

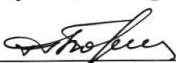
МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Тульский государственный университет»

Медицинский институт
Кафедра «Внутренние болезни»

Утверждено на заседании кафедры
«Внутренние болезни»
«28» января 2021 г., протокол № 6

Заведующий кафедрой

 О.Н. Борисова

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
по проведению клинических практических занятий
по дисциплине (модулю)
«Эндокринология»

основной профессиональной образовательной программы
высшего образования – программы специалитета

по специальности
31.05.01 Лечебное дело

с направленностью (профилем)
Лечебное дело

Форма(ы) обучения: очная

Идентификационный номер образовательной программы: 310501-01-21

Тула 2021 год

Разработчик(и) методических указаний

Макишева Р.Т. доцент каф. ВБ, к.м.н.

_____

Содержание

1. Дифференциальный диагноз при ожирении
2. Дифференциальный диагноз при гипергликемии и гликозурии. Лечение сахарного диабета. Побочные действия инсулина
3. Дифференциальный диагноз при климактерии и болезнях климактерического периода у женщин

1. Дифференциальный диагноз при ожирении

Актуальность темы

Ожирение - это хроническое рецидивирующее заболевание, которое характеризуется избыточным накоплением жировой ткани в организме. Согласно данным ВОЗ 1,7млрд. человек во всем мире больны ожирением. Это дало основание говорить об ожирении как о неинфекционной пандемии XXI века.

Цель занятия: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при ожирении, наметить программу ранней реабилитации.

Учебно-целевые задачи

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие ожирения, провести дифференциальный диагноз заболевания, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
5. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
6. Уметь сформулировать прогноз больного.
7. Уметь определить меры вторичной профилактики.

Необходимые практические умения для усвоения

1. Осмотр, пальпация, перкуссия органов брюшной полости.
2. Участие в инструментальных методах исследования органов брюшной полости: а) лапароскопии, лапароцентез; б) УЗИ-диагностики органов брюшной полости и забрюшинного пространства; в) биопсии (аспирационной, гастроскопической, печени под контролем УЗИ).
3. Чтение рентгенограмм (обзорная рентгенография), интерпретация данных рентгеноконтрастного исследования пищеварительного тракта (с бариевой смесью, двойное контрастирование, рентгенологические исследования сосудов,

протоков), сканограмм, томограмм (компьютерная томография) органов брюшной полости.

4. Участие в ЭКГ исследовании, расшифровка ЭКГ (для исключения острой сердечной патологии)

5. Интерпретация клинических, биохимических, иммунологических анализов крови.

6. Интерпретация клинических анализов мочи, копрологического исследования.

7. Интерпретация функциональных исследований – желудочной секреции, дуоденального зондирования, исследование желчи.

Блок информации

Этиопатогенез ожирения

В общем смысле ожирение представляет собой нарушение энергетического баланса, при котором поступление в организм калорий пищи превышает энергетические расходы организма, и избыток этих калорий в виде триглицеридов откладывается в жировых клетках, обуславливая нарастание массы тела. Жировая ткань является эндокринным органом, который секретирует ряд гормонов – лептин, резистин, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6, простагландин, простациклин, ангиотензиноген, инсулиноподобный фактор роста-1, эстрогены.

Полипептид лептин секретируется адипоцитами белой жировой ткани. Этот гормон оказывает как центральное, так и периферическое действие. Центральное действие лептин оказывает, проникая через гематоэнцефалический барьер во взаимодействие со специфическими рецепторами в гипоталамусе – действует как фактор насыщения – подавляет синтез гамма-нейропептида, что приводит к снижению аппетита, влияет на продукцию нейропептидов с анорексическим действием, а именно меланостимулирующий гормон, кортикотропин-релизинг-гормон. Периферическое действие лептина оказывает стимулируя β -3-адренорецепторы бурой жировой ткани, активируя термогенез, тем самым липолиз. При активации липолиза в бурой жировой ткани в ее митохондриях вырабатывается белок термоген, который разобщает процессы окислительного фосфорилирования. Регуляция потребления пищи осуществляется гипоталамусом. Латеральное ядро гипоталамуса является центром аппетита, а его медиальное ядро – центром насыщения. Регуляция центров насыщения и аппетита осуществляется рядом нейромедиаторов. Гамма-нейропептид, галанин, опиоиды, соматолиберин увеличивают потребление пищи; серотонин, дофамин, норадреналин, кортиколиберин, холицистокинин снижают потребление пищи. Нейромедиаторы влияют не только на чувство голода или насыщения, но и на пищевые пристрастия, частоту приема пищи. Нарушение синтеза, метаболизма и секреции нейромедиаторов могут приводить к эндокринным сдвигам, которые в свою очередь имеют значение в механизмах ожирения и специфичности отложения жира. В этиологии развития ожирения играет роль генетический,

демографический, социально-экономический, поведенческий, метаболический и гормональный факторы. Генетическая предрасположенность к ожирению может быть обусловлена мутацией следующих генов: а) генов, ответственного за синтез фактора некроза опухолей α , б) мутацией митохондриального гена, ответственного за синтез терминогена, при патологии этого гена, терминоген не вырабатывается, спонтанный липолиз не происходит. Бурая жировая ткань имеется в большом количестве у детей, особенно у новорожденных. Они не в состоянии самостоятельно регулировать температуру тела, и этот спонтанный липолиз – термогенез в бурой жировой ткани позволяет им поддерживать постоянную температуру тела. По мере взросления количество бурой жировой ткани уменьшается. У некоторых людей значительное количества жировой ткани остается на всю жизнь. У них идет активный липолиз, и они не полнеют. в) Патология гена, ответственного за синтез лептина, г) мутация гена-рецептора к лептину, развивается резистентность к лептину в ЦНС и в бурой жировой ткани имеет место гиперлептинемия, д) мутация гена, ответственного за синтез β адренорецепторов - на них действует лептин, запуская механизм спонтанного липолиза.

Классификация ожирения

1. Этиологическая классификация

- а. Гипоталамическое ожирение – связано с повреждением гипоталамуса из-за:
 - 1) Опухолей гипоталамуса
 - 2) Травмы
 - 3) Хронических воспалительных процессов
 - 4) Функциональные изменения, ведущие к гиперинсулинизму
- б. Эндокринное ожирение:
 - 1) Гипокортицизм
 - 2) Гипотиреоз
 - 3) Гипогонадизм
 - 4) Органический гиперинсулинизм (инсулинома)
- с. Генетическое ожирение – врожденная предрасположенность к ожирению и генетические синдромы, которые сопровождаются развитием ожирения – синдром Прадера-Вилли (включает в себя ожирение, сахарный диабет II типа, низкий рост, гипогонадизм, миотонию, олигофрению, множественные врожденные аномалии: готическое небо, синдактилия); синдром Лоренса-Муна-Бидля-Барде или адипозогенитальный синдром или диэнцефалоретинальная дегенерация (для него характерно ожирение, гипогонадизм, пигментная дегенерация сетчатки, отставание в психическом и физическом развитии, дебильность, тугоухость, полидактилия, врожденные аномалии черепа, позвоночника, костной ткани ребер, нижней челюсти, врожденный порок сердца); синдром Морганьи-Мореля или фронтальный гиперостоз (для него характерно утолщение внутренней лобной

пластинки и ожирение, может быть гирсутизм, опсоменорея, аменорея, бесплодие, несахарный диабет, иногда опухоль гипофиза); синдром Дана (дебильность и ожирение).

- d. Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, спонтанное, алиментарное).
- e. Индуцированное ожирение:
 - 1) Инсулинотерапией
 - 2) Терапией кортикостероидами
 - 3) Терапия трициклическим антидепрессантами
 - 4) Терапия фенотиазином и перитолом

2. По фенотипу или характеру распределения жировой ткани:

- a. 1тип - Промежуточный – когда имеет место равномерное распределение жира,
- b. 2тип - Андроидное – преимущественная локализация жира в торакально-абдоминальной области
- c. 3тип - Андроидное с преимущественным отложением жира в абдоминально-висцеральной области
- d. 4тип - Геноидное – отложение жира в ягодично-бедренной области

3. Морфологическая классификация:

- a. Гипертрофическое ожирение – увеличение размеров клеток жировой ткани
- b. Гиперпластическое ожирение за счет увеличения количества адипоцитов
- c. Смешанная форма.

В зависимости от фазы развития ожирения выделяют:

- 1. активную или динамическую стадию, когда происходит нарастание массы тела;
- 2. фаза стабилизации, или статическая фаза.

Диагностика ожирения.

Проводится на основе антропометрических измерений: роста, веса, окружности талии и бедер. В расчет берут жировую складку.

Индекс Брака: масса тела в кг \ (рост – 100) 100%

Для лиц моложе 30 лет вычитается 110; старше 50лет – 90.

1-ая степень ожирения – фактическая масса тела превышает идеальную более чем на 29%;

2-ая степень – на 30-49,9%

3-ая степень – 50-99,9%

4ая степень – больше или равна 100%

Индекс массы тела = масса тела в кг/(рост в м)²

В зависимости от индекса массы тела различают следующие категории массы тела:

Категория	Индекс массы тела
Дефицит массы тела	Менее 20
Нормальный вес	20-24,9
Избыточный вес	25-29,9
Ожирение	30-39,9
Резко выраженное ожирение	Более 40

Окружность талии/окружность бедер = у мужчин не более 0,9 (или окружность талии не более 102см); у женщин не более 0, 85 (или окружность талии не более 88см).

