстирпацию железы или ее деструкцию с помощью больших доз радиоактивного йода с последующей пожизненной заместительной терапией L-тироксином. Рекомендуются возвышенное положение головы для уменьшения периорбитальных отеков. Используют глюкокортикоиды в дозах 40-60 мг/сут. При неэффективности применяют облучение орбиты (обычно 2000 рад дробно в течение 2 нед). При угрозе зрению используется декомпрессия орбиты, удаление дна и латеральной стенки, что позволяет уменьшить экзофтальм на 5-7 мм. Мышечный фиброз иногда приводит к контрактуре век и двоению, что может быть устранено косметическими операциями. Больные ДТЗ нуждаются в пожизненном наблюдении у эндокринолога.

Синдром гипотиреоза

Определение. Гипотиреоз — это синдром, обусловленный снижением действия Т4 и Т3 на ткани-мишени. Поскольку Т4 и Т3 влияют на рост и развитие организма и регулируют многие внутриклеточные процессы, гипотиреоз приводит к многочисленным системным нарушениям.

Этиология и классификация. Принято различать первичный, вторичный и периферический гипотиреоз. Первичный гипотиреоз вызван врожденными или приобретенными нарушениями структуры или секреторной функции тиреоцитов. Причины вторичного гипотиреоза — заболевания аденогипофиза или гипоталамуса. Периферический гипотиреоз чаще всего обусловлен резистентностью тканей-мишеней к Т4 и Т3, вызванной генетическими дефектами рецепторов Т4 и Т3.

Эпидемиология. Распространенность гипотиреоза среди всего населения составляет 0,5—1%, среди новорожденных — 0,025% (1:4000), а среди лиц старше 65 лет — 2—4%.

Клиническая картина

Нервная система. Нарушение памяти, заторможенность, депрессия, парестезия (иногда обусловлены «туннельными» нейропатиями, например синдромом запястного канала), атаксия и снижение слуха, замедление сухожильных рефлексов.

Сердечно-сосудистая система. Брадикардия, снижение сердечного выброса, глухость тонов сердца, ослабление сердечной мышцы, перикардиальный выпот, низкая амплитуда зубцов и уплощение или отсутствие зубца Т на ЭКГ. Нарушения работы сердца приводят к отекам. При рентгеноскопии обнаруживают кардиомегалию. Как показывает ЭхоКГ, кардиомегалия обусловлена перикардиальным выпотом.

Желудочно-кишечный тракт. При гипотиреозе часты запоры. Встречается ахлоргидрия, нередко в сочетании с аутоиммунным гастритом. Асцитическая жидкость, как и другие серозные выпоты при

гипотиреозе, содержит большое количество белка.

Почки. Снижение экскреции воды может быть обусловлено гипонатриемией. Почечный кровоток и клубочковая фильтрация снижены, но уровень креатинина в сыворотке нормальный.

Система дыхания. Вентиляторные реакции на гипоксию и гиперкапнию ослаблены; при тяжелом гипотиреозе из-за гиповентиляции альвеол и задержки CO₂ может возникнуть тяжелая гиперкапния. В плевральном выпоте содержится много белка.

Опорно-двигательный аппарат. Артралгия, выпот в полостях суставов, мышечные спазмы, ригидность мышц. Уровень КФК в сыворотке может быть очень высоким.

Кровь. Может встречаться анемия, обычно нормоцитарная. Наличие мегалобластов указывает на сопутствующий аутоиммунный гастрит.

Кожа и волосы. Кожа сухая, холодная, желтоватая (из-за накопления каротина), не собирается в складки, на локтях шелушится (симптом «грязных локтей»). Накапливающиеся в коже и подкожной клетчатке гликозаминогликаны, главным образом гиалуроновая кислота, вызывают задержку натрия и воды. Это приводит к развитию микседемы (характерных слизистых отеков). Лицо одутловатое, с грубыми чертами. Оволосение тела скудное, волосы теряют блеск. Часто наблюдается выпадение наружной трети бровей (симптом Хертога).

Нарушения половой функции у женщин. Характерны меноррагии, часто на фоне ановуляторных циклов. У некоторых больных менструации скудные или прекращаются из-за ослабления секреции гонадотропных гормонов. У девочек может наблюдаться задержка полового развития или изолированная задержка менархе. Из-за ослабления ингибирующего действия тиреоидных гормонов на секрецию пролактина возникает гиперпролактинемия, приводящая к галакторее и аменорее.

Рост и развитие. У детей наблюдается задержка роста. Эпифизарные зоны роста остаются открытыми. Задержка роста при гипотиреозе обусловлена не только дефицитом Т4 и Т3, но и дефицитом СТГ (поскольку секреция СТГ регулируется тиреоидными гормонами).

Обмен веществ и энергии. Обычно наблюдается гипотермия. Замедление распада липопротеидов (из-за снижения активности липопротеидлипазы) приводит к гиперлипипропротеидемии с повышением уровня холестерина и триглицеридов. Поэтому гипотиреоз обостряет наследственные дислипипропротеидемии. Несмотря на отсутствие аппетита у больных, часто отмечается прибавка в весе (но ожирение нехарактерно).

Щитовидная железа. Увеличение щитовидной железы у детей младшего возраста с гипотиреозом указывает на нарушение синтеза Т4 и Т3. Зоб у взрослых больных с гипотиреозом вызван хроническим лимфоцитарным тиреоидитом.

Диагностика

Как правило, для установления диагноза гипотиреоза достаточно определить общий Т4, свободный Т4 и ТТГ в сыворотке.

ТТГ. Если при нормальном общем Т4 базальный уровень ТТГ находится у верхней границы нормы (4—10 мЕ/л), это указывает на снижение секреторного резерва щитовидной железы. Уровень ТТГ, равный 10—20 мЕ/л, свидетельствует о более тяжелой дисфункции щитовидной железы, хотя уровень общего Т4 и в этом случае может оставаться нормальным. Если же на фоне нормального или пониженного уровня общего Т4 базальный уровень ТТГ превышает 20 мЕ/л, диагноз первичного гипотиреоза не вызывает сомнений.

Поскольку повышение уровня ТТГ — весьма чувствительный маркер первичного гипотиреоза, измерение ТТГ считается лучшим способом выявления этого заболевания при массовых обследованиях населения. Однако на практике нередко определяют общий Т4 или свободный Т4, поскольку эти методики гораздо дешевле.

Дифференциальная диагностика первичного и вторичного гипотиреоза

1. При вторичном гипотиреозе нарушена функция аденогипофиза или гипоталамуса. Поэтому снижены концентрации не только Т4, но и ТТГ. В некоторых случаях (особенно при заболеваниях гипоталамуса) уровень ТТГ нормальный, но его гормональная активность снижена. КТ и МРТ позволяют обнаружить изменения гипофиза (чаще всего опухоль) у больных вторичным гипотиреозом. Увеличение размеров турецкого седла (обусловленное гиперплазией тиреотропных клеток аденогипофиза) выявляется и при первичном гипотиреозе. У таких больных размеры турецкого седла нормализуются после лечения тиреоидными гормонами.

2. Проба с тиролиберином.

А) У здоровых взрослых концентрация ТТГ в сыворотке через 30 мин после в/в введения протирелина повышается не менее чем на 5 мЕ/л (у мужчин старше 40 лет — не менее чем на 2 мЕ/л). Максимальная концентрация ТТГ после стимуляции тиролиберином у здоровых женщин достигает 30 мЕ/л, у здоровых мужчин — 20 мЕ/л. При первичном гипотиреозе секреторная реакция аденогипофиза на тиролиберин не нарушена и пропорциональна базальной концентрации ТТГ: чем выше базальный уровень ТТГ, тем выше уровень ТТГ после стимуляции тиролиберином. Поэтому нет необходимости проводить пробу с тиролиберином для подтверждения диагноза первичного гипотиреоза у больных с высоким базальным уровнем ТТГ и клиническими признаками заболевания. Усиленная секреторная реакция на тиролиберин подтверждает диагноз легкого или умеренного гипотиреоза в тех случаях, когда базальная концентрация ТТГ близка к верхней границе нормы или слегка повышена.

Б) При вторичном гипотиреозе, обусловленном заболеванием гипофиза, секреторная реакция на тиролиберин отсутствует или сильно

снижена. Если прирост концентрации ТТГ после стимуляции тиролиберином нормальный, но уровень ТТГ достигает максимума не через 30 мин, а через 60 мин и более, можно заподозрить вторичный гипотиреоз гипоталамической природы.

3. Главные критерии диагноза вторичного гипотиреоза:

А) Общий Т4 на нижней границе нормы или ниже нормы.

Б) Заболевания ЦНС.

В) Клинические признаки гипотиреоза.

Г) Низкий базальный уровень ТТГ.

Д) Подтверждение диагноза гипотиреоза у больных, получающих тиреоидные гормоны. Нередко тиреоидные гормоны ошибочно назначают лицам без гипотиреоза.

Самые частые причины неправильной диагностики гипотиреоза:

1. При обследовании основное внимание было уделено жалобам больного (например, жалобам на утомляемость, прибавку в весе, нерегулярность менструаций), а не объективным показателям.

2. Не были проведены лабораторные исследования, подтверждающие диагноз гипотиреоза.

Если врач убежден в том, что диагноз гипотиреоза был ошибочным, он предлагает больному на некоторое время прекратить прием тиреоидных гормонов и после этого определить Т4 и ТТГ. Таким путем легко удастся различить эутиреоз и первичный гипотиреоз.

Левотироксин отменяют за 5 нед до исследования. Не стоит торопиться и проводить анализы через 1—2 нед после отмены. Изменения уровней Т4 и ТТГ на этих сроках могут быть следствием угнетения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы.

Лечение

Лекарственные средства

1. Левотироксин - это синтетический Т4 (натриевая соль тироксина).

Левотироксин - средство выбора для заместительной гормонотерапии. Препарат обеспечивает стабильные уровни не только Т4, но и Т3.

2. Тироид - это экстракт из лиофилизированных щитовидных желез свиней и крупного рогатого скота, стандартизованный по содержанию йода. Соотношение Т4/Т3 в примерно 4:1. По физиологической активности тироид в 1000 раз слабее левотироксина.

3. Лиотиронин - это синтетический Т3 (трийодтиронина гидрохлорид). Его обычно не применяют для длительной терапии. Его используют для кратковременного лечения, в случаях, когда требуется быстро отменить лечение на короткий срок, а также с диагностическими целями.

Комбинированные препараты для лечения гипотиреоза содержат: **тиреокомб** – тироксин 70 мкг, трийодтиронин 10 мкг, йодид

калия – 150 мкг; **тиреотом** – тироксин 40 мкг, трийодтиронин – 10 мкг; **тиреотом форте** – тироксин 120 мкг, трийодтиронин 30 мкг.

Лечение молодых больных.

Стандартная замещающая доза левотироксина составляет 2—2,5 мкг/кг/сут внутрь. По мнению ряда авторов, замещающую дозу можно назначить сразу. Надо объяснить больному, что его состояние будет улучшаться постепенно, в течение нескольких недель, а полного терапевтического эффекта (т. е. эутиреоза) можно ожидать через 2—3 мес.

Эффективность лечения оценивают по клиническим признакам и по результатам измерения общего Т4, общего Т3 и базального уровня ТТГ в сыворотке. Обычно общий Т4 нормализуется уже через несколько суток, а общий Т3 — через 2—4 нед после начала лечения. Уровень ТТГ снижается до нормы через 6—8 нед. Если по истечении этого срока Т4, Т3 и ТТГ не нормализуются, увеличивают дозу левотироксина на 12—25 мкг каждые 2—4 нед. Добиваются улучшения состояния больного, исчезновения клинических признаков гипотиреоза и нормализации Т4 и ТТГ.

Лечение больных среднего возраста.

Если нет сопутствующих заболеваний, назначают левотироксин в дозе 1,5—2 мкг/кг/сут внутрь и лечат как описано выше. Больных с ИБС или хроническими заболеваниями легких, как правило, лечат по принципу «тише едешь — дальше будешь». Начинают с низких доз левотироксина (25—50 мкг/сут внутрь), затем постепенно увеличивают дозу (на 25 мкг в месяц), ориентируясь на клиническую картину. Выбор такой тактики лечения основан на следующих опасениях:

1. Быстрое восстановление эутиреоза сопровождается усилением анаболизма, увеличением потребности миокарда в кислороде и может вызвать обострение ИБС.
2. Поскольку миокард весьма чувствителен к тиреоидным гормонам, может возникнуть опасная тахикардия.

Лечение пожилых.

Твердо придерживаются принципа «тише едешь — дальше будешь», исходя из того, что у всех пожилых больных имеется ИБС. Начинают с низких доз левотироксина (до 50 мкг/сут внутрь). Постепенно увеличивают дозу (на 25 мкг в месяц), пока она не составит 1,5 мкг/кг/сут. Затем дозу корректируют каждые 2 мес.

Таким образом, у больных без кардиальной патологии моложе 55 лет ориентировочная начальная доза для женщин 75-100 мкг/сутки, для мужчин - 100 - 150 мкг/сутки.

У больных с кардиальной патологией или старше 55 лет начальная доза равна 25 мкг в день. Увеличивают ее по 25 мкг с интервалом 2 месяца до нормализации уровня ТТГ в крови. При появлении или ухудшении кардиальных симптомов проводят коррекцию кардиотропной

терапии.

Скрытый гипотиреоз. Этим термином обозначают состояние, при котором клинические признаки гипотиреоза отсутствуют, жалобы больных неопределенны, уровни общего Т4 и свободного Т4 нормальные, а базальный уровень ТТГ находится в диапазоне 5—20 мЕ/л. Многие эндокринологи в таких случаях назначают левотироксин, особенно если имеется гиперхолестеринемия.

Даже в отсутствие гиперхолестеринемии можно провести пробный курс заместительной гормональной терапии в расчете на то, что самочувствие больного улучшится, у него прибавятся силы, снизится вес, нормализуется функция ЖКТ. При этом предполагается, что уровень Т4 до лечения недостаточен для поддержания эутиреоза (даже если Т4 находится в пределах нормы). Некоторые врачи не назначают левотироксин при бессимптомном гипотиреозе и предпочитают наблюдать за больными, проверяя функцию щитовидной железы каждые 4-6 мес. В таких случаях заместительную гормональную терапию начинают, когда на фоне дальнейшего повышения уровня ТТГ снижается уровень Т4 и появляются четкие клинические признаки гипотиреоза.

ИБС, хирургические вмешательства и гипотиреоз. Хорошо известно, что гипотиреоз вызывает гиперлиппротеидемию, но роль нелеченного гипотиреоза как фактора риска ИБС не доказана. Иногда у больных с тяжелой коронарной недостаточностью одновременно имеется и нелеченный гипотиреоз. В таких случаях ангиографию и коронарное шунтирование, если они показаны, следует проводить до начала лечения тиреоидными гормонами, чтобы снизить риск тяжелой интраоперационной тахикардии. Кроме того, после коронарного шунтирования больные лучше переносят тиреоидные гормоны.

Если у больного нет тяжелой ИБС, перед плановой операцией лучше добиться эутиреоза. Неотложные операции откладывать из-за гипотиреоза не следует.

Гипотиреоидная кома.

Это конечная стадия нелеченного гипотиреоза. Клиническая картина: гипотермия, брадикардия, артериальная гипотония, гиперкапния (из-за гиповентиляции альвеол), слизистые отеки лица и конечностей (микседема), характерные изменения кожи, симптомы поражения ЦНС (спутанность сознания, заторможенность, ступор или кома). Иногда наблюдаются задержка мочи или динамическая кишечная непроходимость.

Гипотиреоидная кома может возникнуть при любой форме гипотиреоза. Чаще всего гипотиреоидную кому провоцируют сопутствующие заболевания, в частности инфекции или инсульт, а также прием транквилизаторов. Другие причины: переохлаждение, травма, кровопотеря, инфаркт миокарда, гипоксия, гипогликемия. Без лечения умирают почти все больные. Интенсивная терапия (500 мкг левотироксина в/в в течение 1 ч) резко уменьшает смертность. Такая доза

составляет примерно половину нормального общего содержания Т4 в крови. В дальнейшем вводят левотироксин в/в по 100 мкг/сут, лечат сопутствующее заболевание и проводят общие лечебные мероприятия. Слишком быстрое согревание больного не рекомендуется, так как оно может вызвать вазодилатацию и артериальную гипотонию. Если у больного имеется ИБС, назначают меньшие дозы левотироксина.

Если есть подозрение на вторичный гипотиреоз или аутоиммунный полигландулярный синдром типа II, лечение начинают с введения гидрокортизона натрия сукцината (50—100 мг в/в струйно; суточная доза до 200 мг), поскольку левотироксин может вызвать острую надпочечниковую недостаточность.

Для лучшего усвоения материала решите тестовый контроль и клинические задачи.

Тестовый контроль N 1 (гипер-и гипотиреоз)

1. Какой синдром проявляется увеличением размеров щитовидной железы, пучеглазием, исхуданием, тахикардией, повышением АД?
 - а) гипотиреоз;
 - б) гипертиреоз;
 - в) гипокортицизм;
 - г) гиперкортицизм.
2. Для какого синдрома типичны сухая, морщинистая, холодная, утолщенная кожа, анемия, сужение глазных щелей, утолщение губ, языка, запоры, брадикардия, гипотермия?
 - а) гипотиреоз;
 - б) гипертиреоз;
 - в) гиперфункция гипофиза;
 - г) гипофункция передней доли гипофиза.
3. При каком синдроме наблюдаются выпадение ресниц, бровей, усов, волос на голове, массивные плотные отеки?
 - а) гипотиреоз;
 - б) гипертиреоз;
 - в) гиперфункция гипофиза;
 - г) гипофункция гипофиза;
 - д) хроническая надпочечниковая недостаточность.
4. При какой патологии кожа гладкая, теплая, нежная на ощупь, с гипергидрозом?
 - а) гипотиреоз;
 - б) гипертиреоз;
 - в) гиперфункция гипофиза;
 - г) гипофункция гипофиза;
 - д) сахарный диабет.

5. Проявлением какой патологии являются психическое возбуждение, неуравновешенность, быстрота смены настроения, постоянное беспокойство?

- а) гипотиреоз;
- б) гипертиреоз;
- в) гиперфункция гипофиза;
- г) гипофункция гипофиза;
- д) альдостерома.

6. Назовите наиболее точный метод оценки функции щитовидной железы:

- а) определение кальцитонина сыворотки;
- б) определение йода, связанного с белками;
- в) сканирование щитовидной железы;
- г) определение в крови тиреоидных гормонов;
- д) ультразвуковое исследование.

7. Какие изменения тиреоидного статуса характерны для гипертиреоза?

- а) снижение тиреотропного гормона (ТТГ) сыворотки крови и повышение уровня тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3);
- б) нормальное содержание ТТГ и снижение уровня Т3 и Т4 в сыворотке крови
- в) повышенное содержание ТТГ и снижение уровня Т3 и Т4 в сыворотке крови;
- г) нормальное содержание ТТГ, Т3 и Т4 в сыворотке крови.

8. Какие изменения тиреоидного статуса характерны для гипотиреоза?

- а) снижение тиреотропного гормона (ТТГ) сыворотки крови и повышение уровня тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3);
- б) нормальное содержание ТТГ и снижение уровня Т3 и Т4 в сыворотке крови
- в) повышенное содержание ТТГ и снижение уровня Т3 и Т4 в сыворотке крови;
- г) нормальное содержание ТТГ, Т3 и Т4 в сыворотке крови.

9. Для гипертиреоза характерны все симптомы, кроме одного:

- а) увеличения объема щитовидной железы;
- б) тахикардии;
- в) пучеглазия;
- г) похудания;
- д) гипотермии.

10. Какой симптом не характерен для гипотиреоза?

- а) выпадение волос;
- б) запоры;

- в) брадикардия;
- г) анемия;
- д) гипергидроз.

Задачи по заболеваниям щитовидной железы

Задача N 1

Больная 38 лет предъявляет жалобы на сердцебиение, перебои в области сердца, резкую слабость, похудание, раздражительность. Одышка при ходьбе, чувство жара в теле, отеки на ногах.

Больна 3 года, лечилась неоднократно в кардиологическом отделении по поводу перебоев в области сердца, но без удушья. Эффект лечения нестойкий.

Объективно: кожа влажная, теплая, бархатистая, экзофтальм, (+) симптом Мари. Пальпируется увеличенная до IV степени по Николаеву (11 ст по ВОЗ), плотноватая, безболезненная щитовидная железа. В легких - везикулярное дыхание. ЧСС 114 уд/мин, пульс - 98 в мин, аритмичный. АД 160/50 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, аритмичные. Язык чистый, живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4-5 см, пастозность голеней.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача N 2

Больная 35 лет на протяжении 5 лет лечится по поводу аменореи. Периодически больную беспокоят головные боли. Последний год отмечает прибавку в весе, запоры.

При осмотре: кожные покровы бледные, сухие, щитовидная железа не увеличена. В легких везикулярное дыхание. ЧСС 60 в мин. АД 130/70 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Светлые выделения из молочных желез. Язык влажный, чистый, отпечатки зубов по боковой поверхности. Живот мягкий, безболезненный.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача N 3

Больная 30 лет обратилась с жалобами на быструю утомляемость, резкую слабость, похудание менее чем за 2 месяца на 10 кг при сохранении аппетита, плаксивость, сердцебиение. Больна в течение 6 месяцев. Лечилась седативными препаратами без улучшения. Последние

3 месяца окружающие стали замечать увеличение передней поверхности шеи.