Особую роль отводят висцеральному ожирению, так как оно определяет высокий риск развития сопутствующих гормональных и метаболических нарушений - так называемый метаболический синдром

Метаболический синдром

— это комплекс метаболических, гормональных , клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечнососудистых заболеваний; в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия

. В индустриальных странах среди населения старше 30 лет распространенность этого синдрома составляет 10-20%. Заболевание чаще встречается у мужчин, у женщин его частота возрастает в постменопаузальном периоде.

Патогенез метаболического синдрома.

Согласно современным представлениям, объединяющей основой всех проявлений метаболического синдрома является первичная или генетически обусловленная инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность – снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин, при его достаточной концентрации. Изучение генетических факторов, обуславливающих развитие инсулинорезистентности показало ее полигенный характер. В развитии нарушения чувствительности к инсулину могут иметь значение мутации генов – субстрата инсулинового рецептора (СИР 1), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β3адренорецепторов, факторов некроза опухолей α, разобщающего протеина, а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы в мышечных тканях. Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических расстройств играет жировая ткань абдоминальной области, нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению, повышенная активность симпатической нервной системы. Применение КТ, МРТ, позволили изучить топографию жировой

ткани в абдоминальной области и разделить ее на висцеральную и подкожную. Значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани, как правило, сочетается с метаболическими нарушениями. Висцеральная жировая ткань в отличие от жировой ткани другой локализации богато иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно адренорецепторов (особенно β_3), кортикостероидных рецепторов, андрогенных рецепторов и относительно низкую α_2 адренорецепторов и рецепторов к инсулину.

Гормональные нарушения, сопутствующие висцерально-абдоминальному ожирению: а) повышение уровня кортизола, б) повышение уровня тестостерона и андростендиона у женщин; в) снижение прогестерона г) снижение тестостерона у мужчин, д) снижение соматотропного гормона е) повышение уровня инсулина, норадреналина.

Гормональные нарушения в первую очередь способствуют отложению жира преимущественно в висцеральной области, а также непосредственно или опосредованно прогрессированию инсулинорезистентности и метаболических нарушений. Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности играет сама висцеральная жировая ткань. Интенсивный липолиз висцеральных адипоцитов приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот, преимущественно непосредственно в портальную систему и печень. В печени свободные жирные кислоты препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности на уровне печени, способствуют снижению экстракции инсулина печенью и развития системной гиперинсулинемии.

Клиническая картина метаболического синдрома.

Основные проявления:

1. абдоминально-висцеральное ожирение
2. инсулинорезистентность при гиперинсулинемии
3. дислипидемия
4. нарушенная толерантность к углеводам или сахарный диабет

II типа

5. артериальная гипертензия
6. ранний атеросклероз
7. нарушение гемостаза
8. гиперурикемия и подагра
9. микроальбуминемия
10. гиперандрогения у женщины

Практически все составляющие метаболического синдрома являются установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушения, объединенные рамками метаболического синдрома длительное время протекают бессимптомно, нередко начинают формироваться в подростковом и юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации артериальной гипертензии, сахарного диабета второго типа, атеросклеротического поражения сосудов. Наиболее ранним проявлением этого синдрома является дислипидемия и артериальная гипертензия. Но не все

компоненты метаболического синдрома встречаются одновременно. Каким фенотипом проявится этот синдром зависит от взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Дислипидемия при метаболическом синдроме характеризуется повышением уровня свободных жирных кислот, повышением уровня триглицеридов, понижением уровня холестерина ЛПВП, повышением уровня холестерина ЛПНП, увеличением содержания мелких плотных частиц ЛПНП, увеличением уровня апо-липопротеина В, увеличением соотношения холестерина ЛПНП к холестерину ЛПВП, выраженным постпрандиальным подъемом уровня липопротеидов, богатых триглицеридами.

Наиболее частым вариантом дислипидемии при метаболическом синдроме является "липидная триада" – повышение уровня триглицеридов, повышение уровня ЛПНП и понижения уровня холестерина ЛПВП. Наличие такой триады у пациентов без сахарного диабета увеличивает риск ишемической болезни сердца в 3-5 раз.

Нарушение со стороны свертывающей системы крови характеризуются увеличением уровня фибриногена, увеличением содержания уровня ингибиторов фибринолиза (факторы 7, ингибитор активатора плазминогена

Артериальная гипертония – часто является одним из первых клинических проявлений метаболического синдрома. Основной механизм ее развития при этом синдроме – это гиперинсулинемия (блокирует трансмембранный ионнообменный механизмы, повышая содержания внутриклеточного натрия и кальция, снижая содержания калия, стимулирует активность симпатической нервной системы, повышает реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, способствуя развитию задержки жидкости и развитию гиперволемии; стимулирует пролиферацию сосудистой стенки, что влечет за собой увеличение сосудистого сопротивления и стимулирует активность ренин-ангiotензиновой системы).

Инсулинорезистентность – ведет к развитию сахарного диабета II типа.

Диагностика метаболического синдрома

Актуальна ранняя диагностика, когда жалоб еще нет (изменения только в анализах). Наиболее точными и доступными показателями, которые можно использовать при обследовании больных без клинических проявлений синдрома являются: А) величина окружности талии (или отношении окружности талии к окружности бедер) как маркер абдоминально-висцерального ожирения, Б) уровень триглицеридов как показатель, коррелирующий с наличием мелких плотных частиц ЛПНП. В) Уровень аполипопротеина 2 как показатель атерогенных липопротеидов. При отсутствии возможности его определения, вычисляют коэффициент атерогенности – это холестерина ЛПНП/холестерину ЛПВП.

Г) Уровень инсулина натощак (увеличение уровня указывает на инсулинорезистентность).

Оценке степени риска развития сопутствующих абдоминально висцеральному ожирению нарушений и осложнений помогает тщательно собранный семейный и социальный анамнез; позволяющий выявить пациентов

с наследственной предрасположенностью и особенностями образа жизни, предопределяющими развитие метаболического синдрома.

Схема обследования больных на стадии клинических проявлений: выявление наследственной предрасположенности к ожирению, сахарному диабету II типа, ИБС, артериальной гипертензии. Социальный анамнез: образ жизни, пищевые привычки.

Антропометрические измерения – рост, вес, индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, мониторинг АД, ЭКГ, определение биохимических показателей (глюкоза крови, инсулин крови натощак, при необходимости проведение глюкозотолерантного теста). Выделяют полную и неполную формы метаболического синдрома. Наличие 2-3-х составляющих свидетельствует о неполной форме, а наличие более 4-х нарушений свидетельствует о полной форме метаболического синдрома.

Критерии диагностики метаболического синдрома (ВОЗ 2001г)

1. Окружность талии у мужчин более 102 см, у женщин более 88см
2. глюкоза крови натощак более 6,1ммоль/л
3. уровень триглицеридов более 1,7
4. отношение холестерина общего к холестерину ЛПВП менее 1 у мужчин и менее 1,3 у женщин
5. АД более 130/85 мм.рт.ст. или назначение гипотензивной терапии.

Клиника ожирения

В клинику ожирения могут входить все части метаболического синдрома (если он есть). Характерно частое развитие карциномы эндометрия, карциномы молочной железы, поликистоза яичников, нарушение менструального цикла, бесплодия, патологии беременности, гирсутизм, потеря либидо. Для мужчин характерно нарушение эректильной функции, карцинома простаты. Развивается желчно-каменная болезнь, так как идет активный липолиз и большое выделение холестерина через желчный пузырь, что способствует камнеобразованию. Характерно развитие жировой дистрофии печени, тромбофлебита, нарушения свертываемости крови, остеоартроза, остеоартропатии, психосоциальных проблем.

Синдром Пиквика –синдром обструктивных апное во сне (СОАС).

Характерен для ожирения 3-4 степени. СОАС определяется в классификации как « состояние, характеризующееся повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей во время сна, обычно ассоциированными с падением уровня насыщения крови кислородом.» Ключевым проявлением синдрома является наличие полных или неполных остановок дыхания- апноэ или гипокноэ во время сна. Другим специфическим симптомом СОАС является храп, проявляется в 95% случаев, имеет

определенную специфику- при СОАС храп является прерывистым и нерегулярным по громкости. Третьим составляющим триады проявления СОАС является дневная сонливость (90% случаев). Особенностью дневной сонливости при этом состоянии являются: императивный характер приступов – больной может засыпать в транспорте, на совещаниях, во время разговоров и еды. Другими жалобами больных СОАС являются нарушение ночного сна в виде частых ночных пробуждений (в 40% случаев), неудовлетворенности ночным сном, ощущения невыспанности (40% случаев), головных болей (30 % случаев). СОАС особенно часто развивается при абдоминальном типе ожирения. У 90% больных СОАС имеется артериальная гипертония, для которой характерны более высокие цифры АД в утренние часы по сравнению с вечерними, преимущественно диастолический характер, специфичной является особая форма ночной бради-тахикардии. Поражение сердечно-сосудистой системы в 71 % случаев является причиной смерти при СОАС.

Важной мишенью при СОАС является нервная система. Выявляются когнитивные нарушения в виде ухудшения внимания и запоминания. Часто выявляются нарушения в эмоциональной сфере: тревожные и депрессивные проявления в 50% случаев. Риск развития мозгового инсульта при СОАС увеличивается в 2-3 раза. Из-за нарушения сна нарушается секреция гормона роста, характерна симпатическая гиперстимуляция с высвобождением катехоламинов, снижается секреция тестостерона, часто развивается гиперинсулинемия.

Минимальным набором признаков для постановки диагноза является:

1. наличие жалоб на избыточную дневную сонливость или нарушение сна.
2. наличие частых эпизодов дыхательной обструкции во сне.
3. наличие ассоциированных проявлений
 - а) громкий храп
 - б) утренние головные боли
 - в) сухость во рту при пробуждении
 - г) западение грудной клетки во время сна у детей

Уменьшение веса на 10 % снижает количество апноэ во сне в 2,5 раза

Дифференциальный диагноз: с гипоталамическим ожирением и гиперкортицизмом

Лечение ожирения

При I-II степени немедикаментозная терапия: рациональное питание со снижением суточного калоража с учетом возраста, пола, профессий, степени ожирения; для женщин не менее 1200кКал, для мужчин не менее 1600кКал. Соотношение белков, жиров, углеводов: 20%: 25%: 55%. Уменьшение поступления насыщенных жирных кислот до 10% и половину всех жиров должны составлять мононенасыщенные жирные кислоты. Снижение потребления холестерина до 200мг/сут, ограничение потребления легкоусваиваемых углеводов, введение в рацион большого количества пищевых

волокон, ограничение потребления алкоголя. Лечебная физкультура (ходьба, бег, лыжи, велосипед, плавание).

Показания к медикаментозной терапии:

1. индекс массы тела более 30 (III-IV степени ожирения)
2. при висцеральном ожирении индекс массы тела более 27
3. наличие метаболических и гемодинамических факторов риска – наличие метаболического синдрома
4. наличие сопутствующих заболеваний, зависящих от массы тела
5. неэффективность немедикаментозной терапии

Препарат при метаболическом синдроме – сиофор (глюкофаж, метформин). Механизм действия, дозировка для лечения ожирения до 2-х грамм. Обладает анорексическим действием, улучшает липидный обмен, уменьшает проявление инсулинорезистентности, снижает артериальное давление, но имеет много противопоказаний – гипоксия любой этиологии, склонность к употреблению алкоголя, указание на наличие лактоацидоза в анамнезе, тяжелые нарушения функций печени и почек, острые осложнения сахарного диабета, беременность, острые воспалительные заболевания, операции, травмы, инфекционные заболевания, работы, связанные с тяжелыми длительными физическими нагрузками.

Акарбоза – лечение нарушенной толерантности к глюкозе, нормализует АД, увеличивает чувствительность к инсулину, нормализует липидный обмен, не препятствует всасыванию глюкозы, но оттягивает ее всасывание на 2-3 часа убирает постпрандиальную гипергликемию и постпрандиальное увеличение секреции инсулина, что способствует снижению гиперинсулинемии, которая является пусковым механизмом развития артериальной гипертензии и дислипидемии).

Ксеникал – селективно угнетает кишечную липазу в пределах ЖКТ, имеет структурное сходство с триглицеридами и в ЖКТ вступает в связь с липазой, в результате чего треть липидов не всасывается, а выводится с калом. Недостатки этого препарата: снижение усвояемости жирорастворимых витаминов, может развиваться стеаторея и недержание кала.

Меридиа (сибутрамин) – препарат центрального действия, селективное торможение обратного захвата серотонина и норадреналина. Оказывает двойное действие – ускоряет и пролонгирует чувство насыщения, снижает количество потребляемой пищи, а также увеличивает расход энергии в результате усиления термогенеза (похож на лептин); применяют 1 раз в день 10-15мг в независимости от приема пищи в течение 3-12 месяцев. Противопоказания: увеличение чувствительности к сибутрамину, анорексия и булимия на фоне психосоматических заболеваний, ожирение органического происхождения, неконтролируемое медикаментозно артериальная гипертензия, феохромоцитома, гипертиреоз, беременность, лактация, тяжелые нарушения функции печени и почек, закрытоугольные глаукомы.

Хирургическое лечение ожирения

Показания: индекс массы тела более 40 при отсутствии эффективности медикаментозного лечения. Используют применение внутрижелудочных баллонов, методику бандажирования желудка, вертикальная гастропластика, гастрощунтирование (в США золотой стандарт хирургии ожирения), операция билиопанкреатического шунтирования.

2. Дифференциальный диагноз при гипергликемии и гликозурии.

Лечение сахарного диабета. Побочные действия инсулина

Актуальность темы

Гипергликемия - повышение содержания глюкозы в крови более 1,2 г/л (6,6 ммоль/л), почечный порог - около 1,8 г/л (9,9 ммоль/л), после которого наступает гликозурия. Гликозурия - появление сахара в моче - может быть при гипергликемии и без нее.

Цель занятия: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при сахарном диабете, наметить программу ранней реабилитации.

Учебно-целевые задачи

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие сахарного диабета, провести дифференциальный диагноз заболевания, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
5. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
6. Уметь сформулировать прогноз больного.
7. Уметь определить меры вторичной профилактики.

Необходимые практические умения для усвоения

1. Осмотр, пальпация, перкуссия органов брюшной полости.
2. Участие в инструментальных методах исследования органов брюшной полости: а) лапароскопии, лапароцентез; б) УЗИ-диагностики органов брюшной полости и забрюшинного пространства; в) биопсии (аспирационной, гастроскопической, печени под контролем УЗИ).
3. Чтение рентгенограмм (обзорная рентгенография), интерпретация данных рентгеноконтрастного исследования пищеварительного тракта (с бариевой смесью, двойное контрастирование, рентгенологические исследования сосудов,

протоколов), сканограмм, томограмм (компьютерная томография) органов брюшной полости.

4. Участие в ЭКГ исследовании, расшифровка ЭКГ (для исключения острой сердечной патологии)

5. Интерпретация клинических, биохимических, иммунологических анализов крови.

6. Интерпретация клинических анализов мочи, копрологического исследования.

7. Интерпретация функциональных исследований – желудочной секреции, дуоденального зондирования, исследование желчи.

Блок информации

Дифференциальный диагноз при гипергликемии и глюкозурии

Алиментарная глюкозурия появляется спустя 30 мин-> 1 ч после приема пищи и продолжается не более 2-3 ч. Сахар мочи составляет 0,5-0,6%, а сахар крови и гликемическая кривая в норме.

Транзиторная глюкозурия может наблюдаться

- у детей, которые принимали натошак много легко всасываемых питательных веществ, содержащих сахар.
- лихорадочных заболеваниях, токсических поражениях, отравлениях, нервных потрясениях, травмах головы,
- длительной кортикостероидной терапии.

Ложноположительные качественные реакции, сходные с глюкозой, дают в моче камфора, морфин, фенацетин, салициловая кислота, ревень, хлороформ, а также фруктоза, галактоза, пентоза, выделяемые с мочой при их экзогенном введении. Это обусловлено тем, что в основе химических реакций указанных веществ и глюкозы лежит единый механизм — восстановление солей висмута и меди.

Ренальная глюкозурия наблюдается у беременных, при нефрозе, пиелонефрите, гломерулонефритах, отравлении цианидами, при органических и функциональных поражениях ЦНС, при лечении глюкокортикоидами.

Почечная глюкозурия развивается в результате наследственного дефекта в ферментных системах почечных канальцев, обеспечивающих реабсорбцию глюкозы. О почечной глюкозурии следует говорить в тех случаях, когда выделение глюкозы с мочой превышает уровень физиологической экскреции (200 мг/сут). При почечной глюкозурии суточная экскреция глюкозы с мочой обычно составляет 10—20 г, хотя известны случаи глюкозурии, достигающей 100 г. Частота почечной глюкозурии составляет 2—3 :1000; тип наследования аутосомно-доминантный.

Клиническая картина. Клинические симптомы (кроме глюкозурии) наблюдаются главным образом в очень тяжелых случаях и обусловлены значительными потерями сахара. Больные испытывают слабость, чувство голода. Стойкий осмотический диурез (полиурия) служит причиной развития дегидратации и гипокалиемии. С дефицитом углеводов может быть связана задержка физического развития ребенка.

Диагноз. Критериями почечной глюкозурии являются: 1) повышенная экскреция глюкозы при нормальном содержании сахара в крови; 2) независимость экскреции глюкозы с мочой от поступления углеводов; выведение глюкозы относительно постоянно как в дневное, так и в ночное время; 3) отсутствие изменений уровня сахара в крови при поступлении углеводов; 4) идентификация сахара, выводимого с мочой, как глюкозы; 5) нормальная сахарная кривая после нагрузки глюкозой.

Кроме сахарного диабета, при дифференциальной диагностике почечной глюкозурии необходимо иметь в виду мелитурии другой природы, в частности мелитурии при остром канальцевом некрозе, при токсических поражениях почек, несахарный диабет, при применении глюкокортикоидов с лечебной целью, фруктозурию, пентозурию. Положительные пробы на сахар в моче могут обнаруживаться при доброкачественной фруктозурии. Отсутствие других клинических признаков в этих случаях может привести к заключению о возможности почечной глюкозурии. Необходима идентификация углеводов, выводимых с мочой.

Следует также иметь в виду сложные синдромы, при которых почечная глюкозурия проявляется как частный признак: глюко-аминофосфат-диабет, глюко-амино-диабет, глюко-фосфат-диабет. Данное обстоятельство требует обязательного исследования величины экскреции фосфатов и аминокислот у каждого больного почечной глюкозурией.

Лечение. Методов патогенетической терапии этого заболевания не существует. Важно обеспечить правильное питание больного, чтобы избежать перегрузки углеводами и гипергликемии, которая способствует возрастанию потерь сахара. При развитии гипогликемии может возникнуть необходимость в дополнительном введении глюкозы, а при гипокалиемии целесообразно введение продуктов, содержащих большие количества калия (изюм, морковь и др.).

Прогноз благоприятный.

Профилактика: медико-генетическое консультирование.