При осмотре больная взволнована, плачет, движения суетливы. Кожные покровы горячие, влажные, обычной окраски. Определяются положительные глазные симптомы, в позе Ромберга тремор вытянутых пальцев рук. Щитовидная железа увеличена до III степени по Николаеву, эластичная, безболезненная. ЧСС 120 в мин. АД 160/80 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот спокойный. В легких везикулярное дыхание.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача N 4

Больная 40 лет жалуется на слабость, появление храпа во время сна, непостоянные головные боли, запоры, огрубение и осиплость голоса.

При объективном исследовании: кожа сухая, бледная, плотные отеки в области глаз, щитовидная железа не пальпируется. В легких везикулярное ослабленное, хрипов нет. ЧСС 56 в мин. АД 160/100 мм рт.ст. Тоны сердца глухие, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Язык влажный, чистый, отпечатки зубов по боковой поверхности.

Общий анализ крови: Нб 96 г/л, эр. 2300000, ЦП=0,7, лейкоформула без особенностей, СОЭ 38 мм/ч. Холестерин крови 6,8 ммоль/л, глюкоза крови 4,6 ммоль/л, ТТГ 16,6 мкМЕ/л (норма до 5 мкМЕ/л). ЭКГ: Снижение вольтажа зубцов, отклонение ЭОС влево.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет - эндокринное заболевание, обусловленное абсолютной и/или относительной инсулиновой недостаточностью. Под абсолютной инсулиновой недостаточностью подразумевается сниженная секреция инсулина, а относительная - характеризуется потерей, в той или иной степени, чувствительности инсулинзависимых тканей к биологическому действию инсулина.

Диагностика сахарного диабета основывается на результатах исследования гликемии. Если уровень гликемии натощак при повторном исследовании превышает 6,7 ммоль/л, то может быть установлен диагноз сахарного диабета. По критериям ВОЗ, диагноз сахарного диабета устанавливается с использованием орального теста толерантности к глюкозе (ОГТТ, ТТГ): когда прием натощак 75 г глюкозы вызывает гипергликемию через 2 часа более 11,1 ммоль/л.

Если в ОГТТ гликемия натощак не превышает 6,7 ммоль/л, через 2 часа после приема глюкозы выше 7,8, но не более 11,1 ммоль/л, тогда такое состояние называют нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Далеко не во всех случаях НТГ переходит в дальнейшем в сахарный

диабет: толерантность к глюкозе может восстановиться или остаться нарушенной на неопределенно долгое время.

ОГТТ нецелесообразно проводить в следующих случаях: когда натощак определяется высокая гипергликемия; у больных с острыми заболеваниями или на постельном режиме; получающих диуретики, пропранолол, дифенин, глюкокортикоиды, эстрогены или контрацептивные средства.

Классификация. Большинство больных сахарным диабетом болеют так называемым первичным, эссенциальным сахарным диабетом, который разделяется на два типа - инсулинзависимый сахарный диабет (тип I) и инсулиннезависимый сахарный диабет (тип II). Когда сахарный диабет вызван заболеваниями или веществами, поражающими эндокринный аппарат поджелудочной железы или инсулиновые рецепторы, то такой диабет носит название вторичного или симптоматического. Сахарный диабет, развившийся во время беременности, называют диабетом беременных.

Вторичный (симптоматический) сахарный диабет

Встречается при патологии эндокринной системы:

1. Болезнь или синдром Иценко - Кушинга (хронический избыток кортизола).
2. Акромегалия (избыток гормона роста).
3. Феохромоцитома (опухоль, которая продуцирует в избытке катехоламины).
4. Синдром Конна (первичный гиперальдостеронизм). Под влиянием альдостерона уменьшается уровень калия, а он необходим для утилизации глюкозы.
5. Глюкагонома (опухоль из L-клеток островков Лангерганса). Больные истощены, с язвами на конечностях.
6. Вторичный панкреатический диабет: после удаления поджелудочной железы, при раке панкреас (тела и хвоста).
7. Болезнь накопления железа (гемохроматоз). Железа всасывается больше, чем нужно, и оно поступает в печень, поджелудочную железу, кожу: темная кожа, серого цвета, увеличенная печень, сахарный диабет.

Таблица. Отличия между СД 1 и 2 типов

Признаки	СД 1 типа	СД 2 типа
Возраст начала болезни	До 30 лет	После 40 лет
Масса тела	Дефицит	Ожирение
Начало болезни	Острое	Постепенное
Сезонность заболевания	Осень-зима	Нет
Течение	Лабильное	Стабильное
Кетоацидоз	Выражен	Не характерен
Биохимия крови	Высокая	Умеренная

	гипергликемия, кетоновые тела	гипергликемия, кетоза нет
Состав мочи	Глюкоза и ацетон	Глюкоза
Инсулин и С-пептид плазмы	Снижены	В норме, часто повышены, снижены при длительном течении
Антитела к клеткам островков	Выявляются у 80-90% в первые недели заболевания	Отсутствуют
Иммуногенетика	HLA DR3-B8, DR4- B15, B15	Не отличается от здоровой популяции
Таблетированные ССП	Неэффективны	Эффективны

Выделяют три степени тяжести диабета. К **диабету легкой степени** относят те формы заболевания, где компенсация обменных нарушений, в частности, нормогликемия, поддерживается одной диетой и в анамнезе не было случаев кетоза. Могут быть начальные проявления осложнений диабета (диабетическая ангиопатия, обратимая нейропатия, микроальбуминурическая стадия нефропатии).

При **диабете средней тяжести** нормогликемия поддерживается только благодаря приему сахароснижающих препаратов (таблетированных или инсулина); редко возникающий кетоз (на фоне стресса) легко устраняется диетой и адекватной заместительной терапией. Выражены осложнения диабета, но не инвалидизирующие больного (диабетическая ретинопатия, протеинурическая стадия нефропатии, стойкие проявления нейропатии без нарушения функции органов).

Диабет тяжелого течения определяется наличием инвалидизирующих больного специфических осложнений диабета в развернутой стадии. К ним относятся трудно устранимый длительный, рецидивирующий кетоз или частые кетоацидотические состояния и комы; лабильное течение диабета со склонностью к частым гипогликемиям; пролиферативная стадия диабетической ретинопатии с нарушением остроты зрения; диабетическая нефропатия с явлениями почечной недостаточности; висцеральная и/или периферическая нефропатия с нарушением функции органов; диабетическая стопа с трофическими нарушениями и, в частности, стопа Шарко; инвалидизирующие больного проявления диабетической макроангиопатии.

Биосинтез, секреция, регуляция и механизм действия панкреатических гормонов. Эндокринный аппарат поджелудочной железы (островок Лангерганса) секретирует два основных гормона: инсулин и глюкагон. Эти гормоны вырабатываются, соответственно, В (бета) и А (альфа) клетками. Инсулин образуется из предшественника,

проинсулина, который распадается на две молекулы - С-пептид и инсулин.

У здорового человека в сутки секретируется 40-50 ед инсулина. Основным естественным стимулятором секреции инсулина является глюкоза крови: когда она повышается над тощаковым уровнем, секреция инсулина стимулируется и наоборот, она падает при снижении гликемии. Однако и при низких значениях гликемии между приемами пищи секреция инсулина сохраняется, хотя и на минимальном уровне (базальная секреция), что имеет физиологическое значение.

Главная физиологическая функция инсулина заключается в депонировании в инсулинзависимых тканях (печени, мышцах и жировой ткани) энергетических субстратов, поступающих с пищей. Под действием инсулина стимулируется депонирование глюкозы в печени в виде гликогена, а в мышечной и жировой тканях активизируется транспорт глюкозы через клеточную мембрану. Кроме того, инсулин подавляет катаболизм гликогена в печени, жира в адипоцитах и белка в мышечных тканях. Все это снижает постпрандиальную гликемию и способствует накоплению белков, жиров и гликогена в организме, которые расходуются между приемами пищи и в процессе голодания.

Глюкагон образуется из предшественника проглюкагона и его секреция, в противоположность инсулину, стимулируется при снижении гликемии, и подавляется при ее повышении. Основная физиологическая функция глюкагона заключается в активизации процессов доставки энергосубстратов из депо к тканям между приемами пищи. Он стимулирует продукцию глюкозы и кетонных тел печенью, активируя гликогенолиз, глюконеогенез и кетогенез.

Методы исследования. Инсулин, глюкагон и С-пептид определяются радиоиммунологически. Поскольку С-пептид и инсулин секретируются бета-клетками в равных количествах, то полагают, что концентрация С-пептида в плазме крови отражает секрецию инсулина.

Глюкоза в цельной крови натощак находится в пределах 3,5-6 ммоль/л, а в плазме или сыворотке ее уровень на 10-15% выше и составляет 4-6,5 ммоль/л. Более точными методами определения глюкозы являются ферментные (на основе глюкозооксидазы или гексокиназы), а также калориметрический метод, где используется о-толуидин.

В настоящее время разработаны специальные тест-полоски для определения гликемии в капиллярной крови ("Глюкохром", например), которые взаимодействуя с кровью изменяют свой цвет в зависимости от уровня гликемии. В последние годы стали широко использоваться портативные аппараты для определения гликемии в домашних условиях («Ван тач профиль», «Смарт скан», «Эсприт», «АккуЧек» и др.)

Глюкозурия в норме отсутствует и определяется обычно с помощью специальных тест-полосок ("Клинистик", "Диастикс" и др.) с нанесенной на них глюкозооксидазой; полоска меняет цвет в зависимости от уровня глюкозы в моче. Следует иметь в виду, что при снижении

почечного порога для глюкозы, который составляет 160-180 мг% (9-10 ммоль/л), глюкозурия появляется даже на фоне нормогликемии (почечный диабет); при этом почечный диабет нередко сопутствуют длительно декомпенсированному сахарному диабету. С другой стороны, у больных диабетом с почечной недостаточностью глюкозурия может отсутствовать на фоне высокой гипергликемии. В этой связи глюкозурия не считается надежным критерием компенсации диабета и используется с этой целью лишь у ограниченного числа больных диабетом.

Гликозилированный гемоглобин (син. гликогемоглобин, гликированный гемоглобин, HbA1c), т.е. гемоглобин, необратимо связанный с глюкозой, отражает степень компенсации сахарного диабета в течении предшествующих 8-12 недель. В норме уровень гликогемоглобина составляет 5-8%, и его повышение, например, более 10% указывает на плохую компенсацию диабета в предшествовавшие 2-3 мес.

Таблица. СООТВЕТСТВИЕ
УРОВНЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА (%) УРОВНЮ
СРЕДНЕСУТОЧНОЙ ГЛИКЕМИИ (ммоль/л)

Гликозилированный гемоглобин	Среднесуточная гликемия
3	0,8
3,5	1,7
4	2,6
4,5	3,6
5	4,4
5,5	5,4
6	6,3
6,5	7,2
7	8,2
7,5	9,1
8	10
8,5	11
9	11,9
9,5	12,8
10	13,7
10,5	14,7
11	15,6

Кетонурия, т.е. кетоновые тела в моче (бета-гидроксимасляная кислота, ацетоуксусная кислота и ацетон) в норме отсутствуют и обычно определяются с помощью таблеток “Ацетест”, “Кетостикс” и “Кето-Диастикс”. Следует иметь в виду, что кроме диабета кетонурию могут вызвать голодание, высокожировая диета, алкогольный кетоацидоз, лихорадка и другие состояния, при которых активизируются процессы катаболизма.

Микроальбуминурия, т. е. скорость экскреции альбумина с мочой, в норме в ночной порции мочи не превышает 15 мкг/мин; значения 20-200 мкг/мин или выше указывают на раннюю стадию развития диабетической нефропатии.

Протеинурия в клинической практике нередко является первым симптомом диабетической нефропатии. В норме она не должна превышать за сутки 30 мг.

Клиника собственно сахарного диабета.

Симптомы неосложненного сахарного диабета обусловлены, главным образом, инсулиновой недостаточностью, что проявляется **гипергликемическим синдромом**. Поскольку инсулин обладает анаболическим действием, то при его дефиците больные худеют, несмотря на компенсаторно повышающийся аппетит, достигающий иногда степени булимии (“волчий голод”). Глюкозурия вызывает потерю жидкости и жажду (полиурия, полидипсия).

Имеет место 4 группы нарушений:

1. Метаболические нарушения углеводного обмена - гипергликемия, катаболизм белка, катаболизм жира.
2. Полинейропатия, периферическая и автономная.
3. Микроангиопатия.
4. Макроангиопатия (атеросклероз).

Клинические проявления СД 1 типа и СД 2 типа имеют характерные отличительные особенности.

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД), тип I, обусловлен вирусным и/или аутоиммунным разрушением бета-клеток и потому с самого начала болезни такие больные нуждаются в заместительной инсулинотерапии, откуда его название инсулинзависимого. При ИЗСД часто находят специфические лейкоцитарные антигены, носители которых, вероятно, предрасположены к аутоиммунным заболеваниям. Но, вместе с тем, наследственность по сахарному диабету обычно не отягощена. ИЗСД болеют до 10-20% всех больных диабетом, и он обычно развивается в молодом возрасте, до 30-35 лет. У больных ИЗСД имеется склонность к развитию кетоза и кетоацидоза.

Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), тип II связан с резистентностью инсулинзависимых тканей к биологическому действию инсулина, что приводит к гиперпродукции глюкозы печенью и нарушению ее утилизации тканями. При СД 2 имеется генетический дефект: 1. дефект в самих бета-клетках и периферических тканях, 2. уменьшается чувствительность периферических тканей к действию инсулина, 3. изменения в структуре инсулина. Риск развития СД 2 значительно повышает ожирение. При этом инсулина надо клеткам больше, а его рецепторов в клетках не хватает.

Развивается этот тип диабета обычно у полных лиц старше 35-40 лет. Им болеют до 80-90% всех больных диабетом, и у многих больных отягощена наследственность по диабету. При ИНСД не отмечается

повышенной склонности к развитию кетоза или кетоацидоза. В начале заболевания уровень инсулина в крови повышен, но в дальнейшем, спустя несколько лет, продукция инсулина падает и больные нуждаются в заместительной инсулинотерапии, т.е. развивается так называемый инсулинопотребный диабет второго типа. У очень небольшого числа больных инсулиннезависимый сахарный диабет развивается в молодом возрасте, до 20 лет, и тогда он носит название диабета взрослых у молодых (MODY).

Следует заметить, что не всегда удается однозначно определить по клиническим проявлениям и даже лабораторным признакам тип СД, особенно когда он развивается после 30 лет. Тогда тип диабета определяется клиницистом с учетом преобладания у больного признаков, характерных для одного из его типов.

Острые осложнения сахарного диабета.

Гипогликемический синдром (гипогликемия), связан с понижением гликемии до уровня, который запускает гормональные гомеостатические механизмы (адренергические) и/или сопровождается нейрогликопеническими симптомами. Гомеостатический симптомокомплекс связан с повышением уровня гормонов, активирующих симпато-адреналовую систему: адреналина, норадреналина, глюкагона, кортизола и соматотропного гормона.

Гомеостатическая реакция организма проявляется ярким симптомокомплексом, включающим потливость, сердцебиение, голод, тахикардию, тремор и общее возбуждение, который характеризует умеренно выраженную гипогликемию. Нейрогликопенические симптомы сопутствуют обычно тяжелой гипогликемии и включают невозможность сконцентрировать внимание, беспричинную тревожность, бессвязную речь, головную боль, нечеткость зрения, эксцентричное поведение, локальные или генерализованные судороги, ступор и кому. Для гипогликемии также типично устранение симптомов после приема сладкой, содержащей рафинированные углеводы пищи (сахар, конфеты и др.).

Диагноз гипогликемии основывается на вышеуказанном симптомокомплексе, когда он сочетается со снижением гликемии в цельной крови менее 40 мг% (2,5 ммоль/л) или указанный уровень гликемии определяется у таких больных натощак (т.е. после ночного голодания). Однако, кроме уровня и темп падения гликемии определяет развитие гипогликемии: когда у больного диабетом с высокой гликемией скорость ее снижения превышает 1 мг%/мин (0,06 ммоль/л/мин), то симптомы гипогликемии могут проявиться и при уровне сахара крови, значительно превышающем 2,5 ммоль/л.

Выделяют три типа гипогликемии: индуцированную (обусловленную приемом сахароснижающих препаратов или алкоголя), постпрандиальную (в ответ на прием углеводов, у больных после гастрэктомии и идиопатическую) и тощаковую (связана обычно с

эндокринопатиями: инсулинома, экстрапанкреатические опухоли, надпочечниковая недостаточность, гипопитуитаризм; болезнями печени: острый печеночный некроз, гликогенозы; дефицит предшественников глюкозы в процессе неогликогенеза: голодание, гипогликемия беременных, уремия).

Целью лечения гипогликемии как синдрома является нормализация гликемии. Если больной в сознании, то обычно достаточно приема пищи, содержащей рафинированные углеводы: стакана чая с 4 кусочками сахара, сока и любого сладкого напитка с добавлением сахара (за исключением тех, что приготовлены на основе сахарозаменителей или фруктозы), конфет и т.д.

Когда больной без сознания (гипогликемическая кома), то внутривенно вводится 40-60 мл 40% глюкозы (терапия выбора) в течении 1-3 мин; если в течение этого времени больной не приходит в сознание, то повторяют введение 50 мл 40% глюкозы. После восстановления сознания прием богатой рафинированными углеводами пищи нужно начать немедленно. После гипогликемии уровень сахара крови должен регулярно (каждые 2-4 часа) определяться в течении 12-24 часов, чтобы контролировать эугликемическое состояние. При отсутствии глюкозы для внутривенного введения, гипогликемия может купироваться внутримышечным или внутривенным введением 1 мг глюкагона (которым должны быть обеспечены все больные диабетом, получающие сахароснижающие препараты, устройство гипокит). При гипогликемической коме могут также применяться стероиды и адреналин (только после введения глюкозы!) Предотвращение повторных эпизодов гипогликемии связано, прежде всего, с установлением точного диагноза и устранением причины синдрома.

Гипергликемический синдром (гипергликемия) развивается вследствие инсулиновой недостаточности, ведущей, с одной стороны, к повышенной продукции глюкозы печенью, а с другой, к нарушению ее утилизации мышечной и жировой тканью. Он начинает клинически проявляться после превышения уровнем гликемии почечного порога для глюкозы - 160-180 мг% (9-10 ммоль/л). Это ведет к экскреции глюкозы с мочой, что, в свою очередь, вызывает осмотический диурез, проявляющийся полиурией (частое и обильное мочеиспускание, превышающее в объеме 2-3 литра), а последняя ведет к полидипсии с симптомами сухости во рту, жажды. Когда полиурия не компенсируется полидипсией, наступает дегидратация организма с симптомами обезвоживания (сухость кожи и слизистых, снижение массы тела).

Резко выраженное обезвоживание организма, возникающее обычно после 7-14 дней осмотического диуреза, ведет к развитию так называемой **гиперосмолярной (некетонемической) комы**, которая чаще встречается при СД 2 типа. Провоцируют эту кому пневмония, сепсис, инфекция мочевых путей, лекарственные препараты (мочегонные, глюкокортикоиды, дифенин), парентеральное питание, диализ. При

осмотре выявляются симптомы тяжелой дегидратации: сухость слизистых и кожи со снижением тургора, а также мягкие глазные яблоки. При лабораторном обследовании выявляется высокая гипергликемия более 33 ммоль/л, гиперосмолярность (более 320 мОсм/кг), азотемия (азот мочевины более 60-90 мг%) и отсутствует кетоз.

Главным в лечении является устранение обезвоживания, и поэтому в первые 8-10 часов может быть внутривенно введено до 4-6 л физиологического или гипотонического (0,45%) раствора под контролем центрального венозного давления. В остальном лечение такое же, как и при диабетической кетоацидотической коме.

Диабетический кетоацидоз (ДКА) связан с накоплением в крови кетоновых тел (ацетона, ацетоацетата и бета-гидроксибутирата) на фоне выраженной инсулиновой недостаточности и гиперпродукции глюкагона. Клинические симптомы нарастают постепенно, в течение суток или нескольких дней, и вначале прогрессирует гипергликемический синдром, к которому присоединяется **кетоацидотическое состояние с симптомами:** тошнота, рвота, шумное глубокое дыхание с запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, мышечные боли, боли в животе, сонливость и заторможенность, которые могут перейти в явную кому. При осмотре, кроме признаков дегидратации, выявляются тахикардия и гипотония.

Лабораторные признаки диабетического кетоацидоза: сывороточный бикарбонат снижается менее 15 мэкв/л, рН артериальной крови - менее 7,3, ацетон плазмы положителен в разведении 1:2 и более, уровень гликемии превышает 350 мг% (19,5 ммоль/л), гиперкалиемия, гиперфосфатемия, умеренная гипонатриемия, повышенный уровень азота мочевины и креатинина.

В состоянии кетоацидоза лечение проводится в следующих основных направлениях: устранение дегидратации, заместительная инсулинотерапия, коррекция электролитных нарушений и поиск и устранение причины (острое инфекционное заболевание, инфаркт, инсульт и др.), спровоцировавшей кетоацидоз.

Для устранения дегидратации обычно требуется ввести до 6-10 л жидкости за сутки. Больным с гипотонией вводится изотонический физиологический раствор, а в остальных случаях - 0,45% раствор NaCl, так как осмолярность плазмы обычно значительно повышена. При этом скорость введения жидкости должна быть высокой: 1000 мл/час в первые 1-2 часа, в дальнейшем - 300-500 мл/час в течении первых 24 часов. Скорость введения зависит от интенсивности мочеотделения, артериального давления и циркуляторной реакции на большую водную нагрузку. Как только гликемия снизится до 13 ммоль/л, вместо физиологического раствора начинают вводить 5% раствор глюкозы, поддерживая гликемию на уровне 13-14 ммоль/л, чтобы предотвратить трудно прогнозируемую гипогликемию и развитие отека мозга.