Почечный диабет возникает вследствие генетических дефектов в ферментах реабсорбции почек — гексокиназы и щелочной фосфатазы. Ренальная глюкозурия и почечный диабет обусловлены понижением почечного порога для сахара. В отличие от сахарного диабета при почечном диабете, ренальной или алиментарной (после приема большого количества сахара) глюкозурии отмечается *нормальное содержание сахара в крови натощак и не нарушены показатели теста толерантности к глюкозе*.

- Глюкозурия не зависит от количества введенных углеводов.
- Обычно она незначительна. Отсутствуют симптомы и осложнения, присущие сахарному диабету.
- Однако при резко выраженной глюкозурии могут появиться полидипсия и полиурия. В ряде случаев при почечном диабете возникают «голодный» кетоз и ацидоз, что может симулировать клиническую картину декомпенсированного сахарного диабета. Это обусловлено значительной

потерей углеводов с мочой, рвотными массами, жидким стулом при диарее и т. д.

- Течение обычно благоприятное.
- Почечный диабет является пожизненным состоянием, в ряде случаев он может перейти в сахарный диабет.

ДД сахарного диабета следует проводить

с бронзовым диабетом (гемохроматоз).— следствие нарушения обмена железосодержащих пигментов с усиленным отложением его в виде гемосидерина в коже и внутренних органах (печень, селезенка, лимфатические узлы, поджелудочная железа, надпочечники, почки, сердце, костный мозг), а также расстройства белкового обмена. При нарушении белкового обмена нарушается способность сыворотки крови не только связывать железо, но и транспортировать его. При гемохроматозе в организме больного усваивается до 60% железа, поступающего с пищей, вместо 10%. Для последнего характерны наличие триадой признаков

- пигментации кожи (меланодермия) от желто-бурого до бронзового цвета, особенно на открытых местах кожи,
- цирроз печени, иногда селезенки и других органов, а также признаки сахарного диабета в 25% случаев с последующим учащением их до 70%.
- Сахарный диабет при гемохроматозе является одним из поздних симптомов заболевания. В начале заболевания он встречается в 25% случаев, а в конце болезни — у 70% больных. Для установления диагноза гемохроматоза также определяют количество сывороточного железа, делают биопсию кожи и пункционную биопсию печени.

Преходящие формы диабета при **акромегалии, болезни Иценко – Кушинга, тиреотоксикозе, церебральных поражениях, феохромоцитоме** можно отличить по основным клиническим проявлениям этих поражений.

Гиперкортицизм. При выявлении характерной симптоматики для подтверждения диагноза гиперкортицизма используются неспецифические (эритроцитоз, гипергликемия, гипернатриемия, гипокалиемия) и специфические (гиперкортизолемиа, повышенная экскреция с мочой 17-оксикортикостероидов и 17-кетостероидов) критерии. При наличии характерной симптоматики и отсутствии гиперкортизолемии проводятся специфические нагрузочные тесты, например “малый дексаметазоновый тест” (после 2-дневного приема 2 мг в сутки дексаметазона при гиперкортицизме не отмечается динамики уровня кортизола или 17-оксикортикостероидов). Далее проводится “большой дексаметазоновый тест” с увеличением дозы до 8 мг/сут для верификации БИК и СИК. При БИК отмечается супрессия кортизола и (или) 17-оксикортикостероидов, а при СИК их продукция автономна и поэтому не изменяется.

Гипергликемия и глюкозурия отмечаются у 50% больных **феохромоцитомой**.

— это доброкачественная опухоль мозгового слоя надпочечников, продуцирующая катехоламины. Наблюдается также внемозгочечниковая

локализация — параганглиомы, которые могут локализоваться практически во всех органах, где имеется хромаффинная ткань.

- Симптомы гипертонического криза: головная боль, часто пульсирующего характера; ощущение выраженных сердцебиений, у части больных регистрируется желудочковая экстрасистолия; чрезмерная потливость, бледность кожных покровов, реже — их гиперемия; чувство безотчетного страха; расстройства зрения, слуха, повышение температуры тела, учащение мочеиспускания; гипергликемия и глюкозурия отмечаются у 50% больных, возможен лейкоцитоз.

Продолжительность гипертонического криза чаще не более 30-60 мин, но наблюдается и более длительное течение — до 1-2 сут. Частота гипертонических кризов различна: от 1-2 раз в месяц до 10-12 раз в сутки. Кризовое течение АГ может осложняться нарушением мозгового кровообращения, отеком легких.

Может наблюдаться ортостатическая гипотония: снижение АД вплоть до коллапса при переходе из горизонтального в вертикальное положение.

Типична гипергликемия для **панкреатита**. В диагностике хронического панкреатита отсутствуют специфические лабораторные пробы. Активность амилазы и липазы в сыворотке крови часто нормальна. Могут быть повышены уровень билирубина и активность ЩФ в сыворотке крови. Стеаторея (содержание жира в кале > 9,5 %) возникает в поздней стадии заболевания. Для определения экзокринной функции поджелудочной железы используют простой и эффективный тест с бентиромидом. Экскреция с мочой D-ксилозы нормальна. Снижение толерантности к глюкозе отмечено у 50 % больных. Для изучения экзокринной недостаточности поджелудочной железы применяют относительно чувствительный секретинный тест.

Лактазная недостаточность типа Холцел отличается благоприятным течением. Второй тип (Дюранд) встречается обычно у детей от родственных браков и характеризуется тяжелым течением вследствие развития обезвоживания и токсикоза. Отмечается упорная рвота после каждого кормления молоком и понос, который не поддается лечению обычными средствами. При этом выражены лактозурия, аминоацидурия, иногда гипергликемия.

Лечение сахарного диабета

Принципы построения диеты

Диетотерапия. Основным методом лечения сахарного диабета является диетотерапия. Она — главный компонент квалифицированного лечения. Важным аспектом является выработка монотонного по количеству потребляемых углеводов рациона питания.

Используя диетотерапию при сахарном диабете, необходимо придерживаться следующих принципов:

1. Физиологичность, сбалансированное соотношение основных ингредиентов пищевого рациона. белки : жиры : углеводы = 16 % : 24 % : 60 %.
2. Энергетическая ценность диеты должна быть адекватной энергозатратам с учетом «идеальной» массы тела, пола, возраста, профессии.
3. Ограничение рафинированных углеводов и замена их современными сахарозаменителями.
4. Создание стабильного режима физической активности и питания. Адекватно, если самочувствие больных и показатели, характеризующие состояние компенсации сахарного диабета, улучшаются.
5. Достаточное употребление пищевых волокон, микроэлементов, витаминов.
6. Ограничение жиров животного происхождения, не более 50 % в сутки.

Как самостоятельный метод лечения диета применяется при легкой форме сахарного диабета, а также в период определения толерантности к углеводам (контрольный период) у больных с впервые выявленным сахарным диабетом даже при выраженных гипергликемии и глюкозурии, но без гиперкетонемии и ацетонурии. Лечение только диетой можно проводить лишь в том случае, если больные сахарным диабетом не худеют и сохраняют трудоспособность.

Об эффективности диетотерапии как самостоятельного метода лечения можно в известной степени судить не только по толерантности (усвояемость углеводов), но и по углеводному балансу. Толерантность определяют путем вычитания из сахарной ценности пищи количества сахара, выделяемого больным с мочой за сутки. Известно, что больной выделил за сутки, например, 3,5 л мочи, содержание сахара в которой составляет 40 г/л. Умножая 40 г на 3,5 л, получаем 140 г, т. е. суточную глюкозурию (количество неусвоенных углеводов за сутки). Сахарная ценность стандартной диеты — 350 г.

Диету назначают с учетом возраста, роста, массы тела больного, типа конституции, пола и вида труда. При расчете диеты следует исходить не из истинной массы тела больного, а из так называемой теоретической массы, которая по формуле Брока равна росту больного в сантиметрах за вычетом 100 при росте от 155 до 165 см. При росте 165—175 см предложено вычитать из роста 105, а при росте 175—185 см вычитают 110.

Чтобы установить энергетическую ценность (калорийность) пищи больному сахарным диабетом, необходимо знать, какое количество энергии расходует он на каждый килограмм массы тела. Известно, что в состоянии полного покоя на каждый килограмм массы тела человек тратит около 105 кДж, в больничных условиях 126—147 кДж, при нетяжелой умственной и легкой физической работе 168—189 кДж, при средней и тяжелой физической работе, а также при напряженном умственном труде 210—294 кДж. Калорийность пищи вычисляют путем умножения количества энергии, расходуемой человеком на каждый килограмм массы тела (в зависимости от характера работы), на его теоретическую массу.

При расчете рациона следует помнить, что при «сгорании» 1 г углеводов выделяется приблизительно 16,8 кДж (4 ккал), 1 г жиров — 37,8 кДж (9 ккал), 1

г белков — 16,8 кДж (4 ккал). Разделив количество тепловой энергии, приходящейся на углеводы, белки и жиры, входящие в состав общей суточной тепловой энергии пищи, на количество тепловой энергии, выделяющейся при «сгорании» соответственно 1 г углеводов, белков и жиров, определяют количество белков, жиров и углеводов в диете больного, выраженное в граммах. На 1 кг массы тела взрослого больного требуется 1,5—2 г белков, 0,75—1,5 г жиров и 6—12 г углеводов.

Диета больных сахарным диабетом должна быть не только строго индивидуальной, но и разнообразной по набору продуктов, а также иметь хорошие вкусовые качества. Продукты перед употреблением следует взвешивать. При расчете содержания питательных веществ в пище исходят из массы продуктов брутто, т. е. продажных продуктов в необработанном виде.

Диета должна быть с повышенным содержанием грубоволокнистых углеводов (клетчатки не менее 20 г) — овощи, фрукты, блюда с добавлением отрубей. Грубоволокнистые углеводы способствуют более медленному всасыванию в кровь пищевых веществ из желудочно-кишечного тракта, что щадящим образом влияет на функцию инсулярного аппарата поджелудочной железы, усиливают внутрикишечный синтез витаминов (В, и др.), способствуют понижению аппетита вследствие быстрого насыщения ими и нормализации липидного обмена. При назначении диеты необходимо учитывать недостаточность у больного сахарным диабетом витаминов А, С, В., В₂, РР, В₁₂, фолиевой, пантотеновой и пангамовой кислот. В питание включают пивные и пекарские дрожжи, отвар шиповника. К продуктам, богатым **витаминами группы В**, относятся гречневая крупа, фасоль, бобы, горох. При отсутствии противопоказаний в суточный рацион предпочтительнее включать черный (ржаной) хлеб, богатый витаминами группы В. Рекомендуется «диабетический» хлеб с большой примесью отрубей и значительно меньшим вследствие этого содержанием углеводов (25%). Хлеб и хлебные изделия входят в общее количество углеводов, содержащихся в суточном рационе. Больным сахарным диабетом разрешаются все мучные изделия и все крупы. Белки должны быть полноценными, преимущественно животными. **Животные белки содержат метионин и холин**, которые необходимы для профилактики и лечения жировой инфильтрации печени. В питании используют продукты, **богатые метионином**: творог, треску, обезжиренную баранину, овсяную крупу, сою. Больным сахарным диабетом рекомендуются кефир, простокваша, однако лица с повышенной кислотностью желудочного сока не должны их употреблять вследствие часто возникающей изжоги. Во избежание метеоризма и поносов при пониженной кислотности желудочного сока следует давать не цельное молоко, а наполовину разбавленное водой. Вследствие склонности больных сахарным диабетом к атеросклерозу **ограничивают продукты, богатые холестерином**, вплоть до их полного исключения (желтки яиц, икра> мозга, печень). В счет общего количества углеводов в суточный рацион рекомендуется добавлять фрукты (исключение составляют виноград и бананы) или ягоды в количестве 300—500 г. Овощи (капуста, огурцы, кабачки, лиственный салат, помидоры, редис, щавель, зеленые бобы и т. д.), в которых

содержится не более 3% углеводов, разрешаются в неограниченном количестве. Исключение составляют картофель, свекла, морковь, употребление которых ограничивают. Количество свеклы и моркови в общей сложности не должно превышать 300 г. Питание должно обеспечивать организм марганцем, цинком, кобальтом, медью, кадмием. **Медь, марганец цинк** не только способствуют понижению содержания сахара в крови, но обладают и липотропным свойством. **Из питания исключают продукты, содержащие большое количество легкоусвояемых углеводов: сахар, мед, варенье, кондитерские изделия, изюм.** Однако при гиперкетонемии и ацетонурии, присоединении инфекционных заболеваний, хирургических вмешательствах в питание добавляют легкоусвояемые углеводы при одновременном исключении жиров и ограничении белков.

Во избежание резких колебаний содержания сахара в крови питание больных диабетом должно быть дробным, не менее 4 раз в день. Наиболее правильным следует считать шестипразовое питание со следующим распределением калорийности: первый завтрак (8 ч) — 20%, второй завтрак (12 ч) — 10%, обед (14 ч) — 30%, полдник (17 ч) — 10%, ужин (19 ч) — 20% и в 21 ч—10% суточного рациона.

Частота приемов пищи зависит также и от числа инъекций инсулина. При однократном введении инсулина питание должно быть пятиразовым, при двукратном — шестипразовым и т. д.

Пероральные противодиабетические препараты

условно можно разделить на 2 большие группы: гипогликемические средства и антигипергликемические средства.

1. Гипогликемические средства — Гипогликемические препараты стимулируют синтез эндогенного инсулина (что сопровождается прибавкой веса) и способны вызывать гипогликемические состояния. производные сульфонилмочевины и меглитиниды (глиниды)

2. Антигипергликемические средства —улучшают периферическую утилизацию глюкозы, но не оказывают стимулирующего действия на бета-клетки поджелудочной железы. Поэтому они не повышают уровень инсулина в крови и не вызывают гипогликемических состояний (то есть не снижают содержание глюкозы в крови ниже нормального уровня). блокаторы альфа-глюкозидазы, бигуаниды (метформин), тиазолидиндионы (глитазоны).

Секреция инсулина осуществляется путем эмиоцитоза: миграция гранул к мембране б-клеток, слияние гранул с клеточной мембраной, растворение мембраны в месте контакта и, наконец, прорыв содержимого гранулы наружу.

Сегодня в арсенале врачей имеется 6 классов сахароснижающих препаратов для приёма внутрь с различными механизмами действия,

1. Препараты сульфонилмочевины - глибенкламид (манинил), глимепирид (амарил), гликлазид (диабетон), гликвидон (глюренорм). Стимулируют секрецию инсулина (связываясь с сульфаниламидными рецепторами бета-клеток). Этот класс ОССП был разработан первым (в 1950-х), представители

его достаточно дешево и являются одними из наиболее применяемых. В настоящее время применяется 2-е поколение препаратов сульфонилмочевины. Препараты 1-го поколения (хлорпропамид, толбутамид и др.) в России не используются, хотя до сих пор применяются в США и других странах.

В целом препараты сульфонилмочевины снижают уровень HbA1c на 1.5-2%.

Глипизид положительно влияет на дислипидемию и гемореологические свойства крови.

Гликвидон почти не выводится почками и лишь 5 % его метаболитов выделяется через мочу, а основная часть (95 %) выводится с желчью в кишечник. Поэтому препарат можно назначать и больным с диабетической нефропатией.

Гликлазид обеспечивает стабильный и эффективный контроль гликемии в течение длительного времени, выравнивает ранний пик секреции инсулина, имеет антиатерогенный эффект, уменьшает риск развития гипогликемических состояний, имеет кардиопротекторное действие.

Клиническая эффективность глимепирида в значительной степени обусловлена его внепанкреатическим действием. Он повышает чувствительность тканей к инсулину, стимулирует функцию транспортера глюкозы через клеточную мембрану GLUT4. Его сахароснижающий эффект является глюкозозависимым.

2. Бигуаниды. В настоящее время из этого класса используется исключительно метформин, т.к. другие препараты этой группы несут высокий риск развития лактацидоза. Механизм действия - активация транспорта глюкозы в клетки «в обход» инсулиновых рецепторов (за счет прямой активации глюкозных транспортеров в мембранах клеток).

Метформин (сиофор, глюкофаж, формин) обладает «мягким» и плавным сахароснижающим действием (но при этом снижает HbA1c на 1.5-1.8%), не снижает уровень гликемии ниже нормы при монотерапии (хотя, естественно, усиливает действие других ОССП и может в этом случае повышать частоту гипогликемий), снижает инсулинорезистентность, способствует уменьшению гиперлипидемии. Сахароснижающее действие метформина проявляется за счет снижения инсулинорезистентности, увеличения утилизации глюкозы мышцами, печенью и жировой тканью, торможения глюконеогенеза в печени и адсорбции глюкозы и жирных кислот в кишечнике.

Не должен применяться в течение 48 часов до и после рентгеноконтрастных исследований (риск контраст-индуцированной ОПН).

3. Меглитиниды. Представители – репаглинид (новонорм) и натеглинид (старликс). Постпрандиальные стимуляторы секреции инсулина.

Стимулируют бета-клетки, но действуют на рецепторы, отличные от сульфонилмочевинных. Однако они не вызывают прямого экзоцитоза инсулина из β-клеток. Стимуляция секреции инсулина является дозозависимой и глюкозозависимой. За счет быстрой нормализации уровня стимулированного инсулина после приема данных препаратов минимизируется риск гипогликемических состояний в промежутках между едой.

Натеглинид применяется при диабете 2-го типа, когда диетотерапия, физические нагрузки не эффективны, и при наличии постпрандиальной гипергликемии. Препарат имеет быстрый и короткодействующий сахароснижающий эффект. По механизму действия напоминает производные сульфонилмочевины. Его действие является глюкозозависимым.

4. Тиазолидиндионы. Представители – пиоглитазон (актос) и росиглитазон (авандиа). Действуют аналогично бигуанидам (активируя глюкозные транспортеры другого типа в мембранах клеток), но имеют другие тканемишени (поэтому могут применяться совместно с метформином).

Как и для метформина, характерно «мягкое» и плавное сахароснижающее действие (снижают HbA1c на 0.7-1.9%), снижение инсулинорезистентности и уменьшение гиперлипидемии. Это новый класс пероральных антидиабетических средств, которые снижают инсулинорезистентность путем улучшения периферической утилизации глюкозы, повышения чувствительности тканей к инсулину. Они выступают как агонисты рецепторов PPAR- γ (пероксисомальной пролиферации активированный γ -рецептор), которые играют важную роль в действии инсулина в жировой ткани, скелетных мышцах и печени. Это приводит к увеличению поступления в клетки глюкозы. При этом повышается секреция инсулина. Препараты данной группы оказывают также протективное действие в отношении β -клеток.

5. Ингибиторы альфа-глюкозидазы. Единственный представитель в России – акарбоза (глюкобай). Благодаря своему механизму действия, уменьшает подъем гликемии после еды. Сахароснижающее действие слабое (снижает HbA1c на 0.5-0.7%). Препараты, замедляющие всасывание углеводов. Наиболее известным препаратом группы является акарбоза. Она представляет собой синтетический псевдополисахарид, который ингибирует альфа-глюкозидазу — группу ферментов тонкого кишечника, гидролизующих олигосахариды и полисахариды в период пищеварения и этим замедляющих всасывание глюкозы. Конкурентное ингибирование альфа-глюкозидазы акарбозой приводит к сглаживанию постпрандиальной (алиментарной) гликемии.