Предложен целый ряд схем инсулинотерапии диабетического

кетацидоза, но определяет успех лечения, главным образом, регулярное ежечасовое исследование гликемии с оперативной оценкой эффективности введения предшествующей дозы инсулина.

Используется для лечения только простой инсулин, предпочтительно человеческий. Вначале вводится струйно внутривенно простой инсулин в дозе 8-12 ЕД и одновременно начинают постоянное внутривенное введение инсулина со скоростью 6 ЕД/час или точнее 0,1 ЕД/кг/час. Раствор инсулина для внутривенного введения готовится из расчета - 25 ЕД простого на 250 мл физиологического раствора. Постоянное внутривенное или ежечасное внутримышечное введение инсулина продолжают до тех пор, пока не нормализуется рН крови. Далее переходят на интенсивную болюс-базальную инсулинотерапию.

При отсутствии гиперкалиемии и сохраненном диурезе хлорид калия вводится в дозе 10-30 мэкв/час в течение 2-го и 3-го часа лечения комы. Но если исходный уровень калия ниже 3,5 мэкв/л, то хлорид калия следует вводить немедленно, под контролем калиемии (не реже чем через каждые 2 часа) и ЭКГ. Поскольку коме сопутствует и гипофосфатемия, то рекомендуется также вводить и фосфат со скоростью 5-10 ммоль/час, контролируя при этом и уровень кальция каждые 4-6 часов, так как гиперфосфатемия вызывает гипокальциемию. Введение фосфата противопоказано при почечной недостаточности.

Введение бикарбоната натрия при кетоацидотической коме, как правило, противопоказано, так как вызывает парадоксальное снижение рН цереброспинальной жидкости, усугубляя проявления мозговой комы, и, кроме того, усиливает гипоксию тканей. Однако когда рН снижается ниже 7,1, что угрожает жизни больного, тогда следует ввести 1-2 флакона бикарбоната натрия (содержащих 44 мэкв/50 мл), которые добавляются к 1 л 0,45% физиологического раствора и это количество вводится быстро, в течение часа. Такая терапия повторяется до тех пор пока рН не повысится более 7,1.

Лактатацидоз (молочно-кислая кома), редкий синдром, который связан с повышенным накоплением молочной кислоты (лактата) в крови (более 6 ммоль/л), что вызывает гипоксия тканей, печеночная недостаточность или циркуляторный коллапс. Обычно лактатацидоз развивается у крайне тяжелых больных с инфарктом миокарда, сепсисом, анемией, кровотечением или поражением печени. Описаны случаи развития лактатацидоза на фоне приема фенформина, особенно с нарушенным метаболизмом лактата или фенформина.

Основными симптомами лактатацидоза являются выраженная гипервентиляция и нарушение сознания, которое переходит постепенно в глубокую кому. Гликемия умеренно повышена. Бикарбонат плазмы и рН снижены. Кетоновые тела в крови отсутствуют, а в моче могут быть слабо положительны, если больной длительное время не ел. В отсутствии азотемии гиперфосфатемия является достаточно надежным косвенным признаком лактатацидоза. Прямым указанием на лактатацидоз является

уровень молочной кислоты, превышающий 6 ммоль/л (норма около 1 ммоль/л).

Лечение заключается в устранении, прежде всего, первопричины лактатацидоза, и проведение искусственной вентиляции легких с адекватной оксигенацией. При тяжелом ацидозе (рН менее 7,1) назначается бикарбонат натрия по той же схеме, что и кетоацидотической коме.

Выделяют также и **поздние осложнения** (ретинопатия, нефропатия, нейропатия, диабетическая стопа, дерматопатия, макроангиопатия, некоторые редкие инфекции), которые развиваются при любом типе сахарного диабета и главная их причина - неполная компенсация обменных нарушений.

Поздние сосудистые осложнения диабета разделяют на две категории: микроангиопатию и макроангиопатию. **Микроангиопатия** - специфическое для сахарного диабета поражение мелких сосудов (капилляров и прекапиллярных артериол), для которого характерно утолщение базальной мембраны капилляров. Микроангиопатия клинически проявляется ретинопатией, нефропатией. Кроме того, могут вовлекаться и мелкие сосуды сердца, что сопровождается развитием кардиомегалии и сердечной недостаточности при интактных коронарных сосудах. **Макроангиопатией** называют атеросклеротическое поражение сосудов, которое при диабете прогрессирует заметно быстрее, чем у лиц без диабета.

Диабетическую ретинопатию разделяют на два основных типа: непролиферативную и пролиферативную. Непролиферативная ретинопатия является ранней стадией поражения сетчатки при диабете и характеризуется такими изменениями как микроаневризмы, точечные кровоизлияния, экссудаты и отек сетчатки. На этой стадии через ретинальные капилляры проникают в сетчатку белки, липиды или эритроциты. Когда в этот процесс вовлекается желтое пятно, зона с наибольшим числом клеток зрения, нарушается острота зрения.

Прролиферативная ретинопатия характеризуется прорастанием в сетчатку и стекловидное тело новых капилляров и фиброзной ткани. Это связано с окклюзией мелких сосудов сетчатки, что вызывает ее гипоксию; а это, в свою очередь, стимулирует рост новых сосудов. Вновь образованные сосуды обладают повышенной ломкостью, что и предрасполагает к кровоизлияниям. Зрение сохраняется до тех пор, пока не происходит кровоизлияния в стекловидное тело или отслойка сетчатки.

Лечение заключается в панретиальной ксеноновой или аргоновой лазерной фотокоагуляционной терапии, которая, снижая потребность сетчатки в кислороде, приостанавливает пролиферацию сосудов. В случае повторяющихся в течение года кровоизлияний в стекловидное тело, проводят хирургическое удаление стекловидного тела (витрэкомия), что, в определенной степени, восстанавливает зрение. Поскольку ранняя диагностика пролиферативной ретинопатии и ее немедленное лечение

способствуют сохранению зрения, то у больных с длительностью диабета более 10 лет необходимо ежегодно планово исследовать глазное дно.

Выделяют два типа **катаракты при диабете** - субкапсулярную и сенильную. Субкапсулярная катаракта развивается преимущественно при СД 1 типа, иногда очень быстро и, как правило, на фоне высокой гипергликемии у больных с плохо компенсируемым сахарным диабетом. При осмотре выявляются хлопьевидные (как “снежинки”) образования, локализующиеся под капсулой хрусталика. Сенильная катаракта обусловлена склеротическими изменениями в ядре хрусталика.

Диабетическая нефропатия - в начальной стадии у больных СД 1 типа проявляется гиперфилтрацией, а в дальнейшем характер поражения почек при обоих типах диабета совпадает: утолщается базальная мембрана капилляров и мезангиум клубочков, что сопровождается повышенной клубочковой проницаемостью и вначале развивается микроальбуминурия (при экскреции альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут), а затем и протеинурия (более 300 мг/сут). Устойчивая протеинурия является чрезвычайно неблагоприятным симптомом поражения почек при диабете, так как ХПН возникает обычно спустя 5 лет. Артериальная гипертензия - менее чувствительный показатель поражения почек и тесно связан со степенью альбуминурии и длительностью диабета. Протеинурия 3-5 г/сут ведет к гипоальбуминемии и развитию отеков (нефротический синдром). После появления азотемии отражает обширное поражение почек, которое тяжелая уремия развивается спустя примерно 3-4 года.

Лечение нефропатии включает следующие направления: компенсация диабета, нормализация АД, коррекция гиперлипидемии и замедление прогрессирования протеинурии. Инфекция мочевых путей нередко развивается при диабете и требует соответствующего лечения (бессимптомная бактериурия). Активное лечение артериальной гипертензии существенно замедляет развитие конечной стадии нефропатии. Наиболее эффективны и патогенетичны в этом отношении ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл, периндоприл), которые единственные уменьшают альбуминурию, особенно на стадии микроальбуминурии. При непереносимости ингибиторов АПФ или недостаточной их эффективности для лечения гипертензии может быть арсенал гипотензивных препаратов, не ухудшающих почечный кровоток, и их комбинация, особенно допегит (метилдофа), антагонисты кальция продленного действия (кордафлекс-ретард, амлодипин, стамло), блокаторы имидазолиновых рецепторов ЦНС (моксонидин, рилменидин, физиотенз, цинт).

При ХПН эффективность гемодиализа у больных СД весьма ограничена, прежде всего, ввиду быстрого прогрессирования макроангиопатии и развития инфаркта и инсульта. Имеется успешный опыт применения перитонеального диализа в амбулаторных условиях и в

настоящее время он рассматривается как один из возможных перспективных методов лечения больных диабетической нефропатией, имеющий низкий процент осложнений.

Трансплантация почек часто дает хорошие результаты, и при наличии подходящего донора и отсутствии противопоказаний может быть методом выбора.

Диабетическая нейропатия включает следующие основные формы: периферическую, мононейропатическую, амиотрофическую и автономную.

Периферическая нейропатия обусловлена симметрической сегментарной демиелинизацией длинных нервных аксонов и является одним из наиболее частых осложнений диабета. Больные жалуются на ощущения жжения, онемения и покалывания, которые усиливаются по ночам. Нарушается тактильная чувствительность в виде носков и перчаток. Снижаются глубокие сухожильные рефлексы и вибрационная чувствительность. Постепенно присоединяются болевые ощущения. Интенсивность боли разная - от умеренной до "простреливающей" и непереносимой, и обычно усиливающейся по ночам. Радикулопатию, сопровождающуюся болью в грудной клетке или в области живота бывает трудно отличить от инфаркта миокарда или острого живота.

Таблица. Дифференциальная диагностика диабетической полинейропатии и ангиопатии

Полинейропатия	Ангиопатия
Теплые ноги пациента	Холодные ноги пациента
Жалобы в состоянии покоя	Жалобы при физической нагрузке
Хорошо прощупываемый пульс на ногах	Выпадение пульса на ногах
Выпадение чувствительности	Отсутствие выпадения чувствительности
Выпадение рефлексов	Сохраненные рефлексы
Трофические изменения на ногах в местах сдавливания	Концевые повреждения тканей
Допплеровская реограмма – в норме	Снижение кровотока в ногах

Для лечения болевой формы диабетической нейропатии было предложено целый ряд фармакологических средств, включая обычные ненаркотические анальгетики, дифенин или карбамазепин в противосудорожных дозах и amitriptilin в субантидепрессивных дозах (25-50 мг на ночь) в виде монотерапии или в комбинации с фторфеназином, 1 мг три раза в день. Но если 7-10 дней такого лечения не приносят облегчения - эти препараты следует отменить. Назначают

препараты тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты – тиоктацид, берлитион по 600 мг/сут, начиная с внутривенных инфузий. Эффективны водорастворимые препараты витаминов группы В (мильгамма-100, бенфогамма).

Не последнее место в лечении нейропатии занимает и хорошая компенсация обменных нарушений. Поскольку периферическая нейропатия является одной из основных причин развития диабетической стопы, то каждый такой больной должен быть обучен методам ее профилактики (см. ниже).

Мононейропатия связана с изолированным поражением одного нерва или нервного корешка (как правило, бедренного, седалищного, латерального бедренного кожного или третьего черепного нервов). Предполагается, что мононейропатия обусловлена окклюзией сосуда, кровоснабжающего нерв.

Чаще всего больных беспокоят боли в области иннервации пораженного нерва. Диабетический паралич третьего черепного нерва, проявляющийся птозом и офтальмоплегией, отличается от таких, прогностически более неблагоприятных заболеваний, как аневризма и тромбоз кавернозного синуса тем, что при диабетической мононейропатии сохраняются зрачковые рефлексы на свет. Остро возникающая односторонняя опоясывающая боль в области грудной клетки или живота (радикулопатия) может симулировать опоясывающий лишай или острый живот. Мононейропатия - прогностически благоприятное осложнение диабета, поскольку в большинстве случаев наступает спонтанное выздоровление в течение 3-18 месяцев.

Диабетическая амиотрофия проявляется обычно двусторонней атрофией и слабостью мышц ягодиц и бедер; реже поражаются мышцы плечевого пояса. При этом амиотрофия не сочетается с болевым синдромом и, чаще всего, развивается у пожилых больных. Прогноз обычно благоприятный: через несколько месяцев у большинства больных наступает спонтанное выздоровление. Больных с амиотрофией желательно лечить инсулином даже в тех случаях, когда компенсация диабета достигается и таблетированными препаратами, что улучшает прогноз заболевания.

Автономная нейропатия проявляется ортостатической гипотонией, импотенцией, ретроградной эякуляцией, гипотонией мочевого пузыря, гастропарезом и диабетической диареей. Поражение блуждающего нерва сопровождается вначале снижением синусовой аритмии (потеря variability интервала R-R на ЭКГ), а затем развивается синусовая тахикардия. Судомоторные нарушения вызывают дистальный ангидроз (снижение потливости ладоней и стоп) и компенсаторно развивается центральный гипергидроз (повышенная потливость лица и туловища). Диабетический нейропатический отек связан с симпатической денервацией сосудов. Автономная нейропатия, снижая активность симпатoadреноловой системы, маскирует ранние

симптомы гипогликемии при диабете, что нередко ведет к непрогнозируемым быстро развивающимся тяжелым гипогликемиям на фоне инсулинотерапии. Лечение автономной нейропатии симптоматическое.

Диабетическая стопа - развивается вследствие диабетической нейропатии и периферической ангиопатии, которые способствуют повышенному травмированию стопы и кожной поверхности, образованию мозолей и инфицированных плохо заживающих язв, остеопорозу и частым, обычно бессимптомным, переломам костей стопы (сустав Шарко). Главным в лечении диабетической стопы являются меры профилактики.

Больной должен ежедневно осматривать стопы, включая и подошвы (с помощью зеркала), чтобы вовремя обнаружить минимальные поражения кожи стопы. Следует ежедневно менять носки и мыть ноги (не отмачивая!) теплой водой с мылом, тщательно их вытирая полотенцем, особенно между пальцев. Смазывать сухую кожу увлажняющим кремом для лица или тела, не оставляя крем между пальцев. Состригать ногти по прямой, оставляя слегка выступающие с латеральной поверхности края, для профилактики “вросшего ногтя”. Сухие мозоли аккуратно удаляются только морской губкой (но не бритвой или другими режущими инструментами!).

Обувь должна быть удобной и не тесной и, перед тем как надеть, ее всегда нужно осматривать и ощупывать изнутри на предмет обнаружения инородных тел. Больной не должен: курить; мыть ноги горячей или холодной водой; использовать согревающие грелки или лампы; срезать мозоли или использовать для их удаления специальные мази (специальные микрохирургические вмешательства на стопах может осуществлять только врач-подиатр, хирург или медсестра, прошедшие специальную подготовку); класть ногу на ногу; носить сандалии и другую открытую обувь, особенно на пляже; носить обувь без носок; носить носки или чулки со швами или грубыми складками, а также со сдавливающими ногу тугими резинками.

Все сказанное должно быть тщательно разъяснено каждому больному с симптомами диабетической стопы. При возникновении нейропатической язвы стопы (и сохраненном кровоснабжении стопы) назначается антибиотикотерапия и постельный режим или, по крайней мере, резкое ограничивается нагрузка на пораженную стопу, до тех пор, пока не наступит заживление раны, что нередко требует многих недель лечения. Когда трофические нарушения в области стопы обусловлены, главным образом, нарушением кровоснабжения конечности (не прощупывается пульс на крупных артериях стопы), то консервативное лечение - неэффективно и применяется, там где возможно, пластика сосудов, а в остальных случаях - ампутация или некрэктомия пораженной ткани.

Дермопатия может проявляться в виде коричневого цвета

атрофических участков кожи, локализующихся обычно в области голеней (“пятнистая голень”), что связывают с гликозилированием тканей или сосудистыми нарушениями. Редким осложнением диабета является липоидный некробиоз, который чаще всего поражает кожу передней поверхности голеней и проявляется резким истончением кожи, через которую становятся видны подкожные сосуды, как через папиросную бумагу; иногда пораженный участок изъязвляется, что лечится симптоматически.

Инфекционные поражения в виде бактериурии, кандидозного эзофагита и кандидозного вагинита часто встречаются у больных диабетом. Некоторые редкие инфекции наблюдаются практически исключительно при диабете, в частности, эмфизематозный холецистит, мукомикоз, злокачественный наружный отит и папиллонекроз почек.

ЛЕЧЕНИЕ СОБСТВЕННО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Идеальные цели лечения сахарного диабета включают сохранение нормального стиля жизни; нормализация обмена углеводов, белков и жиров; предотвращение гипогликемических реакций; предотвращение поздних осложнений диабета; психологическая адаптация к жизни с хроническим заболеванием. Эти цели могут быть лишь отчасти достигнуты у больных диабетом, что обусловлено несовершенством современной заместительной терапии. Вместе с тем, на сегодня твердо установлено, что чем ближе гликемия у больного к нормальному уровню, тем менее вероятно развитие поздних осложнений диабета.

К достижению хорошей компенсации диабета следует стремиться каждому больному с первых дней заболевания, чему способствует их обучение в “школах больного диабетом”. А там, где не организовано такого рода школ, больные должны быть обеспечены, по крайней мере, специальными обучающими материалами (книги, брошюры, журналы, газеты) и дневниками больного диабетом. Самостоятельное и эффективное лечение также предполагает обеспечение всех больных диабетом портативными средствами экспресс-исследования гликемии, глюкозурии и кетонурии в домашних условиях, а также ампулами с глюкагоном для устранения тяжелой гипогликемии (набор гипокит).

Диетотерапия заключается в назначении сбалансированной диеты, содержащей 50% углеводов, 20% белков и 30% жиров и соблюдении регулярного 5-6 разового питания (стол N 9).

Из **сахарозаменителей** на сегодня широко используются аспартам (представляющий собой химическое соединение аспарагиновой и фенилаланиновой аминокислот), сукразит, сладекс, сахарин.

В диету больного диабетом может быть включен препарат, антагонист амилазы и сукразы, снижающий всасывание сложных углеводов - акарбоза.

Инсулинотерапия СД 1 типа. Поскольку сахарный диабет 1 типа характеризуется абсолютной инсулиновой недостаточностью, то заместительная терапия инсулином проводится на всех этапах развития

заболевания. И по этой же причине лечение СД 1 типа таблетированными сахароснижающими препаратами, в частности сульфаниламидами и, тем более, бигуанидами, абсолютно противопоказано даже в короткий период временной ремиссии СД 1 типа, в начале болезни.

Принцип лечения больного СД 1 типа заключается в экзогенном введении инсулина, без которого развивается гипергликемическая, кетоацидотическая кома (ДКА). **Целью лечения** является достижение нормогликемии и обеспечение нормального роста и развития организма, поскольку основной контингент этих больных дети, подростки и молодые люди. При установлении диагноза сахарного диабета 1 типа следует немедленно приступить к инсулинотерапии, которая является пожизненной. Своевременно начатая и хорошо спланированная инсулинотерапия позволяет в 75-90% случаев добиться временной ремиссии (медовый месяц), а в дальнейшем стабилизировать течение болезни и отсрочить развитие осложнений. Инсулинотерапию больным СД 1 типа целесообразно проводить в режиме многократных инъекций. Существуют разные варианты режима многократных инъекций инсулина, но наиболее приемлемыми являются два из них:

1. Инсулин короткого действия (Актрапид, Хумулин Р, Инсуман Рапид) перед основными приемами пищи и инсулин средней длительности действия (Монотард, Протафан, Хумулин НПХ, Инсуман Базал) перед завтраком и перед сном.

2. Инсулин короткого действия (Актрапид, Хумулин Р, Инсуман Рапид) перед основными приемами пищи и инсулин средней длительности действия (Монотард, Протафан, Хумулин НПХ, Инсуман Базал) только перед сном.

Суточную дозу инсулина короткого действия распределяют следующим образом: 40% вводят перед завтраком, 30% перед обедом и 30% перед ужином. Под контролем гликемии натошак (6.00) следует корректировать дозу ИПД, введенного перед сном, по уровню гликемии перед обедом (13.00) корректируют дозу инсулина ИПД, введенного перед завтраком. Доза ИКД корректируется под контролем постпрандиальной гликемии.

В настоящее время выпускаются препараты говяжьего, свиного и человеческого инсулинов, причем первый от человеческого отличается тремя аминокислотами, второй – одной, и поэтому интенсивность образования антител к первому выше, чем ко второму.

Очистка препарата инсулина путем повторной кристаллизации и хроматографии используется для производства так называемого “монопикового” инсулина, который хотя и лишен белковых примесей, но содержит примеси в виде химических модификаций молекулы инсулина - моно-дезамидо инсулина, моно-аргинин инсулина и др., а также имеет кислую среду, что способствует развитию побочных местных реакций на препараты инсулина.

Дополнительной очисткой такого препарата с помощью ион-

обменной хроматографии устраняются и эти примеси и получают так называемый “монокомпонентный” инсулин (МС), который содержит только инсулин и имеет, как правило, нейтральную рН. Все препараты человеческого инсулина - монокомпонентные. В настоящее время говяжий, свиной и человеческий инсулины могут производиться с помощью генной инженерии и полусинтетически.

Препараты инсулина разделяют на три группы в зависимости от продолжительности их действия:

короткого действия (простой, растворимый, нормальный, семиленте) инсулин с длительностью действия 4-6 часов;

средней продолжительности (промежуточного) действия (ленте, НПХ) - до 10-18 часов;

длительного действия (ультраленте), с продолжительностью 24-36 часов.