Показанием к применению акарбозы является сахарный диабет 2-го типа в виде монотерапии при неэффективности диетотерапии и физических упражнений или в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином при значительных колебаниях гликемии. Возможно использование акарбозы у больных сахарным диабетом 1-го типа старше 18 лет.

Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника с нарушением пищеварения и всасывания, хроническая почечная недостаточность.

6. Ингибиторы ДПП-IV. Новый класс сахароснижающих препаратов. Его представителем является ЯНУВИЯ (ситаглиптин) высоко селективный

ингибитор фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), повышает концентрацию двух известных гормонов семейства инкретин: ГПП-1 и глюкозо-зависимого инсулиотропного пептида (ГИП). Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. Они секретируются в кишечнике в течение суток, их уровень повышается в ответ на прием пищи. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретин способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы.

Частой ошибкой является назначение секретагогов (обычно сульфонилмочевины) в качестве первой ступени лечения СД 2 типа с избыточным весом. В этом случае и пациент, и врач довольны быстрой нормализацией гликемии, но вред такого подхода заключается в быстром истощении секреторных способностей бета-клеток, особенно – при отсутствии должного внимания к правильной диете и снижению веса. Согласно современным рекомендациям, этим пациентам должны назначаться препараты, повышающие чувствительность к инсулину (при отсутствии противопоказаний и тяжелой декомпенсации), и лишь при их неэффективности добавляются инсулиновые секретагоги.

Рациональные комбинации препаратов

Целесообразно сочетание препаратов с разным механизмом действия – обычно стимулирующего секрецию инсулина (секретагога) и повышающего чувствительность к нему (сенситайзера). Примеры таких комбинаций:

метформин + препарат сульфонилмочевины глибомет (2.5 мг глибенкламида + 400 мг метформина) или глюкованс (2.5 или 5 мг глибенкламида + 500 мг метформина).

Авандамет - 500 мг метформина в комбинации с различными дозами розиглитазона (1 мг или 2 мг).

тиазолидиндион + препарат сульфонилмочевины

метформин + меглитинид

тиазолидиндион + меглитинид

Все классы препаратов хорошо сочетаются с акарбозой.

Не имеет смысла одновременно назначать 2 препарата, стимулирующих секрецию инсулина (при работе бета-клеток на пределе возможностей это не усиливает действие ОССП, но повышает риск побочных эффектов и стоимость лечения).

Все ОССП могут применяться в сочетании с инсулином продленного действия. При применении инсулина короткого и продленного действия секретагоги отменяют, но параллельно с такой терапией может применяться препарат, снижающий инсулинорезистентность.

Инсулинотерапия.

Инсулин является гормональным препаратом белкового происхождения. Многие годы источником промышленного производства инсулина была поджелудочная железа свиней и крупного рогатого скота. Сегодня

используется биосинтетический (рекомбинантный) метод производства человеческого инсулина. Технология генно-инженерного производства инсулина предусматривает использование генома человека, обезьяны или кишечной палочки. Препараты человеческого инсулина по реализации составляют около 94 %, в то время как препараты животного происхождения всего 6 %.

Сегодня в мире насчитывается более 200 коммерческих препаратов инсулина. Они отличаются клинико-фармакологическими характеристиками, продолжительностью действия, степенью очистки. Около 85 % препаратов инсулина производится ведущими фармацевтическими компаниями мира: «Элай Лилли» (США), «Ново Нордиск» (Дания), «Санофи Авентис» (Франция). Для назначения инсулина необходимо:

- определить показания к инсулинотерапии,
- выбрать необходимый препарат инсулина,
- определить режим инсулинотерапии и время инъекций,
- высчитать дозу,
- провести пробу на чувствительность,
- определить гликемический профиль,
- корректировать дозу под контролем гликемии,
- оценить эффективность лечения.

Оптимизация инсулинотерапии должна производиться с учетом индивидуальных ощущений пациента достигая отсутствия как симптомов инсипидарного синдрома так и гипогликемического.

Препараты инсулина могут быть короткого действия, средней продолжительности и длительного действия. Начало действия препаратов первой группы - через 15-25 минут после введения, 'пик' - через 2-3 часа, продолжительность действия обычно не превышает 6 часов. К препаратам короткого действия относятся: Инсуман Рапид (компания Авентис), Актрапид НМ (компания Ново Нордиск), Хумулин Р (компания Лилли) и другие.

Препараты короткого действия - прозрачные, препараты пролонгированного действия - мутные (суспензии).

Начало действия препаратов средней продолжительности - через 2-4 часа после введения, максимум действия через 6-8 часов, продолжительность, как правило — 12-14 часов. К препаратам данной группы относятся Инсуман Базал (Авентис), Хумулин Н (Лилли), Монотард НМ и Протафан НМ (Ново Нордиск).

К препаратам длительного действия относятся Ультраленте МС (Ново Нордиск), Ультратард НМ (Ново Нордиск), Хумулин ультраленте (Лилли). Начало их действия - через 4-5 часов после введения, продолжительность — 24-36 часов. Инсулин гларгин (Лантус) — первый длительно действующий аналог инсулина. Начало действия в среднем через час, средняя продолжительность действия 24 часа, максимальная - 29.

В соответствии с рекомендацией ВОЗ в клинической практике применяется единая концентрация инсулина U — 100 (100 ед /мл). Для этого необходимо применять соответствующий шприц, градуированный на данную концентрацию.

Показания к инсулинотерапии:

1. Сахарный диабет 1-го типа независимо от возраста.
2. Кетоацидоз и диабетическая кома независимо от типа сахарного диабета.
3. Сахарный диабет 2-го типа при неэффективности диетотерапии и пероральных сахароснижающих препаратов.
4. Сахарный диабет 2-го типа при значительной потере массы тела любого происхождения, при воспалительных или инфекционных заболеваниях, беременности, родах, лактации.

Единственным противопоказанием к введению инсулина является выраженная аллергия на инсулин.

Расчет суточной потребности инсулина. Суточную потребность инсулина рассчитывают на 1 кг «идеальной» массы больного. Доза инсулина колеблется в пределах 0,3–0,8 ЕД/кг в сутки. У больных с впервые выявленным сахарным диабетом 1-го типа доза инсулина составляет 0,5 ЕД/кг в сутки. При декомпенсации сахарного диабета у больных с тяжелым течением заболевания и практически отсутствием эндогенной секреции инсулина потребность в нем составляет 0,7–0,8 ЕД/кг. При наличии устойчивой компенсации сахарного диабета потребность в инсулине снижается до 0,4–0,5 ЕД/кг. Общая суточная доза инсулина составляет 40–45 ЕД.

Базисная секреция инсулина рассчитывается в пределах приблизительно до 1,0 ед/час, что составляет 24 ед в сутки. Стимулированная пищей секреция инсулина составляет от 1,0 до 1,5 ед инсулина на каждые 10 - 12 г углеводов (1ХЕ). Известно также, что потребность в инсулине выше утром и чувствительность к нему возрастает в вечернее время.

Режимы инсулинотерапии. Заместительная инсулинотерапия у больных сахарным диабетом должна имитировать секрецию инсулина в физиологических условиях. Для этого необходимо использовать препараты инсулина различной продолжительности действия, увеличивать количество инъекций. Больной с помощью врача должен поддерживать равновесие между введенным инсулином и потребностью в нем, которая определяется питанием и физической активностью.

Сегодня используется два основных режима инсулинотерапии: традиционный (обычный) и интенсифицированный (интенсивный).

При традиционной инсулинотерапии отсутствует гибкая зависимость дозы инсулина от уровня глюкозы крови. Диета и физическая активность подгоняются под схему инсулинотерапии. При этой схеме инсулинотерапии

используются пролонгированные препараты, которые уменьшают количество инъекций. В данном случае $\frac{2}{3}$ суточной дозы назначается на утро перед завтраком и $\frac{1}{3}$ вечером перед ужином.

Интенсифицированная инсулинотерапия имитирует физиологическую секрецию инсулина в течение суток. В основу метода положен «базис-болюсный» принцип, когда на ночь вводят базисную (базальную) дозу пролонгированного инсулина, около 40 %, а болюсные дозы вводят в виде инсулинов короткого действия перед каждым приемом пищи в зависимости от количества употребляемых углеводов. Такой режим позволяет поддерживать состояние компенсации сахарного диабета в течение длительного времени. Базисные инсулины средней продолжительности действия необходимо вводить 2 раза в день.

Осложнения инсулинотерапии. Наиболее характерными осложнениями инсулинотерапии являются аллергические реакции, липодистрофия, инсулинорезистентность, синдром передозировки инсулина (синдром Сомоджи), инсулиновые отеки, инсулиновая пресбиопия.

Перспективные методы инсулинотерапии. Одним из перспективных методов инсулинотерапии является ингаляционная система введения инсулина. С этой целью используется препарат в порошковой или жидкой аэрозольной форме.

Сухая порошковая смесь состоит из инсулина на 60 %, маннитола, глицина и цитрата натрия. Для дисперсии инсулинового порошка используется сжатый воздух. Поступление вдыхаемого жидкого аэрозоля инсулина в легкие обеспечивается ингаляционной системой AERX iDMS, которая обеспечивает дозирование инсулина, как при подкожных введениях, и соответствует той же дозе. Ингаляционный инсулин вводится непосредственно перед приемом пищи в соответствующих дозах.

Инсулиновый насос представляет собой небольшой прибор для непрерывного введения инсулина, которое программируется в зависимости от приема пищи, физических нагрузок, графика работы. В приборе отсутствует обратная связь, как в биостаторе. Инсулин поступает из резервуара насоса под кожу или в брюшную полость через катетер. Обычно используют инсулин короткого действия.

По современным данным, лечение инсулином требуется не менее чем у 30% пациентов с СД 2 типа. В большинстве случаев поводом для начала инсулинотерапии является постепенное снижение эффективности ОССП (т.е., невозможность достичь рекомендованных целевых параметров гликемии), что происходит обычно через 5-15 лет от манифестации СД. Однако инсулин может использоваться и с самого начала терапии СД – при противопоказаниях к ОССП, выраженной декомпенсации и др.

Ранее инсулин рассматривался как пациентами, так и врачами как «последнее средство» и часто назначался лишь после периода очевидной и тяжелой декомпенсации (с гликемией натощак >10 ммоль/л, в течение дня >15 ммоль/л) в течение многих месяцев или лет. К сожалению, до сих пор у значительной части пациентов с СД 2 типа инсулинотерапия начинается слишком поздно – после длительного периода тяжелой декомпенсации, уже приведшего к множественным осложнениям.

В ряде случаев инсулинотерапия проводится временно: при беременности, лактации, в периоперационном периоде. При достаточно сохранной продукции инсулина бета-клетками поджелудочной железы до назначения инсулина обратный переход на терапию пероральными препаратами (напр, после родов или окончания лактации) не составляет проблемы.

При комбинированной терапии в дополнение к ОССП (действующим в основном на гликемию после еды) назначается инъекция инсулина продленного действия (ИПД или беспиковый аналог) на ночь для нормализации утренней гликемии. Эта инъекция может назначаться и перед ужином, если имеет место выраженное повышение гликемии после ужина. При преимущественной гипергликемии в течение дня, но не натощак, инсулин может назначаться утром или 2 раза в день.

Стартовая доза обычно составляет 8-12 ед. В этой ситуации оптимальны беспиковые аналоги ИПД, особенно гларгин (лантус) с продолжительностью действия до 24 ч. Отсутствие ночного пика действия позволяет постепенно наращивать дозу инсулина до достижения желаемой гликемии натощак (определяется как среднее по 3 измерениям). При гликемии натощак $>6,5$ ммоль/л дозу ИПД увеличивают на 2 ед, > 8 ммоль/л – на 4 ед, > 9 ммоль/л – на 6 ед.

Достижение целевых показателей гликемии натощак (<6 ммоль/л) позволяет поддерживать гликемию в рекомендуемых пределах ($<8-9$ ммоль/л после еды) в течение всего дня, а инсулин, действующий днем, усиливает эффект ОССП. Такая стратегия позволяет достичь целевых показателей гликемии ($HbA_{1c} < 7\%$ (!)) у 60% больных с неэффективностью ОССП. Это было продемонстрировано в исследовании Treat-to-Target (2003), в котором такой результат был достигнут при средней дозе инсулина 42-47 ед.

При недостаточном эффекте, особенно при гликемии после еды >10 ммоль/л, а также при суточной дозе ИПД или его аналога $>40-50$ ед целесообразно добавление инсулина короткого действия перед завтраком и ужином (при легком обеде) или перед каждым приемом пищи. В последнем случае схема лечения аналогична базис-болюсной терапии при СД 1 типа. У молодых, активно работающих пациентов возможна также инсулинотерапия с «гибкими»

дозами, для чего пациента обучают коррекции доз инсулина на основании гликемии и подсчета «хлебных единиц». У пациентов со стабильным режимом жизни, питания и физической активности, наоборот, возможно применение готовых смесей инсулина (микст-инсулинов) перед завтраком и ужином.

При добавлении инсулина короткого действия ОССП, стимулирующие собственную секрецию инсулина (секретагоги) необходимо отменить (иногда возможен препарат короткого действия в обед при использовании микст-инсулина 2 раза в день). Инсулиновые сенситайзеры могут применяться параллельно с инсулином.

Гипогликемия при сахарном диабете

Классические симптомы гипогликемии (их вызывает главным образом реакция симпатической нервной системы) - сильный приступообразный голод, холодный пот, дрожь в руках, сердцебиение, головокружение, слабость, нарушения зрения («туман», двоение в глазах).

Причины тяжелых гипогликемий:

- Грубые ошибки при введении инсулина (например, введение двойной дозы)
- Явная передозировка (неправильно назначенная доза) инсулина или ОССП, кумуляция ОССП или инсулина при ХПН
- Введение инсулина (ОССП) с последующим пропуском очередного приема пищи
- Алкоголь (на время блокирует печеночную продукцию глюкозы)
- Физическая нагрузка (если достаточно длительна и интенсивна – требует уменьшения дозы сахароснижающих препаратов до и после нагрузки).

Когда гипогликемии нежелательны?

У пожилых пациентов, при сердечно-сосудистых заболеваниях (стенокардия, артериальная гипертензия, церебральный атеросклероз). Ответ симпатической нервной системы на гипогликемию может спровоцировать «сосудистую катастрофу» При диабетической ретинопатии с обширными кровоизлияниями в сетчатку – определенные периоды с высоким риском новых геморрагий (гипогликемия может провоцировать кровоизлияния в этой небольшой подгруппе больных)

При синдроме нарушенного распознавания гипогликемий. Это проявление тяжелой вегетативной нейропатии, при котором нарушен симпатический ответ на снижение гликемии (противодействующий снижению сахара крови и вызывающий большинство симптомов гипогликемии), и тяжелая гипогликемия возникает внезапно, минуя стадию легкой.

Пациентам с нежелательностью гипогликемий рекомендуют:

Поддерживать гликемию несколько выше рекомендуемых значений (например, 6-12 в течение дня)

Чаще проводить самоконтроль, чтобы вовремя адаптировать дозы сахароснижающих препаратов

Купирование легких гипогликемий:

Пациент должен принять быстро всасывающиеся углеводы в количестве, эквивалентном не менее 20 г глюкозы, лучше - в жидком виде.

Купирование тяжелых гипогликемий:

40% раствор глюкозы внутривенно струйно 40-60 (до 100) мл.

При невозможности внутривенного введения глюкозы (психомоторное возбуждение пациента, трудности с венозным доступом) - в/м введение 1 мл раствора глюкагона, стимулирующего выброс глюкозы печенью. Однако глюкагон неэффективен при алкогольной гипогликемии (алкоголь блокирует печеночную продукцию глюкозы) и при массивной передозировке инсулина или ОССП (печеночные запасы гликогена истощены)

При отсутствии сознания несмотря на принятые меры и нормализацию гликемии – начать в/в капельное введение 5-10% раствора глюкозы и экстренно доставить пациента в отделение интенсивной терапии (борьба с отеком мозга, введение глюкокортикоидов, поиск иных причин комы (ОНМК или черепно-мозговая травма на фоне тяжелой гипогликемии и др.))

Неправильная диагностика гипогликемии. Часть симптомов гипогликемии может имитировать эпилептический припадок, "вегетативный криз" и др. У больного, получающего сахароснижающую терапию, практически при любом неясном пароксизмальном состоянии необходимо экстренно определить уровень сахара крови.

Хроническая передозировка инсулина

Признаки передозировки инсулина должны обсуждаться при осмотре каждого больного сахарным диабетом.

Рассмотрим предпосылки для передозировки инсулина, равно как и пероральных сахароснижающих препаратов.

- 1) стремление жестко контролировать сахарный диабет, ориентируясь на метаболические параметры здоровых;
- 2) стремление перекрывать погрешности диеты;
- 3) стремление сократить число инъекций.
- 4) смена концентрации инсулина, высокие концентрации препарата.

проявления передозировки инсулина:

- 1) лабильное течение сахарного диабета,
- 2) большие разбросы гликемии и глюкозурии в течение суток,
- 3) Большая суточная потребность в инсулине (ложная инсулинорезистентность).
- 4) Головной мозг обладает способностью повышать порог чувствительности в гипогликемиях, поэтому при частом их возникновении отчетливость симптомов уменьшается, они становятся "скрытыми". обратить внимание важно на появление внезапных приступов раздражительности,

сердцебиения, потливости, дрожи, угнетения внимания, памяти, нарушений зрения, сердцебиения, ночные кошмары и усталость после пробуждения.

- 5) Постоянное чувство голода
- 6) лабильность артериальной гипертензии,
- 7) Прибавка веса или стабильный вес при ежедневной высокой глюкозурии
- 8) Улучшение показателей углеводного обмена на фоне интеркуррентного заболевания. Ухудшение самочувствия при увеличении дозы.
- 9) Улучшение самочувствия при снижении дозы.
- 10) раннее появление и прогрессирование осложнений сахарного диабета, ишемизация тканей (стенокардия, в том числе безболевая, нарушения ритма, инсульты, нейропатическая боль, нарушения микроциркуляции тканей, реологических свойств крови)
- 11) истощение запасов гликогена и механизмов его запасания, напряжение механизмов глюконеогенеза

Экономические последствия хронической передозировки инсулина и сахароснижающих препаратов:

- 1) Увеличение прямых расходов на покупку препаратов за счет бюджета.
- 2) Увеличение расходов на лечение осложнений сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений.
- 3) Увеличение расходов на оказание стационарной, высокоспециализированной помощи.
- 4) неудовлетворенность лечением и качеством оказываемой помощи со стороны пациентов и врачей.
- 5) Увеличение инвалидизации и смертности трудоспособного населения.

Побочные действия инсулина

В поджелудочной железе альфа-клетки продуцируют глюкагон, бета-клетки – синтезируют инсулин из проинсулина, дельта-клетки – соматостатин, и F-клетки – малоизученный панкреатический полипептид. Структура инсулина в 1954 г. была раскрыта Ф.Сэнджером, в чистом виде он был получен еще в 1922 г. Ф.Бантингом и Ч.Бестом. Молекула инсулина содержит 51 аминокислотный остаток, состоит из 2 полипептидных цепей (А и В), в 2 местах соединенных между собой дисульфидными мостиками.