Препараты инсулина для введения инсулиновым шприцем содержатся во флаконах в концентрации 40 ЕД в 1 мл раствора, а для введения инсулиновыми ручками - в так называемом картридже-пенфилл в концентрации 100 ЕД в 1 мл (новорапид-пенфилл).

Инъекции инсулина обычно производят специальными инсулиновыми шприцами в подкожно-жировую клетчатку. Причем в домашних условиях место введения инсулина не обязательно дезинфицировать (протирая, например, спиртом), а вполне достаточно соблюдать гигиену тела - регулярный ежедневный душ, чистое белье и т.п. Рекомендуются места для самостоятельного введения инсулина - область живота, бедра, ягодицы и предплечья. Средняя суточная доза инсулина при СД 1 типа составляет 0,4-0,9 ЕД/кг массы тела: когда она выше, то это обычно свидетельствует об инсулинорезистентности, но чаще о передозировке инсулина, а более низкая потребность наблюдается в период неполной ремиссии СД. В состоянии компенсации обмена 1 ЕД инсулина снижает гликемию на пике действия примерно на 1,5-2 ммоль/л, а одна “хлебная единица” (12 г углеводов) повышает ее приблизительно на 3 ммоль/л.

В настоящее время в клинической практике используются **две основные схемы инсулинотерапии:** а) «традиционная» инсулинотерапия, когда дважды в сутки вводится вместе с инсулином промежуточного действия инсулин короткого действия, б) интенсивная инсулинотерапия включает две схемы - 1) введение дважды в сутки инсулина промежуточного действия дополняется инсулином короткого действия, обычно вводимым перед тремя основными приемами пищи; 2) концепция “базис-болюс” - частое введение простого инсулина (“болюса”) перед приемами пищи производится на фоне вводимого в вечерние часы инсулина длительного действия (“базис”). К интенсивной терапии относят и лечение дозатором инсулина (помпой) – аппаратом, автоматически непрерывно подающим инсулин в подкожно-жировую клетчатку.

При «традиционной» инсулинотерапии инсулин вводится за 0,5 часа до еды, перед завтраком и ужином (интервалы между этими приемами пищи должны составлять около 12 часов), причем 60-70% суточной дозы вводится утром, а 30-40% - вечером. Эффективность лечения пролонгированными препаратами повышается, когда одновременно вводится простой инсулин, который предотвращает значительное повышение гликемии после завтрака и ужина.

У ряда больных наиболее эффективен режим трехкратного введения инсулина в течение суток: инсулин продленного действия (ИПД) назначается с инсулином короткого действия утром перед завтраком, а перед ужином (в 18-19 часов) вводится инсулин короткого действия (ИКД) и лишь на ночь (в 22-23 часа), перед сном, вводится второй раз в сутки ИПД.

Смеси (миксты) препаратов инсулина удобны для проведения традиционной инсулинотерапии, поскольку состоят из готовой смеси инсулинов короткого действия и НПХ, которая вводится одним шприцем два раза в день перед завтраком и ужином. Обычно производится четыре типа такого рода смесей, в которых содержится соответственно 10%, 20%, 30% или 40% простого инсулина (например, Хумулины М1, М2, М3 или М4, соответственно) в смеси с ИПД (Изофан). Фармакокинетические характеристики этих препаратов инсулина определяются, с одной стороны, простым инсулином - начинают действовать эти препараты через 30 мин после введения, а с другой, и пролонгированным инсулином, что обеспечивает «уплощенный» пик действия, растянутый во времени от 2 до 8 часов после введения инсулина; продолжительность действия определяет только пролонгированный инсулин и она составляет 12-16 часов.

Основной недостаток традиционной инсулинотерапии состоит в необходимости строгого соблюдения стабильного режима питания и физической активности. Это обстоятельство является одной из главных причин, по которой в последние годы многие больные СД предпочли перейти на режим интенсивной инсулинотерапии, который делает жизнь больного менее регламентированной, что улучшает ее качество.

Интенсивная инсулинотерапия. С началом серийного производства специальных, удобных для частого введения инсулина, так называемых инсулиновых ручек с атравматичными инъекционными иглами, режим частого введения инсулина (интенсивная инсулинотерапия) стал более привлекательным для многих больных СД.

Принцип интенсивной инсулинотерапии заключается в том, что с помощью утренней и вечерней инъекций инсулина промежуточного действия создается определенный фоновый (базальный) уровень инсулинемии между приемами пищи и в ночные часы, а за 30 мин перед основными приемами пищи (3-4 раза в день) вводится адекватная пищевой нагрузке доза простого инсулина. На фоне режима интенсивной инсулинотерапии, в отличие от традиционного, суточная доза

продолжительного инсулина оказывается существенно меньше, а простого - больше.

Вместо двух инъекций инсулина промежуточного действия можно в вечерние часы ввести однократно инсулин длительного действия, что обеспечит базальный уровень инсулинемии в ночное время и днем между приемами пищи; перед основными приемами пищи вводится простой инсулин (концепция “базис-болус”).

Показания к применению человеческого инсулина. Поскольку препараты человеческого инсулина обладают наименьшей иммуногенностью, их особенно целесообразно назначать при диабете беременных или для быстрой компенсации острых обменных нарушений, у детей, которые, как известно, очень активно реагируют на введение чужеродных белков. Назначение человеческого инсулина также показано больным с аллергией к другим видам инсулина, а также при инсулиновых липоатрофиях и липогипертрофиях.

Осложнения инсулинотерапии проявляются в виде гипогликемических реакций, инсулинорезистентности (с потребностью в инсулине более 200 ед/сут), аллергии, липоатрофии или липогипертрофии в местах инъекций инсулина. Липогипертрофию вызывает ежедневное введение инсулина в одно и то же место. Если инсулин вводится в один и тот же участок тела не чаще одного раза в неделю липогипертрофия не развивается. Эффективного терапевтического метода лечения липогипертрофии не существует и если она представляет выраженный косметический дефект, то удаляется хирургически.

Лечение СД 2 типа. Несмотря на многочисленные публикации, посвященные лечению сахарного диабета 2 типа, у подавляющего большинства больных не достигается компенсация углеводного обмена, хотя общее самочувствие их может оставаться хорошим. Не всегда диабетик осознает значение самоконтроля и исследование гликемии осуществляет от случая к случаю. Иллюзия относительного благополучия, основывающаяся на удовлетворительном самочувствии, оттягивает начало медикаментозной терапии у многих больных сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, наличие утренней нормогликемии не исключает декомпенсацию СД у таких больных. Залог успешности терапии больных СД 2 типа – обучение в школе диабетика. Врачу необходимо чаще общаться с пациентами и поддерживать в них стремление бороться с болезнью. Необходимо мотивировать больного на необходимость похудения, ибо даже умеренное снижение веса (на 5–10% от исходного) позволяет добиться существенного снижения гликемии, липидов в крови и артериального давления. В ряде случаев состояние больных улучшается настолько, что отпадает необходимость в сахароснижающих средствах. У 90% больных СД 2 типа имеется та или иная степень ожирения, поэтому первостепенное значение придается снижению веса с помощью низкокалорийного питания и физических нагрузок.

Чрезвычайно важно обучать больных лечению и контролю заболевания в домашних условиях; лечение обычно начинают с подбора диетотерапии и, по возможности, расширяют объем физической активности. Если это лечение не нормализует нарушенный обмен веществ - назначаются таблетированные сахароснижающие средства (ССП), сульфаниламиды или бигуаниды, а в случае их неэффективности - комбинация сульфаниламидов с бигуанидами или ССП с инсулином. Новые группы препаратов – секретогоги (новонорм, старликс) и инсулинсенситайзеры, уменьшающие инсулинрезистентность (производное тиазолидиндионов - пиоглитазон, актос). При полном истощении остаточной секреции инсулина переходят на монотерапию инсулином.

Диетотерапия является основой лечения СД 2 типа. Строгое соблюдение диеты N 8 с разгрузочными днями (при ожирении) и повышение физической активности могут существенно снизить потребность в сахароснижающих препаратах. Физические упражнения, уменьшая инсулинорезистентность, способствуют снижению гиперинсулинемии и улучшают толерантность к углеводам. Кроме того, липидный профиль становится менее атерогенным - снижаются общий холестерин плазмы и триглицериды и повышается холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Низкокалорийная диета может быть сбалансированной и несбалансированной. При сбалансированной низкокалорийной диете снижается общая калорийность пищи без изменения ее качественного состава, в отличие от несбалансированной диеты с низким содержанием углеводов и жиров. В рационе больных должны быть продукты с высоким содержанием клетчатки (зерновые, овощи, фрукты, хлеб из муки грубого помола). В диету рекомендуется включать волокнистую клетчатку, пектин или гуар-гуар в количестве 15 г/сут. При сложности ограничения жиров в пище необходимо принимать орлистат, который препятствует расщеплению и всасыванию 30% принятого жира и, по некоторым данным, снижает инсулинорезистентность. Результаты от монотерапии диетой можно ожидать лишь при снижении веса на 10% и более от исходного. Этого можно достичь повышением физической активности наряду с низкокалорийным сбалансированным питанием.

Ежедневные физические упражнения обязательны. При этом повышается поглощение глюкозы мышцами, чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшается кровоснабжение органов и тканей, что приводит к снижению гипоксии, неминуемого спутника плохо компенсированного диабета в любом возрасте, особенно пожилым. Объем физических упражнений у пожилых, гипертоников и имеющих инфаркт миокарда в анамнезе должен определяться врачом. Если нет иных предписаний, можно ограничиться ежедневной 30-минутной ходьбой (3 раза по 10 минут). При декомпенсации сахарного диабета физические упражнения малоэффективны. При больших физических

нагрузках возможно развитие гипогликемии, поэтому дозы сахароснижающих препаратов (и особенно инсулина) должны быть снижены на 20%. Если диетой и физическими упражнениями не удастся достичь нормогликемии, следует прибегнуть к медикаментозному лечению сахарного диабета 2 типа.

Более 60% больных сахарным диабетом 2 типа лечатся пероральными сахароснижающими препаратами. Вот уже более 40 лет основой пероральной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа остается сульфонилмочевина. Основным механизмом действия препаратов сульфонилмочевины является стимуляция секреции собственного инсулина.

Любой препарат сульфонилмочевины после приема внутрь связывается со специфическим белком на мембране β -клетки поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина. Кроме этого, некоторые препараты сульфонилмочевины восстанавливают (повышают) чувствительность β -клеток к глюкозе. Сульфонилмочевинным препаратам приписывается действие, заключающееся в повышении чувствительности клеток жировой, мышечной, печеночной и некоторых других тканей к действию инсулина, в усилении транспорта глюкозы в скелетных мышцах. Для больных сахарным диабетом 2 типа с хорошо сохраненной функцией секреции инсулина эффективна комбинация сульфонилмочевинного препарата с бигуанидом.

Сульфаниламиды (препараты сульфонилмочевины) являются производными молекулы мочевины, в которой атом азота замещается различными химическими группами, что определяет фармакокинетические и фармакодинамические различия этих препаратов. Но все они стимулируют секрецию инсулина.

Препараты сульфаниламидов быстро всасываются, даже когда принимаются вместе с едой, и поэтому их можно принимать во время еды. Дадим краткую характеристику наиболее распространенным сульфаниламидам.

Толбутамид (син. бутамид, орабет), таблетки по 0,25 и 0,5 г - наименее активный среди сульфаниламидов и обладает самой короткой продолжительностью действия - 6-10 часов, в связи с чем может назначаться 2-3 раза в день. Хотя это один из первых препаратов сульфаниламочевины, он до сих пор применяется в некоторых случаях, так как имеет мало побочных эффектов.

Хлорпропамид (син. диабенез), таблетки по 0,1 и 0,25 г - имеет наибольшую продолжительность действия - более 24 часов и принимается поэтому 1 раз в день, утром. Его прием сопровождается наибольшей частотой побочных эффектов, самым серьезным среди которых является длительная и трудно устраняемая гипогликемия. Наблюдалось также развитие выраженной гипонатриемии и антабусоподобные реакции. На сегодня он используется редко.

Глибенкламид (син. манинил, бетаназ, даонил, эуглюкон), таблетки

по 5 мг - один из наиболее часто используемых в Европе сульфаниламидов. Назначается, как правило, два раза в день, утром и вечером. Современная фармацевтическая форма – микронизированный манинил по 1,75 и 3,5 мг, он лучше переносится и более мощно действует.

Глипизид (син. диабенез, минидиаб), таблетки по 5 мг/табл. Подобно глибенкламиду, этот препарат в 100 раз активнее толбутамида, длительность действия достигает 10 часов, и потому он обычно назначается два раза в день.

Гликлазид (син. диабетон, предиан, глидиаб, глизид), таблетки по 80 мг - его фармакокинетические параметры находятся где-то между параметрами глибенкламида и глипизида. Обычно назначается два раза в день, сейчас имеется диабетон МВ (модифицированного высвобождения), его принимают 1 раз в день.

Гликвидон (син. глюренорм), таблетки по 30 и 60 мг. Препарат метаболизируется печенью полностью до неактивной формы, поэтому может применяться при ХПН. Его прием практически не сопровождается развитием тяжелой гипогликемии и поэтому он особенно показан пожилым больным.

К современным сульфаниламидам 3 поколения относится глимепирид (амарил), таблетки по 1, 2, 3, 4 мг. Обладает мощным продленным гипогликемизирующим действием, близким к маниилу. Применяется 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 6 мг.

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

Очень редко в первые недели лечения прием сульфаниламидов развиваются диспепсия, кожная гиперчувствительность или реакция системы кроветворения.

Поскольку алкоголь подавляет глюконеогенез в печени, то его прием может вызвать гипогликемию у больного, получающего сульфаниламиды.

Резерпин, клонидин и неселективные бета-блокаторы также способствуют развитию гипогликемии, подавляя в организме контринсулиновые механизмы регуляции и, кроме того, могут маскировать ранние симптомы гипогликемии. Снижают действие сульфаниламидов мочегонные, глюкокортикоиды, симпатомиметики и никотиновая кислота.

Бигуаниды являются производными гуанидина и усиливают поглощение глюкозы скелетными мышцами. Бигуаниды стимулируют

продукцию лактата в мышцах и/или органах брюшной полости и поэтому у многих больных, получающих бигуаниды, повышен уровень лактата. Однако молочно-кислый ацидоз развивается лишь у больных со сниженной элиминацией бигуанидов и лактата или при повышенной продукции лактата, в частности, у больных с пониженной функцией почек (они противопоказаны при повышенном уровне креатинина сыворотки), с болезнями печени, алкоголизмом и сердечно-легочной недостаточностью. Молочно-кислый ацидоз особенно часто наблюдался на фоне приема фенформина и буформина, которые поэтому сняты с производства. На сегодня только метформин (син. глюкофаг, сиофор, диформин, дианормет) используется в клинической практике. Поскольку метформин снижает аппетит и не стимулирует гиперинсулинемию, его применение наиболее оправдано при СД тучных, облегчая таким больным соблюдение диеты и способствуя, тем самым, снижению массы тел. Метформин также улучшает липидный обмен, снижая уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Интерес к метформину в настоящее время резко возрос. Это связано с особенностями механизма действия этого препарата. Можно сказать, что главным действием метформина является повышение чувствительности тканей к инсулину, подавление продукции глюкозы печенью и, естественно, снижение гликемии натощак, замедление всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте. Существуют и дополнительные эффекты этого препарата, положительно влияющие на жировой обмен, свертываемость крови и АД.

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

Поскольку сульфаниламиды в основном стимулируют секрецию инсулина, а метформин улучшает, главным образом, его действие, то они могут дополнять сахароснижающее действие друг друга. Комбинация этих препаратов не повышает риск побочных эффектов, не сопровождается неблагоприятным их взаимодействием и потому они с успехом комбинируются при лечении СД 2 типа.

Целесообразность использования препаратов сульфонилмочевины не подлежит сомнению, ибо важнейшим звеном патогенеза СД 2 типа является секреторный дефект β -клетки. С другой стороны,

инсулинорезистентность - почти постоянный признак СД 2 типа, что обуславливает необходимость применения метформина. Метформин в комбинации с препаратами сульфонилмочевины является эффективной формой терапии, которая интенсивно используется уже много лет и позволяет добиться снижения дозы препаратов сульфонилмочевины.

По мнению ряда исследователей, комбинированная терапия метформином и препаратами сульфонилмочевины так же эффективна, как и комбинированная терапия инсулином и препаратами сульфонилмочевины, или монотерапия инсулином у пациентов с плохим эффектом от предшествовавшей терапии. Подтверждение наблюдений того, что комбинированная терапия сульфонилмочевинной и метформином имеет существенные преимущества перед монотерапией, способствовало созданию официальной формы препарата, содержащего оба компонента (**глибомет**).

Вторичная резистентность к сульфаниламидным препаратам. Несмотря на то, что ведущим механизмом развития СД 2 типа является инсулинорезистентность тканей, секреция инсулина у этих больных с годами также снижается, и поэтому эффективность лечения сульфаниламидами падает со временем: у 5-10 % больных ежегодно и у большинства - через 12-15 лет терапии. Такая потеря чувствительности называется вторичной резистентностью к сульфаниламидам, в противоположность первичной, когда они оказываются неэффективными с самого начала лечения.

Резистентность к сульфаниламидам проявляется прогрессирующей потерей веса, развитием гипергликемии натощак, посталиментарной гипергликемии, нарастанием глюкозурии и повышением уровня HbA_{1c}.

При вторичной резистентности к сульфаниламидам вначале назначается комбинация инсулина (ИПД) и сульфаниламидов. Вероятность положительного эффекта комбинированной терапии высока в том случае, когда она назначается на самых ранних этапах развития вторичной резистентности, т.е. при уровне тощачковой гликемии между 7,5-9 ммоль/л.

Возможно применение актоса (пиоглитазона) – препарата, уменьшающего инсулинорезистентность, позволяющего снизить дозу ИПД и в ряде случаев его отменить. Принимают актос по 30 мг 1 раз в сутки. Его можно сочетать как с метформином, так и с препаратами сульфонилмочевины.

Но наиболее распространенная схема комбинированного лечения состоит в том, что ранее назначенное лечение сульфаниламидами дополняется небольшими дозами (8-10 ЕД) препаратов средней продолжительности действия (например, НПХ или готовые “миксты” - смеси препаратов короткого и пролонгированного действия) 1-2 раза в сутки (8.00, 21.00) и доза постепенно повышается с шагом 2-4 ЕД каждые 2-4 дня.

При этом доза сульфаниламида должна быть максимальной, и такое

лечение может сочетаться с гипокалорийной диетой (1000-1200 ккал/сут) при СД у тучных. При неэффективности режима однократного введения инсулина он вводится два раза в сутки, с контролем гликемии в критических точках: натощак и в 17.00. Обычно необходимая доза ИПД составляет 10-20 ЕД/сут. Когда потребность в инсулине выше, это свидетельствует о полной резистентности к сульфаниламидам, и тогда назначается монотерапия инсулином, т.е. сульфаниламидные препараты полностью отменяются.

Арсенал сахароснижающих препаратов, применяемых при лечении сахарного диабета 2 типа, достаточно большой и продолжает пополняться. Помимо производных сульфонилмочевины и бигуанидов, сюда входят секретогены, производные аминокислот, сенситайзеры инсулина (тиазолидиндионы), ингибиторы α -глюкозидазы (глюкобай) и инсулины.

Основываясь на данных исследований, доказывающих важную роль аминокислот (помимо глюкозы) в процессе секреции инсулина β -клетками непосредственно в процессе еды, было начато изучение сахароснижающей активности аналогов фенилаланина, бензойной кислоты, увенчавшееся синтезом натеглинида и репаглинида (новонорм).

Новонорм - пероральный быстродействующий гипогликемический препарат. Быстро снижает уровень глюкозы в крови путем стимуляции высвобождения инсулина из функционирующих бета-клеток поджелудочной железы. Механизм действия связан со способностью препарата закрывать АТФ-зависимые каналы в мембранах бета-клеток за счет воздействия на специфические рецепторы, что приводит к деполяризации клеток и открытию кальциевых каналов. В результате повышенный приток кальция индуцирует секрецию инсулина бета-клетками.

После приема препарата инсулиноотропный ответ на прием пищи наблюдается в течение 30 мин, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. В периоды между приемами пищи не отмечается повышения концентрации инсулина. У больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом (тип 2) при приеме препарата в дозах от 0,5 до 4 мг отмечается дозозависимое снижение уровня глюкозы в крови.

Секреция инсулина, стимулируемая натеглинидом и репаглинидом, близка к физиологической ранней фазе секреции гормона у здоровых лиц после приема пищи, что приводит к эффективному снижению пиков концентрации глюкозы в постпрандиальном периоде. Они обладают быстрым и кратковременным эффектом на секрецию инсулина, благодаря чему предупреждают резкое повышение гликемии после еды. При пропуске приема пищи эти препараты не применяются.

Натеглинид (старликс) - производное фенилаланина. Препарат восстанавливает раннюю секрецию инсулина, что приводит к уменьшению постпрандиальной концентрации глюкозы в крови и уровня

гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Под влиянием натеглинида, принятого до еды, происходит восстановление ранней (или первой) фазы секреции инсулина. Механизм этого явления заключается в быстром и обратимом взаимодействии препарата с K⁺_{АТФ}-зависимыми каналами бета-клеток поджелудочной железы. Селективность натеглинида в отношении K⁺_{АТФ}-зависимых каналов бета-клеток поджелудочной железы в 300 раз превосходит таковую в отношении каналов сердца и сосудов.

Натеглинид, в отличие от других пероральных гипогликемических средств, вызывает выраженную секрецию инсулина в пределах первых 15 мин после приема пищи, благодаря чему сглаживаются постпрандиальные колебания ("пики") концентрации глюкозы в крови. В последующие 3-4 ч уровень инсулина возвращается к исходным значениям, таким образом удается избежать развития постпрандиальной гиперинсулинемии, которая может приводить к отсроченной гипогликемии.

Старликс следует принимать перед едой. Промежуток времени между приемом препарата и приемом пищи не должен превышать 30 мин. При применении старликса в качестве монотерапии рекомендуемая доза составляет 120 мг 3 раза/сут (перед завтраком, обедом и ужином). Если при таком режиме дозирования не удастся достичь желаемого эффекта, разовую дозу можно увеличить до 180 мг.

Другим прандиальным регулятором гликемии является **акарбоза (глюкобай)**. Ее действие разворачивается в верхнем отделе тонкого кишечника, где она обратимо блокирует α-глюкозидазы (глюкоамилаза, сахараза, мальтаза) и тем самым препятствует ферментативному расщеплению поли- и олигосахаридов. Это предупреждает всасывание моносахаридов (глюкозы) и снижает резкий подъем сахара крови после еды. Ингибирование α-глюкозидазы акарбозой происходит по принципу конкуренции за активный центр фермента, расположенного на поверхности микроворсинок тонкого кишечника. Предотвращая подъем гликемии после приема пищи, акарбоза достоверно снижает уровень инсулина в крови, что способствует улучшению качества метаболической компенсации, свидетельством чего является снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Применение акарбозы в качестве единственного перорального антидиабетического средства достаточно, чтобы вызвать существенное улучшение метаболических нарушений у больных СД 2 типа, которые не компенсируются лишь одной диетой. В тех же случаях, когда подобная тактика не приводит к желаемым результатам, назначение акарбозы с препаратами сульфонилмочевины (глюренорм) приводит к существенному улучшению метаболических показателей. Это особенно важно для пожилых больных, не всегда готовых к переходу на инсулинотерапию. Такая комбинация значительно снижает дозу препаратов сульфонилмочевины.

У больных СД 2 типа, получавших инсулинотерапию, суточная доза инсулина снижалась в среднем на 10 ЕД, в то время как у больных, получавших плацебо, доза инсулина возросла на 0,7 ед. Преимуществом акарбозы является и то, что при монотерапии она не вызывает гипогликемии.

Монотерапия инсулином при СД 2 типа, т.е. не комбинируемая с сульфаниламидами, обязательно назначается при выраженной декомпенсации обмена, развившейся на фоне лечения сульфаниламидами, а также при болевой форме периферической нейропатии, амиотрофии или диабетической стопе, гангрене (терапия только ИКД или «болюс-базал»).

Инсулинотерапия при СД 2 типа. Несмотря на определение сахарного диабета II типа как “инсулиннезависимого”, у большого числа больных с этим типом диабета, в конце концов, развивается абсолютная инсулиновая недостаточность, что требует назначения инсулина (инсулинпотребный СД).

При неудачной терапии ССП инсулинотерапия, бесспорно, является эффективным способом лечения. Лечение инсулином в виде монотерапии показано, прежде всего, при первичной резистентности к сульфаниламидам, когда лечение диетой и сульфаниламидами не приводит к оптимальным показателям гликемии в течение 4 недель, а также при вторичной резистентности к сульфаниламидам на фоне истощения резервов эндогенного инсулина, когда необходимая для компенсации обмена доза инсулина, назначаемая в комбинации с сульфаниламидами, оказывается высокой (более 20 ЕД/сут). Принципы лечение инсулином инсулинопотребного СД и СД 1 типа практически совпадают.

По мнению Американской диабетической ассоциации, через 15 лет большей части больных сахарным диабетом 2 типа требуется инсулин. Однако прямым показанием к моноинсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа является прогрессирующее снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Опыт показывает, что приблизительно 40% больных сахарным диабетом типа 2 нуждаются в инсулинотерапии, но на самом деле этот процент значительно ниже, чаще из-за противодействия пациентов. У остальных 60% больных, которым не показана моноинсулинотерапия, к сожалению, лечение препаратами сульфонилмочевины также не приводит к компенсации СД.

Если даже в течение светового дня удастся снизить гликемию, то практически у всех сохраняется утренняя гипергликемия, которая обусловлена ночной продукцией глюкозы печенью. Использование инсулина у этой группы больных приводит к повышению массы тела, что усугубляет инсулинорезистентность и повышает потребность в экзогенном инсулине, кроме того, следует учитывать неудобства, причиняемые больному частым дозированием инсулина и несколькими инъекциями в день. Избыток инсулина в организме также вызывает беспокойство у эндокринологов, потому что с ним связывают развитие и

прогрессирование атеросклероза, артериальную гипертензию.

По мнению экспертов ВОЗ, инсулинотерапию при СД 2 типа следует начинать не слишком рано и не слишком поздно. Существует по меньшей мере 2 способа ограничения доз инсулина у больных, не компенсируемых лишь на одной терапии препаратами сульфонилмочевины: комбинация препарата сульфонилмочевины с инсулином продленного действия (особенно на ночь) и комбинация препарата сульфонилмочевины с метформином.

Комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины и инсулина имеет значительные преимущества, и в ее основе лежат дополняющие друг друга механизмы действия. Высокий уровень глюкозы в крови обладает токсическим эффектом на β -клетки, в связи с чем снижается секреция инсулина, а назначение инсулина путем снижения гликемии может восстановить ответ поджелудочной железы на сульфонилмочевину. Инсулин подавляет образование глюкозы в печени ночью, что приводит к снижению уровня гликемии натощак, а сульфонилмочевина вызывает повышение секреции инсулина после приема пищи, тем самым контролируя уровень гликемии днем.

В ряде исследований проводилось сравнение между двумя группами больных сахарным диабетом 2 типа, из которых 1 группа получала лишь инсулинотерапию, а другая группу комбинированную терапию инсулином на ночь с сульфонилмочевинной. Оказалось, что через 3 и 6 месяцев показатели гликемии, гликированного гемоглобина значительно снизились в обеих группах, но средняя суточная доза инсулина в группе больных, получавших комбинированное лечение, составила 14 ед., а в группе моноинсулинотерапии - 57 ед. в сутки. По данным И.Ю. Демидовой, средняя суточная доза продленного инсулина перед сном для подавления ночной продукции глюкозы печенью обычно составляет 0,16 ЕД/кг/сут. На такой комбинации отмечалось улучшение гликемического контроля, значительное снижение суточной дозы инсулина и соответственно снижение инсулинемии. Больные отмечали удобство такой терапии и выражали желание более точно соблюдать предписанный режим.

Для лучшего усвоения материала решите тестовый контроль и клинические задачи.

Тестовый контроль N 2 (сахарный диабет)

1. Какие клетки поджелудочной железы вырабатывают инсулин:
 - а) альфа-клетки
 - б) бета-клетки
 - в) дельта-клетки
 - г) клетки ацинусов
2. Какие из нижеперечисленных симптомов нехарактерны для явного сахарного диабета:

- а) полидипсия
- б) полиурия
- в) нормогликемия
- г) глюкозурия

3. Патогенез полиурии при сахарном диабете:

- а) повышение осмотического давления в канальцах вследствие глюкозурии
- б) понижение осмотического давления в канальцах вследствие глюкозурии
- в) повышение клубочковой фильтрации

4. Укажите нормальное содержание глюкозы в крови натощак в ммоль/л по методу Хагедорна-Иенсена:

- а) 10 - 15
- б) 1,3-3,1
- в) 4,4-6,6
- г) 6,6- 7,8

5. Для сахарного диабета 1 типа не характерно:

- а) наследственная предрасположенность
- б) начало заболевания острое в молодом возрасте
- в) начало заболевания старше 40 лет у лиц с ожирением
- г) проявляется выраженными симптомами (жажда, полиурия, похудание)

6. Укажите уровень гликемии через 2 часа после "нагрузки" глюкозой при явном сахарном диабете (в ммоль/л):

- а) 4,6
- б) 5,5
- в) 6,4
- г) 11,1

7. Укажите величину гликемии в ммоль/л, при которой глюкоза начинает

экскретироваться с мочой:

- а) 8
- б) 9
- в) 10

8. Какое осложнение сахарного диабета характеризуется расширением венул сетчатки, развитием в ней микроаневризм, кровоизлияний, экссудатов:

- а) артериальная гипертензия
- б) макроангиопатия
- в) ретинопатия
- г) нейропатия

9. Оральный глюкозотолерантный тест показан во всех случаях, кроме:

- а) содержание глюкозы в крови натощак 5,7-6,9 ммоль/л
- б) лицам с ожирением и гипертонической болезнью, хроническим панкреатитом
- в) при наличии сахарного диабета у кровных родственников
- г) женщинам, родившим живой или мертвый плод весом более 4 кг
- д) при 2-х кратном обнаружении глюкозы крови натощак больше 7 ммоль/л

10. Какой вид комы характеризуется следующими признаками: бледное лицо, иногда красно-розовая окраска кожи, зрачки сужены, дыхание редкое, глубокое, шумное, мягкие глазные яблоки при надавливании, снижение тонуса мышц конечностей, запах ацетона изо рта:

- а) гиперкетонемическая
- б) гипогликемическая
- в) гиперосмолярная
- г) гиперлактацидемическая

Задачи по сахарному диабету

Задача N 5

Больная П., 34 лет, поступила в стационар с жалобами: резкая слабость, снижение остроты зрения, выраженная жажда - до 6 л сутки, обильное ночное мочеиспускание до 4 раз, сонливость, ломота в правом коленном суставе, тошнота.

При обследовании: состояние больной средней тяжести, больная заторможена, на вопросы отвечает с трудом. Отеки вокруг глаз. Запах моченых яблок изо рта. Кожа сухая. Шумное дыхание, слышимое на расстоянии. ЧДД 26 в мин., ЧСС 112 в мин. АД 90/70 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот спокойный. Правый коленный сустав отечен, гиперемирован, резко болезнен при пальпации. Во время пункции сустава получено 7 мл желтой, густой, мутной жидкости.

Общий анализ крови: НЬ 70 г/л; эр.2800000, СОЭ 35 мм/час, глюкоза крови 18,6 ммоль/л, креатинин крови 450 мкмоль/л; остаточный азот 43 ммоль/л; мочевины 13,8 ммоль ммоль/л.

Общий анализ мочи: белок 0,54 г/л, относительная плотность 1012, ацетон +++, сахар 7%, эр .- един.. в п/зр., лейкоц. 7-8 в в п/зр.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача N 6

Больная 48 лет поступила в клинику с жалобами на выраженную жажду (выпивает до 5 литров жидкости), обильное и частое мочеиспускание, особенно ночью, зуд в промежности. Больна в течение 3-х месяцев.

При осмотре: повышенного питания. Рост 166 см. Вес 88 кг. Кожные покровы обычной окраски и влажности, в легких везикулярное дыхание. ЧСС 74 в мин. АД 130/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык сухой. Живот спокойный. Отеков нет.

Общий анализ мочи: относительная плотность 1035, белка нет, сахар 2%, ацетон (-).

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача N 7

У больной 42 лет, находившейся в стационаре по поводу СД 1 типа, через 2 часа после еды появились дрожь в теле, потливость, снижение остроты зрения.

При осмотре кожные покровы бледные, влажные. На вопросы отвечать отказывается, агрессивна. В легких везикулярное дыхание. Пульс 98 ударов в мин, АД 90/50 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык влажный. Живот спокойный. В крови уровень глюкозы 2,8 ммоль/л.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Болезнь Аддисона (надпочечниковая недостаточность, бронзовая болезнь)

Под этим названием объединяют синдромы, вызванные гипофункцией коры надпочечников (гипокортицизмом). Клинические проявления надпочечниковой недостаточности обусловлены дефицитом глюкокортикоидов и (реже) минералокортикоидов.

Этиология и классификация

Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) — это следствие первичного заболевания надпочечников, при котором разрушается более 90% клеток коркового вещества, секретирующих кортикостероиды. Вторичная надпочечниковая недостаточность обусловлена заболеваниями гипоталамуса или гипофиза, приводящими к дефициту кортиколиберина или АКТГ (или и того, и другого гормона одновременно).

Таблица. Отличия первичной и вторичной ХНН

Показатели	Первичная ХНН	Вторичная ХНН
Гиперпигментация кожи и слизистых	Есть	Нет
Уровень АКТГ в крови	Повышен	Снижен
Гипотиреоз	Редко	Часто
Гипогонадизм	Редко	Часто
Отставание роста	Нет	Часто
Уровень ТТГ в крови	Нормален, повышен при синдроме Шмидта	Снижен
Уровень Т3, Т4	Нормальный	Снижен
Дефицит СТГ	Нет	Часто
Уровень в крови ЛГ, ФСГ	Нормальный	Снижен

Надпочечниковая недостаточность может быть острой и хронической.

Хроническая надпочечниковая недостаточность

А) Этиология. Хроническая надпочечниковая недостаточность может быть первичной и вторичной; клиническая картина в этих случаях несколько различается. В последнее время самой распространенной причиной первичной надпочечниковой недостаточности является аутоиммунное поражение коры надпочечников (примерно 80% случаев). Аутоиммунное поражение надпочечников может сопровождаться другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями, например инсулинзависимым сахарным диабетом и гипотиреозом, а иногда и гипогонадизмом, гипопаратиреозом и аутоиммунным гастритом (аутоиммунный полигландулярный синдром типа I). В первой половине XX века ведущей причиной хронической первичной надпочечниковой недостаточности был туберкулез. В наши дни только 10—20% случаев первичной надпочечниковой недостаточности обусловлены туберкулезным поражением надпочечников.

Б) Клиническая картина

1. Симптомы, общие для первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности, обусловлены в первую очередь дефицитом глюкокортикоидов и включают утомляемость, слабость, анорексию, тошноту и рвоту, пигментацию кожи и слизистых оболочек, артериальную гипотензию и, периодически, гипогликемию. Рутинные лабораторные показатели могут быть нормальны или характеризуются снижением содержания Na, Cl и HCO₃ в сыворотке крови при повышении содержания K. Истощение объема внеклеточной жидкости

усиливает артериальную гипотензию.

1. При первичной надпочечниковой недостаточности поражаются и клетки клубочковой зоны коры надпочечников, секретирующие минералокортикоиды, что приводит к гипоальдостеронизму. Симптомы гипоальдостеронизма: потеря натрия, повышенное потребление соли, гиповолемия, артериальная гипотония, гиперкалиемия, легкий метаболический ацидоз. Поскольку при первичной надпочечниковой недостаточности гипофиз не повреждается, дефицит кортизола вызывает компенсаторное повышение секреции АКТГ и МСГ, что приводит к гиперпигментации кожи и слизистых. Гиперпигментация чаще всего заметна вокруг губ и на слизистой щек, а также на открытых или подвергающихся трению частях тела. При аутоиммунном поражении надпочечников могут одновременно наблюдаться множественные веснушки, разлитая гиперпигментация и витилиго. Секреция андрогенов также снижается, что приводит к уменьшению подмышечного и лобкового оволосения.

2. Вторичная надпочечниковая недостаточность не сопровождается гипоальдостеронизмом, поскольку синтез минералокортикоидов контролируется не АКТГ, а ренин-ангиотензиновой системой. Нет и гиперпигментации, поскольку уровни АКТГ и МСГ снижены. Важный признак вторичной надпочечниковой недостаточности — сопутствующие патологии, обусловленные дефицитом ЛГ и ФСГ, ТТГ или СТГ (соответственно вторичный гипогонадизм, вторичный гипотиреоз и задержка роста).

Гипоадреналовый криз (острая надпочечниковая недостаточность, аддисонический криз)

А) Этиология. Тяжелые инфекции, прием метирапона, травма или хирургическое вмешательство у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью могут спровоцировать гипоадреналовый криз.

Б) Клиническая картина. Высокая лихорадка, дегидратация, тошнота, рвота и падение АД, которое быстро приводит к обмороку. При дефиците минералокортикоидов наблюдаются гиперкалиемия и гипонатриемия. Дегидратация приводит к повышению АМК и (не всегда) к гиперкальциемии. Гипоадреналовый криз может быть вызван двусторонним кровоизлиянием в надпочечники, например при передозировке гепарина или в родах (синдром Уотерхауса-Фридериксена).

Ятрогенная надпочечниковая недостаточность.

Длительное лечение глюкокортикоидами угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Устойчивость этой системы к экзогенным глюкокортикоидам у разных больных неодинакова. Обычные симптомы угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы после отмены глюкокортикоидной терапии: слабость, утомляемость,

депрессия, артериальная гипотония. При тяжелом стрессе, если вовремя не увеличить дозу глюкокортикоидов, у больного может развиваться гипoadреналовый криз.

Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы иногда проявляется резкой слабостью во время или после незначительных стрессов или недомоганий, например при респираторных заболеваниях.

Клинические симптомы могут отсутствовать, и только биохимические сдвиги (например, сниженная секреция кортизола в пробах с АКТГ) свидетельствуют о недостаточности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Ятрогенную надпочечниковую недостаточность следует заподозрить в следующих случаях:

А) У любого больного, получавшего преднизолон в дозе 15—30 мг/сут на протяжении 3—4 нед. У таких больных после отмены глюкокортикоидной терапии угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может сохраняться в течение 8—12 мес.

Б) У любого больного, получавшего преднизолон в дозе 12,5 мг/сут на протяжении 4 нед. угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может сохраняться в течение 1—4 мес.

В) У любого больного с синдромом Кушинга после удаления аденомы или злокачественного новообразования надпочечника.

Г) У любого больного со снижением секреции кортизола в ответ на АКТГ, получающего глюкокортикоиды (независимо от дозы и продолжительности глюкокортикоидной терапии).

Общие подходы к диагностике. Необходимо определение способности надпочечников продуцировать стероиды.

Быстрым скрининг-тестом является внутривенное введение 25 ЕД АКТГ (кортикотропина) с определением уровня кортизола в плазме крови в базальных условиях и через 30 и 60 мин после введения препарата. Прирост менее 70 мкг/л от исходного говорит в пользу недостаточности надпочечников.

Для дифференциальной диагностики первичной и вторичной недостаточности надпочечников вводят кортикотропин со скоростью 2 ЕД/ч в течение 24 ч. У здоровых экскреция 17-гидроксистероидов повышается до 25 мг, а уровень кортизола в плазме крови растет и составляет более 400 мкг/л.

При вторичной недостаточности максимальное повышение уровня 17-гидроксистероидов в моче составляет 3-20 мг в день, а концентрация кортизола в плазме крови варьирует в пределах 100-400 мкг/л. При первичном заболевании наблюдают менее значительные реакции.

Лабораторная диагностика

Короткая проба с АКТГ. Используют синтетический аналог АКТГ — ветракозактид - мощный и быстродействующий стимулятор секреции кортизола и альдостерона. Пробу можно проводить в стационаре или амбулаторно, причем ни время суток, ни прием пищи не влияют на точность результатов.

Методика

А) Берут кровь для определения базальных уровней кортизола и альдостерона в сыворотке и АКТГ в плазме. Определение альдостерона и АКТГ помогает отличить первичную надпочечниковую недостаточность от вторичной.

Б) В/в или в/м вводят 0,25 мг ветракозактида. Для в/в введения ветракозактид разводят в 2—5 мл физиологического раствора; продолжительность инфузии — 2 мин.

В) Через 30 и 60 мин после введения ветракозактида берут кровь для определения уровней кортизола (и при необходимости - альдостерона и АКТГ).

Оценка результатов.

В норме уровень кортизола после введения ветракозактида повышается не менее чем на 10 мкг. Если базальная концентрация кортизола превышала 20 мкг, результаты пробы недостоверны. Нормальная секреторная реакция позволяет с уверенностью исключить первичную надпочечниковую недостаточность. У больных со вторичной надпочечниковой недостаточностью реакция на ветракозактид обычно снижена, но иногда бывает нормальной.

Первичную надпочечниковую недостаточность можно отличить от вторичной, измерив базальный уровень АКТГ и уровень альдостерона до и после введения ветракозактида.

При первичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень АКТГ повышен (обычно > 250 пг/мл), тогда как при вторичной он снижен или находится в пределах нормы. При первичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень альдостерона снижен, а после введения ветракозактида секреция альдостерона не усиливается.

При вторичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень альдостерона в пределах нормы или снижен, но через 30 мин после введения ветракозактида концентрация альдостерона возрастает не менее чем на 111 пмоль/л.

Если секреторная реакция надпочечников на АКТГ не нарушена, но имеются клинические признаки вторичной надпочечниковой недостаточности, используют другие пробы, которые позволяют выявить снижение резерва АКТГ (например, пробы с метирапоном).

Короткая проба с метирапоном

Цель: установить или подтвердить диагноз надпочечниковой недостаточности. Проба особенно полезна, когда есть основания подозревать вторичную надпочечниковую недостаточность.

Метирапон - это ингибитор 11-бета-гидроксилазы — фермента коры надпочечников, превращающего 11-дезоксикортизол в кортизол. Снижение уровня кортизола после введения метирапона стимулирует секрецию АКТГ, который активизирует синтез глюкокортикоидов.

Поскольку конечный этап синтеза кортизола блокирован метирапоном, происходит накопление непосредственного предшественника кортизола — 11-дезоксикортизола.

Последний не подавляет секрецию АКТГ по принципу обратной связи, и потому уровни АКТГ и 11-дезоксикортизола продолжают повышаться. Измеряют концентрацию 11-дезоксикортизола в сыворотке или в моче (где он присутствует в виде тетрагидро-11-дезоксикортизола). Определение 11-дезоксикортизола в сыворотке — более чувствительный метод, поскольку содержание этого метаболита в крови возрастает в гораздо большей степени, чем в моче.

Методика

А) Метирапон дают внутрь в 24:00. При весе < 70 кг доза составляет 2 г, при весе 70—90 кг — 2,5 г, при весе > 90 кг — 3 г. Препарат принимают с едой, чтобы уменьшить тошноту.

Б) На следующее утро в 8:00 определяют содержание кортизола и 11-дезоксикортизола в сыворотке.

Оценка результатов.

В норме концентрация 11-дезоксикортизола после введения метирапона должна превышать 7,5 мкг. При первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности концентрация 11-дезоксикортизола не достигает 5 мкг.

Метирапоновая блокада считается полной при концентрации кортизола < 5 мкг. Если у больного с почти нормальной реакцией на АКТГ уровень 11-дезоксикортизола после введения метирапона < 5 мкг, диагностируют вторичную надпочечниковую недостаточность. При обследовании больных, получающих фенитоин, дозу метирапона увеличивают, так как фенитоин ускоряет выведение его почками.

Короткая проба с метирапоном проще и безопаснее длинной пробы с многократным приемом препарата. Однако и при проведении короткой пробы необходимо соблюдать осторожность, особенно при подозрении на первичную надпочечниковую недостаточность, поскольку есть угроза гипoadреналового криза. Перед назначением проб с метирапоном нужно убедиться в том, что клетки коры надпочечников реагируют на АКТГ (провести пробу с АКТГ). Если реакция на АКТГ резко ослаблена, пробы с метирапоном нецелесообразны.

Побочные эффекты метирапона: раздражение слизистой желудка, тошнота, рвота. Если клинический диагноз первичной надпочечниковой недостаточности не вызывает сомнений, пробы с метирапоном имеют большой диагностической ценности.

Лечение

А. Хроническая надпочечниковая недостаточность

При первичной надпочечниковой недостаточности необходима заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами.

А) Заместительная глюкокортикоидная терапия. Назначают

преднизолон внутрь в дробных дозах: 5 мг утром и 2,5 мг вечером. Такое лечение покрывает потребность в глюкокортикоидах у больных любого роста и веса. Следует учитывать, однако, что уровень секреции кортизола прямо пропорционален площади поверхности тела и повышается при физической нагрузке, а при ожирении обмен кортизола ускоряется. Поэтому при ожирении или больших физических нагрузках могут потребоваться большие дозы

Увеличивать дозы приходится и в тех случаях, когда больные одновременно получают лекарственные средства, ускоряющие обмен кортикостероидов (например, барбитураты, фенитоин, рифампицин).

Напротив, у пожилых, при тяжелых заболеваниях печени (замедление обмена кортикостероидов), при сахарном диабете, артериальной гипертонии, язвенной болезни показаны меньшие дозы преднизолона.

Критерии правильного выбора доз преднизолона: увеличение веса и исчезновение гиперпигментации.

Б) Заместительная минералокортикоидная терапия также необходима при первичной надпочечниковой недостаточности. Назначают синтетический минералокортикоид флудрокортизон (кортинефф) внутрь в дозе 0,05—0,3 мг 1 раз в сутки. После восстановления ОЦК и устранения гипонатриемии можно начать прием флудрокортизона по 0,1 мг/сут при неограниченном потреблении соли. Если имеется стойкая артериальная гипотония в положении лежа или ортостатическая гипотония либо стойкая гиперкалиемия, дозу флудрокортизона увеличивают. Наоборот, артериальная гипертония, гипокалиемия и отеки — показания для уменьшения дозы. Дозу флудрокортизона изменяют постепенно (на 0,05 мг/сут, или 0,5 табл.).

В) Некоторым больным с гипогонадизмом требуется заместительная терапия половыми гормонами.

Г) Обучение больных. Прежде всего больного предупреждают о том, что при сопутствующих заболеваниях необходимо корректировать дозы глюкокортикоидов. Больной должен всегда носить жетон или браслет с надписью «надпочечниковая недостаточность» и с указанием потребности в глюкокортикоидах. Для длительных поездок рекомендуют иметь с собой флаконы с кортизона ацетатом для инъекций, а также ампулы для в/м инъекций, а также ампулы с гидрокортизоном (100 мг) для в/в введения (на случай оказания неотложной помощи медицинскими работниками).

Д) Сопутствующие заболевания и стресс требуют коррекции доз глюкокортикоидов, но не минералокортикоидов. При легких заболеваниях и травмах (например, при респираторных инфекциях, удалении зубов) принимают удвоенные дозы глюкокортикоидов до тех пор, пока состояние не нормализуется. При рвоте или поносе больного госпитализируют, так как прием глюкокортикоидов внутрь в этих случаях неэффективен и может быстро развиваться дегидратация. При тяжелых

стрессах максимальная суточная потребность в глюкокортикоидах эквивалентна 300 мг гидрокортизона.

Накануне хирургического вмешательства (вечером) в/в вводят 100 мг гидрокортизона, затем по 100 мг каждые 8 ч. Это лечение продолжают в послеоперационном периоде до тех пор, пока состояние больного не стабилизируется. После стабилизации состояния дозу быстро уменьшают (за 3—5 дней) до исходных величин. Увеличивать дозы минералокортикоидов не требуется, поскольку гидрокортизон обладает достаточной минералокортикоидной активностью. При тяжелых травмах, неотложных операциях, сепсисе, инфаркте миокарда проводят такое же лечение, как при гипoadреналовом кризе.

Вторичная надпочечниковая недостаточность. При вторичной надпочечниковой недостаточности лечение минералокортикоидами не требуется. При сопутствующем дефиците ЛГ и ФСГ может возникнуть необходимость в заместительной терапии половыми гормонами.

Гипoadреналовый криз, неотложная помощь

1. Гидрокортизон в дозе 100 мг в/в струйно.
2. Инфузионная терапия (0,9% NaCl и 5% глюкоза в/в).
3. Инфузия гидрокортизона в течение 24 ч со скоростью 100 мг за 8 ч.
4. Когда состояние больного стабилизируется, дозу гидрокортизона постепенно снижают (на треть в сутки). Когда доза гидрокортизона станет ниже 100 мг/сут, добавляют флудрокортизон (0,1 мг/сут). Обычно для достижения поддерживающей дозы требуется 5 дней.

Ятрогенная надпочечниковая недостаточность

Рекомендуется прием глюкокортикоидов через день. На начальном этапе лечения глюкокортикоиды принимают каждый день. Желателен однократный прием всей суточной дозы в ранние утренние часы, что наиболее соответствует биоритму секреции эндогенного кортизола. Чтобы предупредить осложнения, используют глюкокортикоиды короткого действия (гидрокортизон, преднизолон), длительно действующие препараты (дексаметазон, беклометазон).

Интервал между приемами короткодействующих препаратов достаточен для частичного восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Затем постепенно переходят с однократного ежедневного приема глюкокортикоидов на однократный прием через день. Первый вариант смены режима лечения: больного одномоментно переводят на прием глюкокортикоидов через день; суточную дозу глюкокортикоидов при этом удваивают (например, по 50—100 мг в ранние утренние часы через день).

Второй вариант: по 5 мг из ежедневной дозы преднизолона переносят на следующий день. Когда доза, приходящаяся на «разгрузочный» день, снизится до 5 мг, ее продолжают уменьшать со скоростью 1 мг/сут.

Снижение дозы глюкокортикоидов.

Как только доза преднизолона снизится до 5 мг/сут, переходят на

гидрокортизон по 20—25 мг каждое утро. Поскольку гидрокортизон быстро выводится из крови, интервал между приемами препарата достаточен для частичного восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Ежемесячно определяют уровень кортизола в сыворотке в 8:00. Уровень кортизола < 10 мкг свидетельствует о том, что функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы еще не восстановилась. Когда уровень кортизола в 8:00 превысит 10 мкг, гидрокортизон можно отменить.

Для детальной оценки функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы проводят пробу с АКТГ. Повышение концентрации кортизола в сыворотке более чем на 6 мкг или максимальная концентрация кортизола > 20 мкг указывают на полное восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Если уровень кортизола в 8:00 > 10 мкг%, но реакция на АКТГ снижена, то при тяжелых сопутствующих заболеваниях могут вновь потребоваться экзогенные глюкокортикоиды. Эта потребность будет сохраняться до тех пор, пока секреторная реакция надпочечников на АКТГ не нормализуется.

Кортинефф - синтетический гормон коры надпочечников, фторированное производное гидрокортизона. Обладает выраженной минералокортикоидной активностью, равной активности альдостерона.

Воздействует на дистальную часть почечных канальцев, усиливая обратное всасывание натрия и воды, а также увеличивая выделение калия и ионов водорода. Влияет также на выделение воды и электролитов толстым кишечником, потовыми и слюнными железами.

Увеличение объема внеклеточной жидкости и задержка натрия в организме приводят к повышению АД. Однако повышение АД при длительном применении кортинеффа связано с увеличением периферического сопротивления, а не с влиянием препарата на водно-электролитный обмен.

Кортинефф в дозах, превышающих терапевтические, может угнетать функцию коры надпочечников и вилочковой железы, тормозить секрецию АКТГ гипофизом, а также может усиливать отложение гликогена в печени, а при недостаточном количестве белка в пище приводит к отрицательному азотистому балансу.

Кортинефф оказывает в 100 раз более сильное минералокортикоидное действие, и в 10-15 раз более сильное противовоспалительное действие, чем гидрокортизон. Время действия препарата - от 1 до 2 дней.

Что касается гидрокортизона, он должен применяться с заместительной целью в дозе 15-37,5 мг/сут.

Даже столь небольшое количество, так же как 10 мг преднизолона в день в течение 3 нед, может вызвать супрессию надпочечников длительностью до 1 года.

Стресс усиливает надпочечниковый криз у таких больных, даже спустя месяцы после применения глюкокортикоидов, такие больные должны иметь при себе соответствующую информацию для экстремальных случаев. Длительная терапия глюкокортикоидами в фармакологических дозах ведет к увеличению массы тела, артериальной гипертензии, «кушингоидному» изменению лица, сахарному диабету, остеопорозу, миопатии, повышению внутриглазного давления, ишемическому некрозу костей, инфекции, гиперхолестеринемии, гиперлиппротеидемии IV типа и другим эффектам.

Для лучшего усвоения материала решите тестовый контроль и клинические задачи.

Тестовый контроль N 3 (надпочечниковая недостаточность)

1. В коре надпочечников вырабатываются все гормоны, кроме:
 - а) кортизол
 - б) прогестерон
 - в) адреналин
 - г) альдостерон

2. С отсутствием или значительным снижением какого гормона коры надпочечников связано возникновение пигментации кожи?
 - а) кортизол
 - б) тестостерон
 - в) адреналин
 - г) альдостерон

3. Развитие ахлоргидрии и анорексии связано с отсутствием или снижением:
 - а) кортизола
 - б) тестостерона
 - в) адреналина
 - г) альдостерона

4. Вторичная недостаточность надпочечников обусловлена:
 - а) аутоиммунные процессы в надпочечниках
 - б) деструкция надпочечников туберкулезным процессом
 - в) ятрогенные воздействия (двусторонняя адреналэктомия, длительная стероидная терапия)
 - г) патология гипофиза
 - д) деструкция надпочечников при амилоидозе, сифилисе, метастатических злокачественных новообразованиях

5. Причинами первичной недостаточности надпочечников является все, кроме:

- а) аутоиммунные процессы в надпочечниках
- б) деструкция надпочечников туберкулезным процессом
- в) ятрогенные воздействия (двусторонняя адреналэктомия, длительная стероидная терапия)
- г) патология гипофиза
- д) деструкция надпочечников при амилоидозе, сифилисе, метастатических злокачественных новообразованиях

6. Как реагируют здоровые надпочечники на тест с АКТГ?

- а) повышение экскреции с мочой 17-КС и 17-ОКС и повышение уровня кортизола в сыворотке
- б) отсутствие ответа в виде повышения экскреции кортизола с мочой и повышения уровня кортизола в сыворотке

7. Какие результаты теста с АКТГ характерны для первичной надпочечниковой недостаточности?

- а) повышение экскреции с мочой 17-КС и 17-ОКС и повышение уровня кортизола в сыворотке
- б) отсутствие ответа в виде повышения экскреции кортизола с мочой и повышения уровня кортизола в сыворотке

8. Какой симптом определяется у больных с первичной недостаточностью коры надпочечников и отсутствует у больных с вторичной недостаточностью коры надпочечников:

- а) снижение массы тела
- б) гиперпигментация кожи и слизистых
- в) снижение АД
- г) выраженная слабость

9. Какой инструментальный метод исследования надпочечников является наиболее информативным?

- а) рентгенологический
- б) компьютерная томография
- в) радиоизотопное сканирование

10. К типичным жалобам больных с хронической надпочечниковой недостаточностью относится все, кроме:

- а) общая слабость
- б) потеря аппетита
- в) похудание
- г) повышение аппетита
- д) тяга к соленому
- е) боли в животе

Задача N 8

Мужчина 46 лет поступил в стационар с жалобами: резкая слабость, отсутствие аппетита, похудание за 6 месяцев на 10 кг, тошнота, периодически жидкий стул, который сопровождается рвотой. Болен в течение полугода, самочувствие постепенно ухудшается. В детстве перенес корь, ветряную оспу, периодически болеет ОРЗ.

Работает сборщиком электронной аппаратуры. Профессиональных вредностей нет. Курит до 20 сигарет в день.

При осмотре: кожные покровы смуглые, гиперпигментация в области шеи, в подмышечных, подколенных, паховых складках, по краю губ. Тургор кожи снижен. Подкожная жировая клетчатка развита слабо. Вес 62 кг. Рост 178 см. В легких жесткое дыхание, единичные рассеян сухие хрипы, тоны сердца приглушены, ритмичные, на верхушке мягкий систолический шум. ЧСС 96 в мин., АД 85/50 мм рт. ст., температура тела 37, 2*С. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, умеренно болезненный в области пупка.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача N 9

Больная 44 лет поступила в клинику с жалобами на выраженную утомляемость, похудание за 6 месяцев на 8 кг, снижение аппетита, мышечную слабость. Больна в течение года, когда стали беспокоить мышечная слабость, утомляемость, снижение аппетита. Эти симптомы нарастали постепенно. Неделю назад после ОРЗ самочувствие резко ухудшилось, усилились все симптомы, появилась тошнота, жидкий стул до 3-4 раз в сутки. Госпитализирована.

При осмотре: состояние средней тяжести, адинамична, вялая, речь замедленная, голос тихий, ответы односложные. Кожные покровы смуглые. Наиболее выражена гиперпигментация в области ладонных складок, в подмышечных ямках, в области сосков молочных желез. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС 78 в мин., АД 85/40 мм рт. ст. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Язык розовый. Живот мягкий, безболезненный.

В общем анализе крови: эр. 3800000, Нв 126 г/л, ЦП=1,0, лейкоциты 8200, формула без особенностей, СОЭ 12 мм/час. В общем анализе мочи без патологии. Глюкоза крови 2,9 ммоль/л. Положительная проба Торна. Суточный ритм кортизола: 6.00 - 150, 13.00 - 123, 21.00 - 96 нмоль/л (в норме от 190 нмоль/л). Отрицательная проба с синактеном. 17-ОКС мочи - 0,7 мг/сут (норма 1,7). Рентгенография органов грудной клетки – патологии не выявлено. ЭКГ – дистрофические изменения в миокарде.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

ОТВЕТЫ

к тестовому контролю N 1

1) б, 2) а, 3) а, 4) б, 5) б, 6) г, 7) а, 8) в, 9) д, 10) д.

ОТВЕТЫ

к тестовому контролю N 2:

1) б, 2/ в, 3/ а, 4/ в, 5/ в, 6/ г, 7/ в, 8/ в, 9/
д, 10/ а.

ОТВЕТЫ

к тестовому контролю N 3

1/ в, 2/ а, 3/ а, 4/ г, 5/ г, 6/ а, 7/ б, 8/ б, 9/ б, 10/
г.

Ответы к задачам

Задача N 1. У больной ДТЗ 1У ст по Николаеву, тяжелая форма. Тиреотоксическая миокардиодистрофия, мерцательная тахиаритмия, Н11А-Б, застойный гепатит-цирроз. Необходимо оперативное лечение. В предоперационный период: ТЗ, Т4, УЗИ, ЭКГ, контроль АД и ЧСС. Лечение: пропранолол 20 мг х3-4 раза, мерказолил 40-60 мг/сут, преднизолон 40 мг через день, кардиотропные средства.

Задача N 2. У больной, возможно, вторичный гипотиреоз, по-видимому, средней тяжести, вторичная гиперпролактинемия, аменорея. Необходимое обследование: ТТГ, холестерин крови, рефлексометрия, ЭКГ, консультация гинеколога-эндокринолога. Лечение: L-тироксин с 25 мкг в сутки, увеличение на 25 мкг каждые 7-10 дней, избегая симптомов передозировки. Контроль ТТГ через 3-4 месяца.

Задача N 3. У больной ДТЗ 111 ст, впервые выявленный. Необходимое обследование: ТЗ, Т4, УЗИ. Лечение: пропранолол 20 мг х3-4 раза, мерказолил 30-40 мг/сут. Контроль лейкоцитов крови. Если объем щитовидной железы более 30 мл, по-видимому, после подготовки

необходимо будет оперативное лечение.

Задача N 4. У больной первичный гипотиреоз, по-видимому, тяжелый, вторичная анемия 11 ст. Артериальная гипертензия 11 ст, риск 3. Необходимое дообследование: рефлексометрия, сывороточное железо, консультация гематолога. Лечение: L-тироксин с 25 мкг в сутки, увеличение на 25 мкг каждые 7-10 дней, под контролем ЭКГ, избегая симптомов передозировки. Контроль ТТГ через 3-4 месяца.

Задача N 5. У больной сахарный диабет 1 типа, форма тяжелая, декомпенсация, кетоацидоз, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, ХПН 111, уремический гонит справа, вторично инфицированный, миелотоксическая анемия 111 ст., энцефалопатия (прекома). Необходимое дообследование: гликемический профиль, электролиты крови, контроль водного баланса, ЭКГ. Лечение: ИКД дробно 5-6 раз в сутки под контролем гликемии (каждые 2 часа), трисамин капельно, коррекция электролитных нарушений, леспенефрил, пенициллиновые антибиотики, симптоматическое лечение.

Задача N 6. У больной сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный, декомпенсация, без кетоза. Необходимое дообследование: гликемический профиль, ЭКГ, консультация нефропатолога, окулиста. Лечение: ИКД дробно 5-6 раз в сутки под контролем гликемии (каждые 2 часа), по достижении компенсации попытаться перевести на сиюфор (метформин), возможно, в сочетании с препаратами сульфонилмочевины или ИПД.

Задача N 7. У больной гипогликемия на фоне передозировки инсулина или пропуска приема пищи. Необходимое дообследование: гликемия в динамике. Лечение: внутрь сок, сироп или конфеты, глюкоза 40% - 40-60 мл в/в, при недостаточной эффективности глюкагон (гипокит), адреналин, преднизолон, система с глюкозой. Коррекция доз инсулина.

Задача N 8. У больного первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, декомпенсация. Необходимое дообследование:

кортизол в 6.00 (или суточный биоритм кортизола), электролиты крови, гликемический профиль, контроль АД в динамике. Желательна КТ надпочечников для исключения туберкулезного поражения. Лечение: диета с повышенным содержанием NaCl, внутрь аскорбиновая кислота, преднизолон 10 мг/сут, кортинефф 100 мкг внутрь с оценкой эффекта.

Задача N 9. У больной первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН), выраженная декомпенсация, угроза острой НН. Необходимое дообследование: электролиты крови, гликемический профиль, контроль АД в динамике. Лечение: преднизолон по 60 мг 4 раза в сутки в/м на 2-3 дня с последующим переводом на пероральный прием 20 мг/сут, ДОКСА в/м 2 млх1 раз, затем кортинефф 100 мкг внутрь с оценкой эффекта.

Литература

1. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы. – Под ред. И.И.Дедова. – Москва, 1995. – 256 с.
2. Анешин Б.В., Губский В.И. Гипоталамус и щитовидная железа. – М., 1983.
3. Балаболкин М.И. Лечение диффузного токсического зоба // Пробл. эндокринологии. – 1986. – N 3.
4. Балаболкин М.И. Патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. – 1986. – N 6.
5. М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете. – М., 1997 г.
6. Баранов В.Г. Руководство по клинической эндокринологии. - М., 1977.
7. Бринк С. Эндокринология (пер. с англ). - М., 1999. - С. 777-802.
8. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. М., 1998. - С. 15-18.
9. Древаль А. В. Сахарный диабет и другие эндокринопатии поджелудочной железы (лекции). МОНИКИ. – М., 2001.
10. МакДермотт Т. Секреты эндокринологии. – М., Издательство «БИНОМ», 1998.
11. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. - М., Медицина, 1992 г.
12. Старкова Н.Т. Современные подходы к лечению осложненных форм диффузного токсического зоба // Тер. Архив. – 1980. – N 6.
13. Современные концепции клинической эндокринологии: Материалы 1-го московского съезда эндокринологов. – 14 – 26. 04. 1997 г., Москва. – 257 с.
14. Таракулов Я.Х. Обмен иода и тиреотропного гормона в норме и при патологии // Пробл. эндокринологии. – 1986. – N 5. – С. 78.

15. Тестовые задания по пропедевтике внутренних болезней: учебное пособие в 2 ч. /Под общ. ред. В.В.Недогоды; ВМА – Волгоград: ФГУП «ИПК Царицын». Ч. 2. – 2002. – С. 68-82.
16. Эндокринология и метаболизм. В 2-х томах. Под ред. Ф. Фелинга. Пер. с англ. – Москва, 1987.
17. Atkinson M.A. Atlas of Diabetes (editor C.R. Kahn), 2000, p.45-57.
Charles M, Clark J. Oral therapy in type 2 diabetes: Pharmacological properties and clinical use of currently available agents. Diabetes spectrum, 1998, 11(4), p. 211-221.
18. Edelman S.V, Henry R.R. Diagnosis and management of type II diabetes, 1998, PCI, chapter 7: Oral agents.
19. European Diabetes Policy A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus, Group 1998-1999 .

ПРИЛОЖЕНИЯ

Информация для пациента Здоровое питание при сахарном диабете

Рекомендации для пациентов с сахарным диабетом основываются на общих принципах здорового питания и применимы для каждого. Поэтому нет необходимости отдельно готовить пищу для членов Вашей семьи. Вероятнее всего, Вы сочтете необходимым изменение привычных способов обработки продуктов или приготовления обычных блюд. Возможно, Вы сами отдадите предпочтение более полезным продуктам, чем те, к которым Вы привыкли. Ваша диета — это наиболее важная часть Вашего лечения, поэтому Вам надо стараться следовать общим правилам здорового питания.

- Есть регулярно — утром, в середине дня и вечером.
- В достаточном количестве должна быть «волокнистая» пища — хлеб из муки грубого помола, фрукты и овощи.
- Не добавлять сахар в пищу и напитки, избегать приема продуктов, содержащих большое количество сахара.
- Есть как можно меньше жареного и жирного.
- Стараться поддерживать одну и ту же массу тела — в пределах значений, наиболее «здоровых» для Вас.

Особые рекомендации

1. Не забывайте, что пища — это не только то, что приготовлено в «поварских» условиях, «быстрый» бутерброд — это тоже еда.
2. Если Вы чувствуете, что остались голодны после еды (завтрака, обеда или ужина), съешьте еще кусочек хлеба из муки грубого помола, картофель или другие овощи.
3. Если Вы проголодались между основными приемами пищи, перекусите сырыми овощами или фруктами или кусочком хлеба из муки грубого помола.
4. Если Вам предстоит приготовить жареное блюдо, используйте для приготовления масло, содержащее полиненасыщенные жирные кислоты — такое, как подсолнечное, и не применяйте сливочное масло или свиное сало.

6. Не старайтесь покупать только специальные диабетические продукты питания - они могут содержать большое количество жиров, а подсластители, содержащиеся в этой пище, могут иметь слабительное действие.
7. Помните, алкоголь — это много дополнительных калорий.

**Продукты, которые вы можете употреблять в пищу
в обычных количествах**

При сахарном диабете быстро сбалансировать уровень сахара в крови очень трудно. Тем не менее сахар необходим Вам как источник энергии. Отдавайте предпочтение продуктам, богатым волокнами, поскольку волокна замедляют абсорбцию сахара. Такая пища полезно для вас, и ее можно включать в рацион на протяжении всего дня.

**Высоковолокнистые продукты для питания
на каждый день**

- Хлеб из непросеяной муки
- Дробленая пшеница, хлопья из отрубей, каши
- Картофель, шелушенный рис, сладкий картофель, пастернак, сладкая кукуруза
- Спагетти или цельнозерновые макароны
- Свежие фрукты: яблоки, апельсины, бананы, персики, груши
- Беспимесное печенье, приготовленное из цельного зерна, такое как крекер

**Продукты, которые вы можете употреблять в пищу
без особых ограничений**

Это продукты с низким содержанием сахара и калорий.

- **Все зеленые овощи**
- **баклажаны, чеснок, имбирь**
- Фрукты, имеющие кислый вкус: грейпфруты, лимоны, ревень, крыжовник, черная смородина
- Кофе, чай, фруктовые напитки из цитрусовых с газированной водой без сахара, диетические консервированные напитки, вода
- Искусственный заменитель сахара
- Перец, различные травы, уксус, горчица
- Специи

Продукты, которые можно употреблять в пищу в малых количествах

Это высококалорийные продукты, так как они содержат много жира.

Мясо, курица, рыба, сыр, яйца.

Употребляйте только один из этих продуктов за один прием пищи, то есть небольшой кусочек курицы, или одно яйцо, выбирайте обезжиренные кусочки мяса.

Употребляйте полуснятое или снятое молоко.

Масло, маргарин – употребляйте небольшое количество в приготовлении и в бутербродах.

Сюда же относятся растительное масло, свиной жир, топленое масло.

Употребляйте как можно меньше соли, избегайте очень соленой пищи, такой, как хрустящий картофель.

Продукты, употребления которых нужно избегать

Они содержат чистый сахар и ускоряют развитие гипергликемии (повышенный уровень сахара крови).

Сахар, глюкоза, мед, джем, мармелад. Шоколад, обычный лимонад, тоник, кока-кола, обычные ликеры и фруктовые напитки с сахаром. Сладкий херес, сладкое вино, ликеры, консервированные фрукты в сиропе, консервированные пудинги, сдоба, бисквиты или печенье с кремом, пироги, сахарозаменители в порошках, содержащие сахар. **Диабетические продукты или сладости не обязательны.**

АЛКОГОЛЬ. Посоветуйтесь с доктором. Даже умеренное количество алкоголя может повлиять на уровень сахара в Вашей крови.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Сахар крови слишком высокий

Если уровень сахара крови у Вас слишком высок, Вы можете отметить некоторые из следующих симптомов, но они не всегда столь очевидны. Однако с течением времени гипергликемия может негативно воздействовать на ткани и органы Вашего организма, например глаза, почки, ноги.

Отмечались ли у Вас следующие симптомы?

- Усталость
- Расплывчатость зрения
- Жажда
- Бледность
- Снижение массы тела
- Частое мочеиспускание.

В отличие от гипогликемии, которая развивается внезапно, гипергликемия может поддерживаться длительно.

ЧТО ВЫ ДОЛЖНЫ ДЕЛАТЬ, ЧТОБЫ ПРЕДОТВРАТИТЬ ГИПОГЛИКЕМИЮ ИЛИ ГИПЕРГЛИКЕМИЮ?

Проверяйте свой сахар крови и поддерживайте его в приемлемых пределах (врач даст Вам советы).

Соблюдайте здоровую диету.

Применяйте умеренные физические нагрузки.

Всегда спрашивайте врача, если Вы не уверены в своих симптомах или нуждаетесь в помощи по самоконтролю сахара крови.

ГИПОГЛИКЕМИЯ

Сахар крови слишком низкий

Если Ваш уровень гликемии слишком низок, Вы можете испытывать гипогликемию.

Отмечались ли у Вас следующие симптомы?

Расплывчатость зрения, изменение настроения, снижение концентрации внимания, потливость, беспокойство, голод, дрожь, бледность, частый пульс, рассеянность?

Если у Вас есть эти симптомы (они различаются у разных людей),

что Вы должны сделать?

Немедленно примите быстросасывающиеся углеводы, например, фруктовый сок, сахар, конфеты.

Затем примите углеводистую пищу, которая будет всасываться медленнее, например, бутерброд, фрукты, кашу.

Другие заболевания, например, простуда, повышение температуры, могут влиять на Ваш сахар крови. Всегда помните, что вместе с другими заболеваниями нужно лечить и диабет!

Всегда, спрашивайте Вашего врача или фармацевта, если в чем-то не уверены.

Таблица хлебных единиц
1ХЕ приблизительно соответствует 1,5 ЕД инсулина
При стрессе, инфекции, обострении хронического заболевания потребность
в инсулине возрастает!

Молоко, кефир, сливки любой жирности - 1 стакан	Хлеб, булки – 1 кусок (25 г)	Крупа любая сырая – 1 ст. ложка (15-20 г), вареная (каша) 2 ст.ложки горкой (50 г)	Вермишель, лапша, рожки - 1,5 ст. ложки (15 г)
Мука любая - 1 ст.ложка горкой (15 г)	Сахар-песок – 12 г (1 ст.ложка), рафинад – 2,5 куска – 12 г	Панировочные сухари – 1 ст. ложка (15 г)	Сухари – 20 г, крекеры – 3 крупных (20 г)
Слоеное тесто сырое – 35 г, дрожжевое – 25 г	Картофель- 1 небольшая (60 г), пюре – 1ст. ложка горкой	Жареный картофель – 40 г (1,5-2 ст. ложки), сухой жареный – 25 г	Кукуруза – 0,5 крупного початка (160 г)
Земляника, ежевика, черника, смородина, малина, крыжовник, брусника – 1 чайная чашка (140-160 г)	Морковь – 3 средних (150 г)	Горошек зеленый – 7 ст. ложек (120 г)	Банан - 0,5 крупного (90 г с кожурой)
Груша – 1 маленькая (90 г)	Ананас – 1 ломтик (90 г)	Гранат – 1 крупный (200 г)	Дыня – 300 г с кожурой
Арбуз – 400 г с кожурой	Персик – 1 средний (120 г)	Абрикосы – 3 средних (110 г)	Сливы синие – 3-4 средних (100 г)
Сливы-ренклод (красные) – 2-3 средних (80 г)	Мандарины – 3 мелких (170 г)	Апельсины – 1 средний (170 г) с кожурой	1 сырник средний (85 г)
Манго – 80 г.	Котлета- 1 шт.	Яблоко – 100 г.	Пиво – 250 мл.
Хурма – 1 средняя (80 г)	Клубника – 10 средних (160 г)	Вишня – 15 крупных (100 г)	Яблочный сок – 100 г.
Сок грейпфрута – 130 г	Сок апельсиновый – 100 г	Крахмал – 1 ст.ложка горкой (15 г)	Творожная масса сладкая – 100 г
1,5 блинчика с творогом (100 г)	Мороженое – 200 г	Квас – 250 мл	Пельмени – 4 штуки
Вареники - 2 штуки	Блин – 1 большой	Оладьи – 1 средний (кислое тесто)	Пирожок с мясом – 1 штука, средний

Схема. Гипотиреоз: восприятие(1) и факты(2)

- 1) Зоб — наиболее типичное проявление дефицита йода.
 - 2) Дефицит йода обуславливает гипотиреоз и связанные с ним нарушения интеллектуального и физического здоровья.
-
- 1) Йодированная соль — лечебный продукт; его применяют по показаниям.
 - 2) Йодированная соль — профилактический продукт, который **ПОКАЗАН ПРАКТИЧЕСКИ ВСЕМ**.
-
- 1) Йодированная соль не пригодна для консервирования, она меняет цвет и запах продуктов.
 - 2) Содержание йода в соли столь мало, что не может оказывать влияние на качество блюд и консервирование.
-
- 1) Перепонки грецкого ореха (хурма, фейхоа и т.п.) содержат много йода.
 - 2) Содержание йода в этих продуктах незначительно, для профилактики они не пригодны.
-
- 1) Для профилактики йодного дефицита следует использовать морскую капусту.
 - 2) Экзотические продукты питания не могут быть надежным способом профилактики.
-
- 1) Цена на йодированную соль слишком велика.
 - 2) Разница в цене между йодированной и нейодированной солью — это очень умеренная плата за свое здоровье и здоровье детей.
-
- 1) Потребление йодированной соли (хлеба) может привести к избытку йода в организме, аллергическим реакциям.

2) Нормативы содержания йода в соли рассчитаны на покрытие физиологической потребности организма в этом микроэлементе.

1) Для профилактики йодного дефицита можно использовать спиртовую йодную настойку и раствор Люголя.

2) Количество йода в этих препаратах слишком велико. Для профилактики необходимо использовать препараты с физиологическим содержанием йода

1) Повышение потребления йода способно индуцировать аутоиммунную патологию щитовидной железы.

2) При потреблении физиологического количества йода риск развития аутоиммунных заболеваний не увеличивается.

Препараты для лечения гипотиреоза

ТиреокOMB

Состав:

70 мкг L-тироксина, 10 мкг лиотиронина,
150 мкг йодида калия

Показания

- Лечение диффузного эути- подростков и у женщин во онах с природным (длительность лечения не
- Заместительная терапия при
- Профилактика рецидива железы (не менее 6- 12 мес.)



реоидного зоба у детей, время беременности в реги- дефицитом йода менее 6- 12 мес.) гипотиреозе роста узлов щитовидной

Дозировка

Для лечения эутиреоидного зоба, профилактики рецидива зоба взрослым и подросткам назначают ежедневно по 1 - 2 таблетки. Детям школьного возраста назначают ежедневно по 1/2 ~ 1 таблетке.

Тиреотом

Состав:

10 мкг лиотиронина, 40 мкг тироксина

Показания

- Гипотиреоз любой этиологии, если назначение одного L- тироксина не позволяет достичь состояния эутиреоза
- Диффузный эутиреоидный зоб
- Профилактика рецидива
- Проведение супрессивной и заместительной терапии после удаления рака щитовидной железы



после резекции зоба после удаления рака щитовидной

Дозировка

Взрослым в качестве начальной дозы назначают 1 раз в день по $\frac{1}{2}$ — 1 таблетке, поддерживающая доза составляет 1 раз в день по 1 - 3 таблетки.

Трийодтиронин**Состав:**

50 мкг лиотиронина

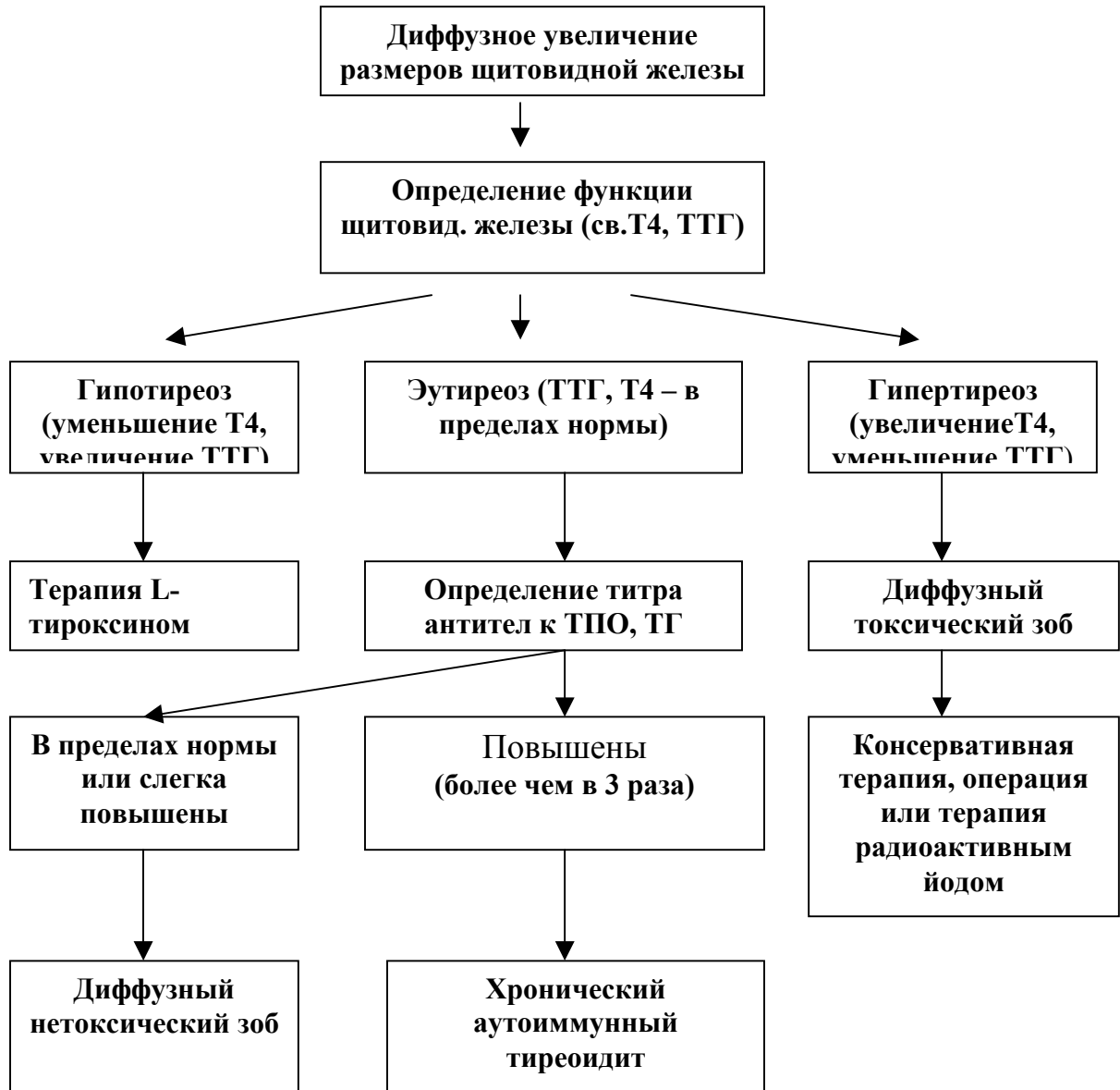
Показания

- Гипотиреоз любой этиологии
- Профилактика рецидива зоба после резекции зоба с эутиреоидным состоянием функции
- Доброкачественный эутире-оидный зоб
- Проведение супрессивной и заместительной терапии после удаления рака щитовидной железы
- Супрессионный тест щитовидной железы

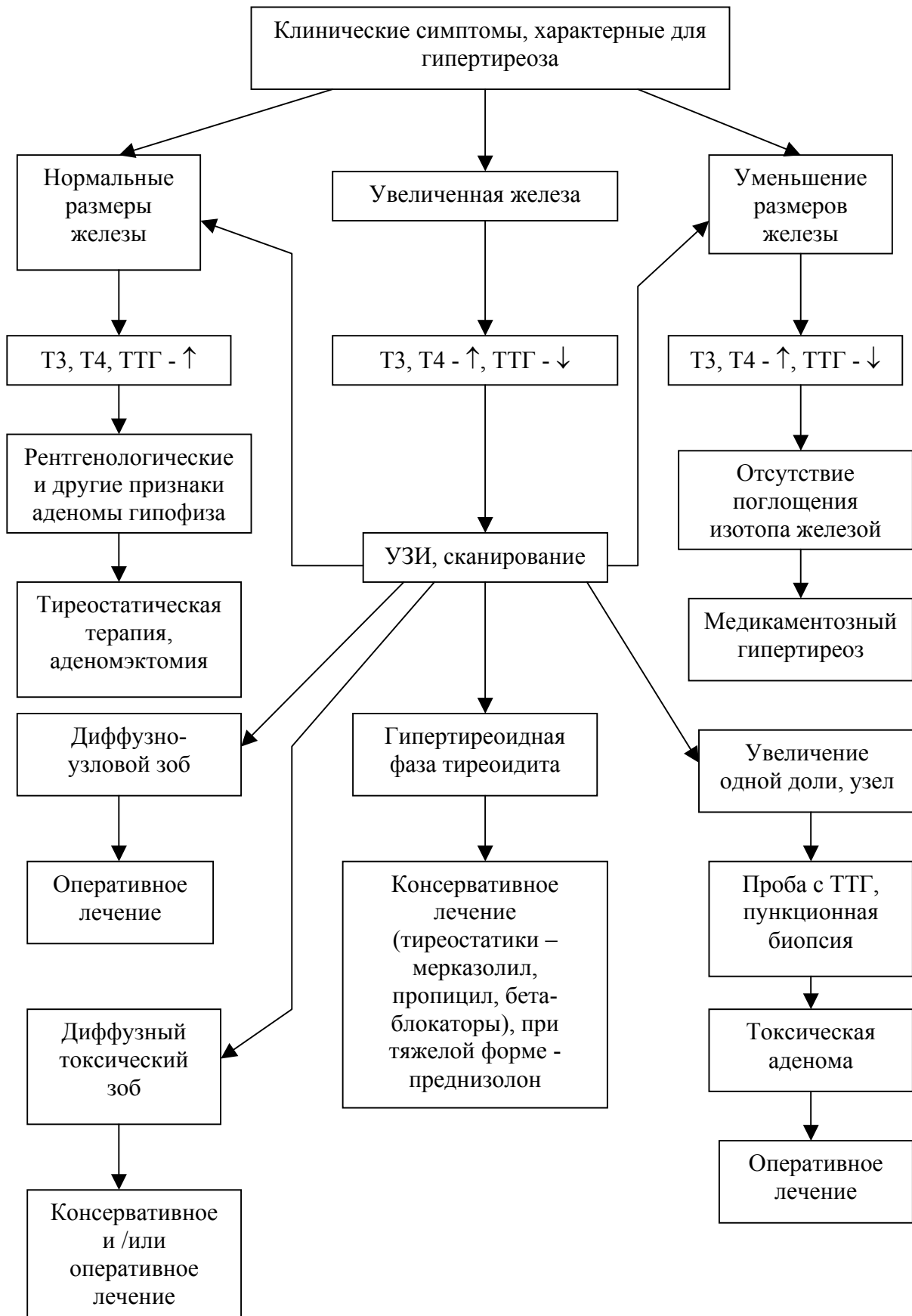
**Дозировка**

Взрослым в качестве начальной дозы назначают 1 раз в день по $\frac{1}{2}$ таблетки, поддерживающая доза составляет 1 раз в день по 1 - $1\frac{1}{2}$ таблетки.

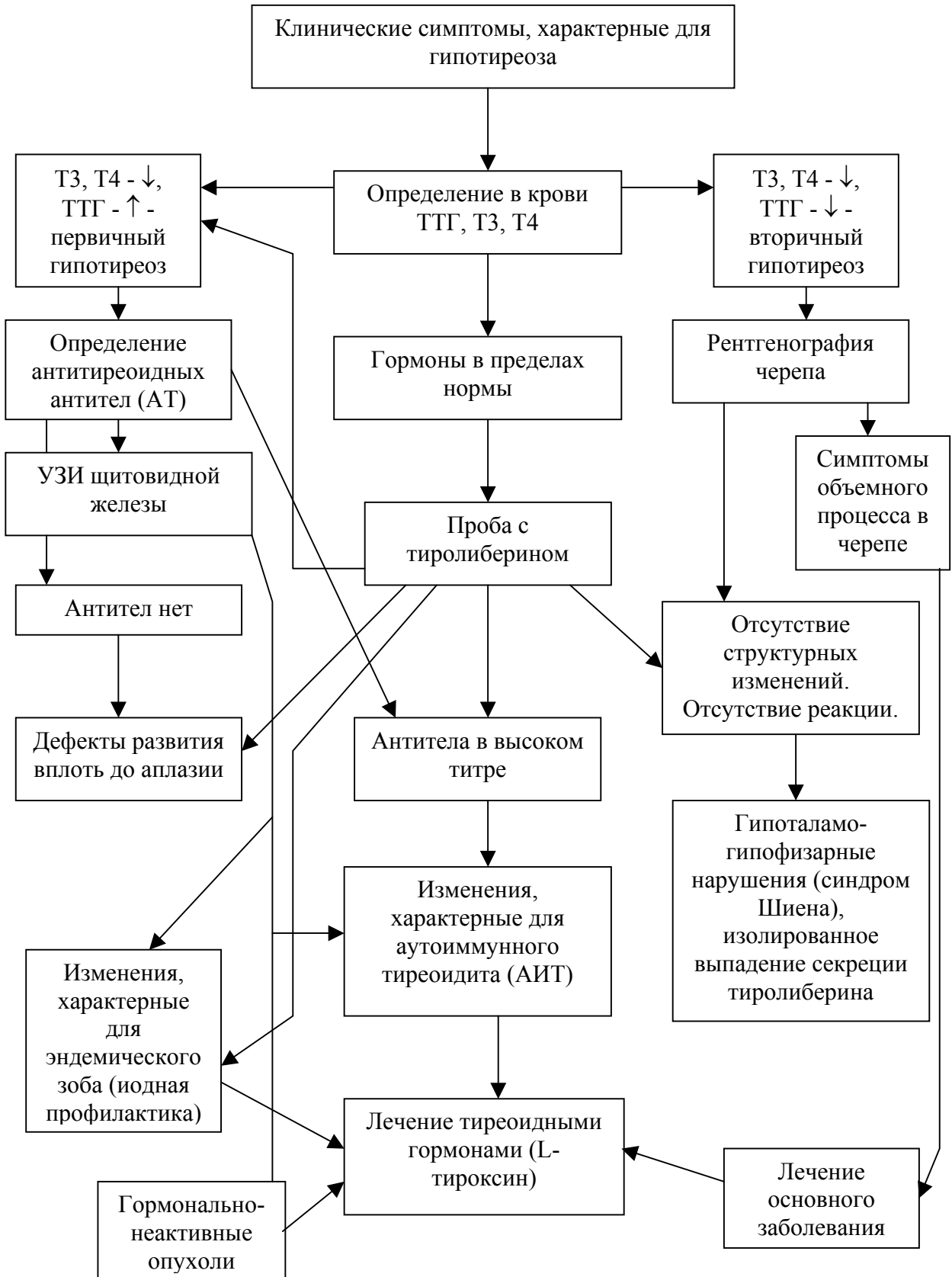
Алгоритм диагностического поиска при увеличении щитовидной железы

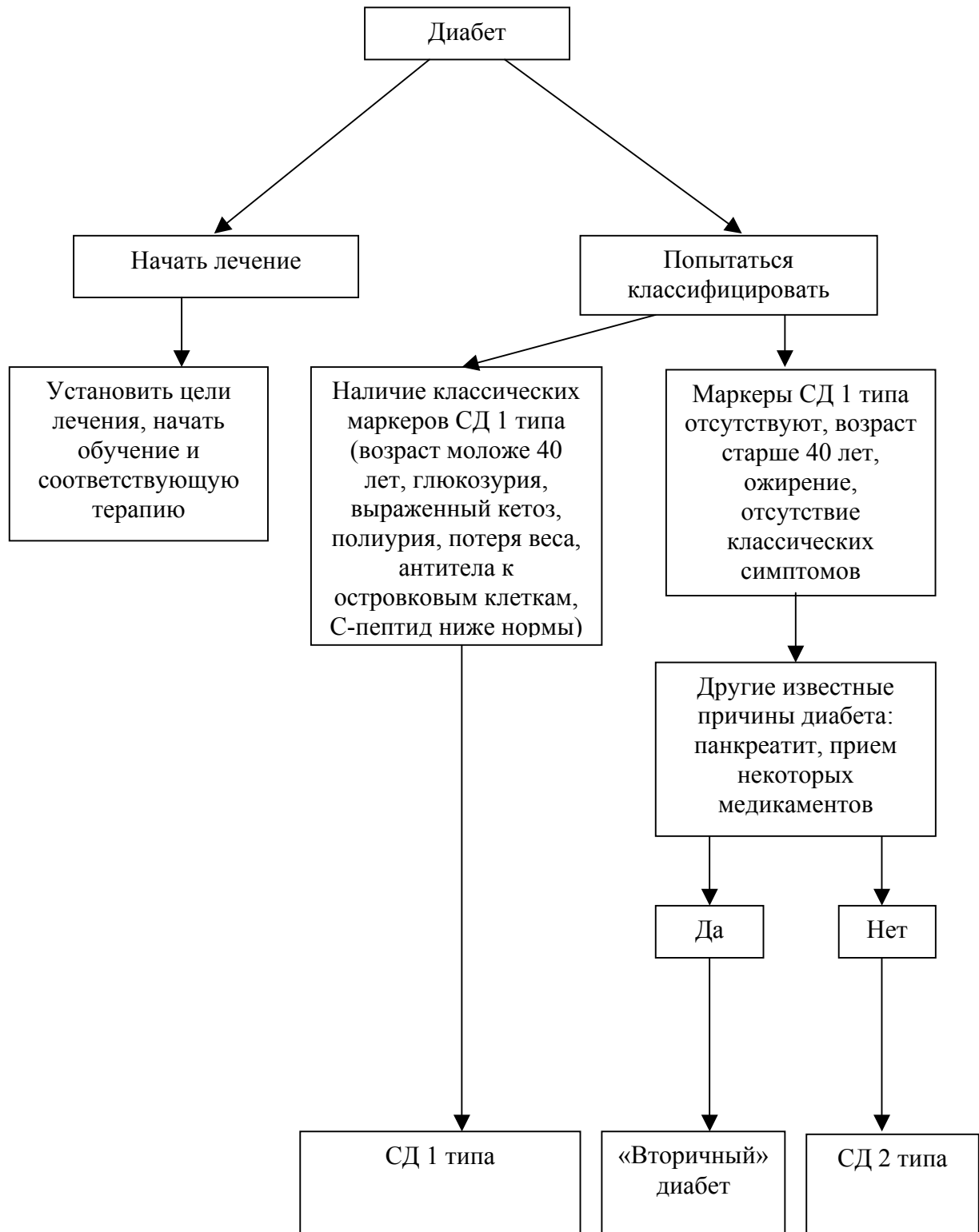


Алгоритм диагностики и лечения гипертиреоза

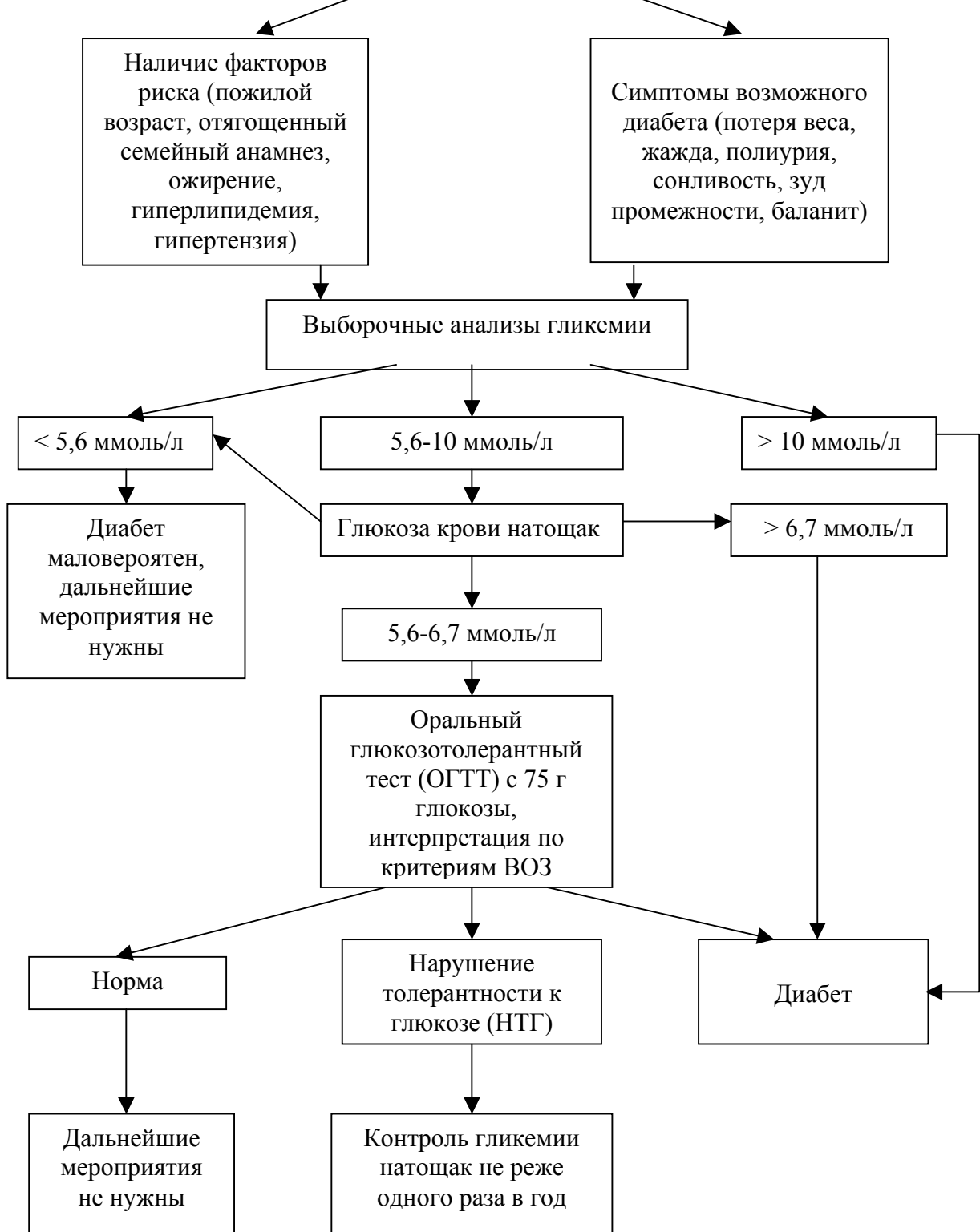


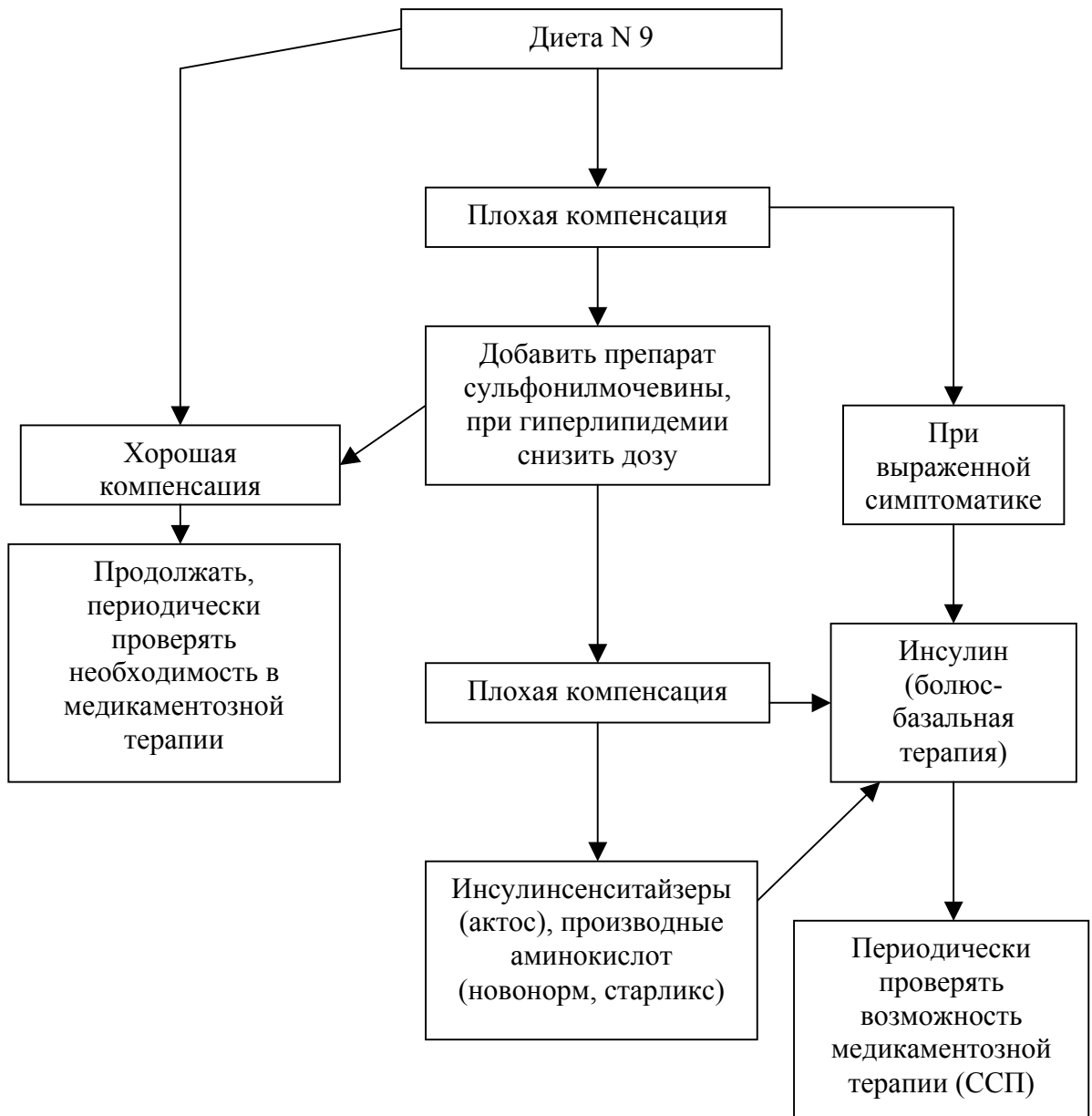
Алгоритм диагностики и лечения гипотиреоза



Алгоритм тактики при сахарном диабете

Алгоритм диагностики сахарного диабета



Алгоритм лечения СД 2 типа без ожирения

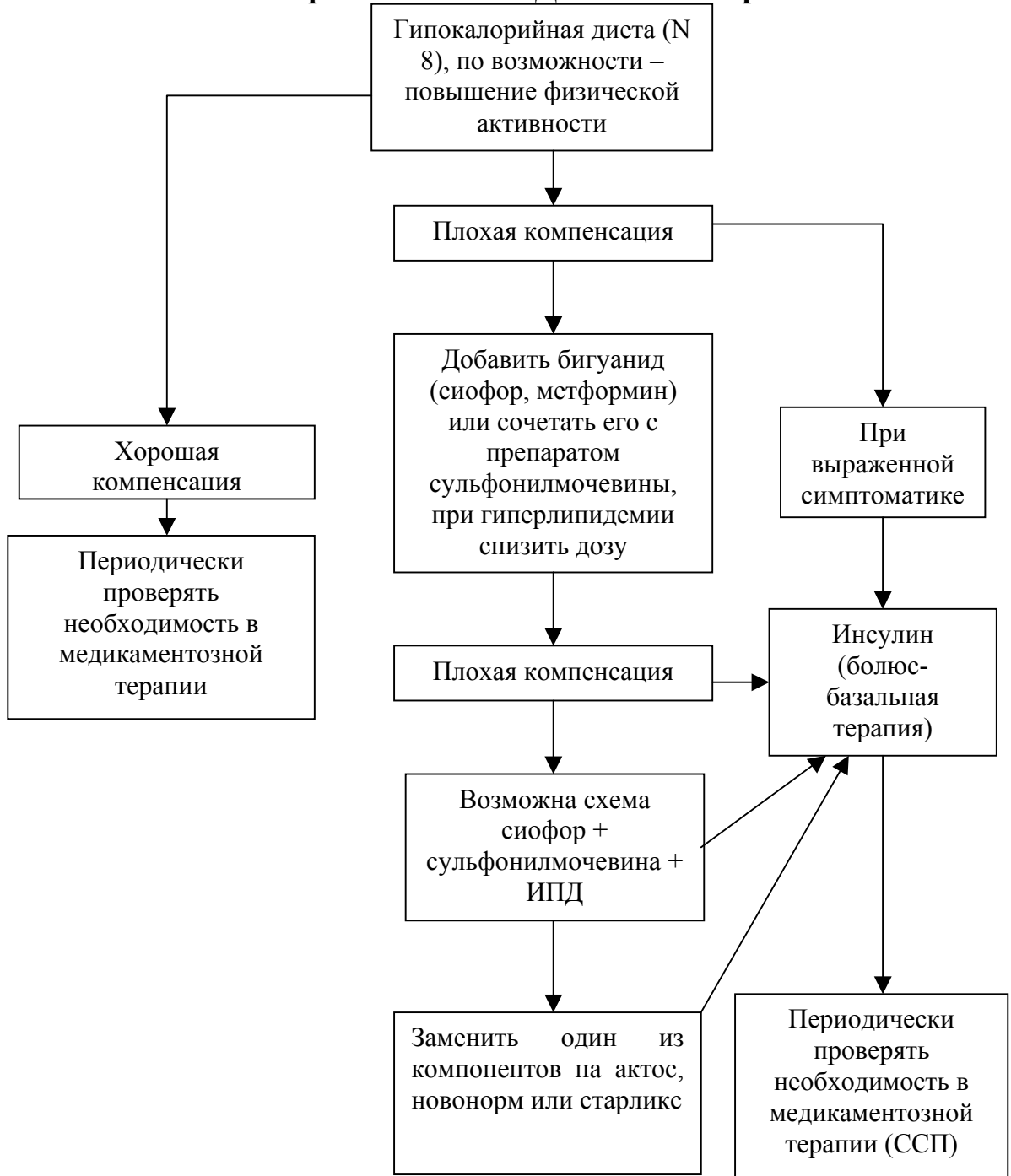
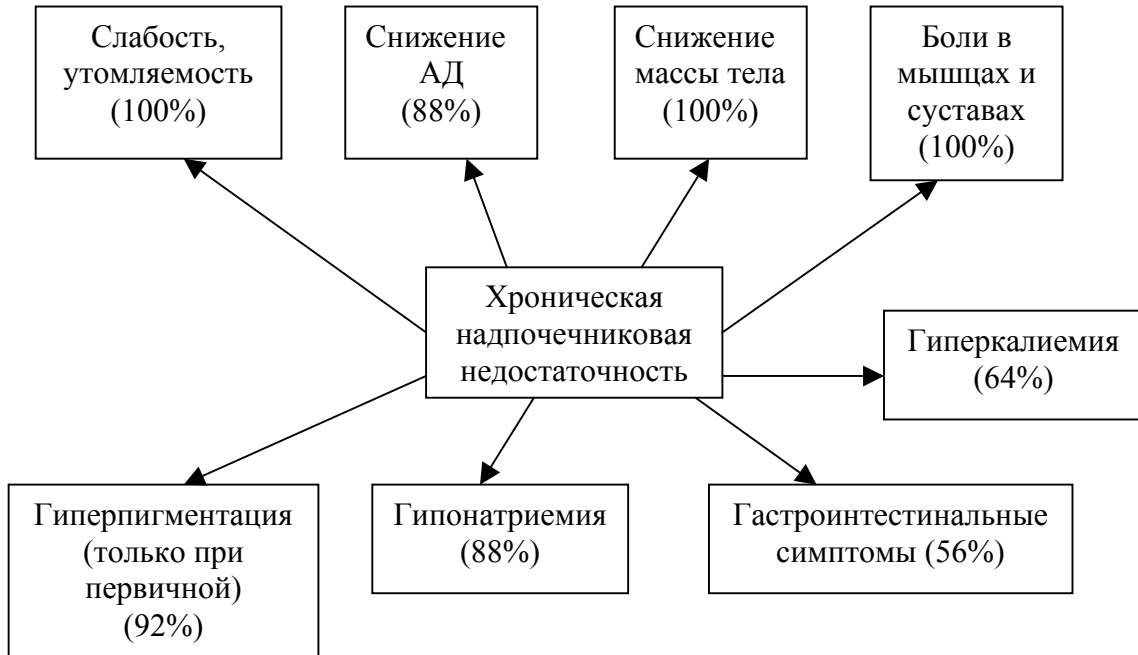
Алгоритм лечения СД 2 типа с ожирением

Схема. Основные симптомы ХНН

Алгоритм диагностики ХНН