Наиболее близок человеческому – свиной инсулин (в цепи В вместо треонина в положении 30 – аланин).

Различают 2 формы инсулина: 1) свободную, которая вступает в соединение с антителами к кристаллическому инсулину и стимулирует усвоение глюкозы мышечной и жировой тканью и 2) связанную, не вступающую в контакт с антителами, активную только с жировой тканью.

Физиологическая регуляция синтеза инсулина осуществляется через концентрацию глюкозы крови. Контроль – по типу обратной связи. Также

влияют на синтез инсулина – электролиты (кальций), аминокислоты, глюкагон, секретин, цАМФ.

В эксперименте инсулин вызывает гипогликемию, увеличение запасов гликогена в мышцах, усиление анаболических процессов, повышение скорости утилизации глюкозы в тканях, влияет опосредованно – на минеральный и водный обмен.

Гиперинсулинизм – эндогенная гиперпродукция инсулина и повышение его содержания в крови. Может быть органическим (опухоли островков) и функциональным (алиментарные раздражители).

Гипогликемия может быть при повышенной чувствительности тканей к инсулину, или недостатке контринсулярных гормонов. При эндокринных заболеваниях (пангипопитуитаризм, аддисонова болезнь, тиреотоксикоз, гипотиреоз), при соматических болезнях – циррозе печени, хроническом гепатите, жировой дистрофии печени, хронической почечной недостаточности.

Усугубляется гипогликемия также при остром гепатите, гемолитической желтухе, панкреатите, нефрите, амилоидозе почек, мочекаменной болезни, язвенной болезни, декомпенсированных пороках сердца, при сахарном диабете с коронарной недостаточностью и нарушениями мозгового кровообращения.

Потенцируют действие инсулина – алкоголь, анаболические стероиды, изониазид, ингибиторы МАО, клофибрат, окситетрациклин, пропранолол, салицилаты, строфантин, фенилбутазон, хлорпромазин, ЭДТА в/венно.

Клиника гипогликемии:

При снижении глюкозы до нижней границы нормы – нарушение интеллектуальной и поведенческой сферы (ухудшение памяти, внимания, раздражительность, беспокойство, сонливость, апатия, головная боль, головокружение).

На ранней стадии гипогликемического синдрома – чувство голода, пустоты в желудке, снижение остроты зрения, озноб, внутренняя дрожь, оглушенность и дезориентация – как при опьянении, тремор рук, парестезия губ, диплопия, анизокория, усиленное потоотделение, бледность кожи, гиперрефлексия, мышечные подергивания.

Затем – потеря сознания, тонические и клонические судороги, тризм, угнетение рефлексов, симптомы орального автоматизма, кома с поверхностным дыханием, гипотермия, мышечная атония, отсутствие реакции зрачков на свет. От нескольких минут до многих часов.

Самостоятельный выход из-за компенсаторных контринсулярных механизмов (повышение продукции катехоламинов, усиление гликогенолиза, компенсаторная гипергликемия).

Диагностика инсулиномы – содержание глюкозы менее 1,65 ммоль/л при гипогликемиях, селективная ангиография, чрескожная чреспеченочная катетеризация воротной вены с забором проб, УЗИ, КТ, МРТ.

Тяжелые аллергические реакции на инсулин – независимо от чистоты препарата. Образование антител 2 типов. IgE – ответственен за аллергические реакции к инсулину, IgG через 2-3 мес введения инсулина уменьшает

активность экзогенного инсулина. Инсулины Lente – менее антигенны. Бычий инсулин в большей степени, чем свиной дают реакции. Лучше – генноинженерный инсулин.

Местные реакции на инсулин – эритема, боль, отеки, зуд через 20-40 мин после инъекции и держатся 2-6 часов, до 12 часов. Чаще реакция в начале лечения, при перпендикулярном положении иглы к коже (при косом – реже).

Системные реакции – крапивница, лекарственный анафилактический шок – редко. Можно пробу с 2-4 ЕД в/кожно разведенным физ.р-ром 1:10.

Десенсибилизация – 0,1 мл инсулина (4 ЕД на 40 мл физ. р-ра, 1 мл смеси разбавить 9 мл физ.р-ра), вводить 4 раза в день – 3 дня, в каждой инъекции дозу увеличивать в 2 раза. Антигистаминные препараты (супрастин, фенкарол, дипразин, пипольфен), глюкокортикоиды – но с увеличением дозы инсулина, замена одного инсулина другим.

Липодистрофия – в 1924 г. описана Данишем, местная реакция: липоатрофия или липогипертрофия. Липоатрофия у каждого второго в местах инъекции – впалость кожи через 2 мес или 2 года, часто при протамин-цинк-инсулине. Профилактика – смена места инъекции, вводить в то же место 1 раз в 3-4 недели, не вводить охлажденный инсулин (согреть до комнатной температуры перед введением), применять инсулины высокой степени очистки (однопиковые, монокомпонентные), погружать при инъекции иглу на глубину 1/2-2/3 толщины подкожной клетчатки, вводить медленно 10-20 секунд. Лечение добавление ГКС (2-4 мг дексаметазона) к инсулину.

3. Дифференциальный диагноз при климактерии и болезнях климактерического периода у женщин

Актуальность темы

Время наступления менопаузы — это время социальной активности женщины, реализации накопленного профессионального и жизненного опыта.

Климактерический синдром - своеобразный симптомокомплекс, возникающий на фоне возрастных изменений, характеризующийся нейропсихическими, вазомоторными, и обменно-эндокринными нарушениями, осложняющими естественное течение климактерия.

Цель занятия: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больной при климактерии, наметить программу ранней реабилитации.

Учебно-целевые задачи

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больной наличие заболеваний, связанных с климактерическим периодом, провести дифференциальный диагноз заболевания, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больной для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больной и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
5. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
6. Уметь сформулировать прогноз больной.
7. Уметь определить меры вторичной профилактики.

Необходимые практические умения для усвоения

1. Осмотр, пальпация, перкуссия органов брюшной полости.
2. Участие в инструментальных методах исследования органов брюшной полости: а) лапароскопии, лапароцентез; б) УЗИ-диагностики органов брюшной полости и забрюшинного пространства; в) биопсии (аспирационной, гастроскопической, печени под контролем УЗИ).
3. Чтение рентгенограмм (обзорная рентгенография), интерпретация данных рентгеноконтрастного исследования пищеварительного тракта (с бариевой смесью, двойное контрастирование, рентгенологические исследования сосудов,

протоков), сканограмм, томограмм (компьютерная томография) органов брюшной полости.

4. Участие в ЭКГ исследовании, расшифровка ЭКГ (для исключения острой сердечной патологии)

5. Интерпретация клинических, биохимических, иммунологических анализов крови.

6. Интерпретация клинических анализов мочи, копрологического исследования.

7. Интерпретация функциональных исследований – желудочной секреции, дуоденального зондирования, исследование желчи.

Блок информации

В перименопаузе повышается уровень гонадотропинов и снижается уровень эстрогенов. Эстрогены оказывают влияние на различные органы и ткани путем взаимодействия с эстрогенными рецепторами, которые локализуются кроме матки в молочных железах, уретре, мочевом пузыре, влагалище, мышцах тазового дна, клетках мозга, сердца, сосудах, костях, кожи, слизистых и др.

Следовательно, на фоне дефицита эстрогенов могут возникать патологические состояния этих органов и тканей.

Психовегетативные нарушения

В большинстве случаев первые признаки климактерического синдрома возникают в непосредственной связи с прекращением менструаций (менопауза) или в первый год после менопаузы. Часто началу заболевания предшествуют стрессовые ситуации различного характера. Явления климактерического синдрома нередко имеют волнообразный и сезонный характер в весеннее (февраль — март) или осеннее (сентябрь — октябрь) время.

Клинические проявления климактерического синдрома.

Наиболее типичны (90% — 98%) для клинической картины климактерического синдрома приливы жара к лицу, голове и верхней половине туловища, которые продолжаются от 30 сек до 1 — 2 мин.

Повышенная потливость сопровождает приливы жара более чем в 80% наблюдений. Эти явления могут быть спровоцированы любыми раздражителями, включая эмоциональный стресс, изменение метеоусловий и пр. Приливы жара, характерные при климактерическом синдроме, обусловлены нарушениями процесса терморегуляции со стороны центральной нервной системы и характеризуются повышением кожной температуры по всей поверхности тела, расширением периферических сосудов, учащением сердцебиений до 130 ударов/мин и более.

Несмотря на многообразие отдельных клинических проявлений климактерического синдрома, в клинической картине заболевания основное место занимают нейровегетативные проявления.

У 66% женщин после первых 0,5 — 2 лет после менопаузы наблюдаются эпизоды острого повышения АД, которые возникают как в покое, так и в

активном состоянии, а иногда провоцируются и эмоциональным возбуждением. В интервалах между этими эпизодами показатели АД остаются в нормальных пределах. В ряде случаев колебания АД у больных климактерическим синдромом, выходящие за пределы нормы, представляют собой первые клинические проявления протекавшей до этого скрытно гипертонической болезни.

Среди жалоб, предъявляемых больными с климактерическим синдромом, особое место принадлежит сердечно-сосудистым симптомам, в связи с чем нередко возникает необходимость исключения стенокардии и инфаркта миокарда. Появление болей в области сердца при климактерическом синдроме обусловлено повышенной чувствительностью сердечно-сосудистой системы к обычным раздражителям в связи с нарушениями обменных процессов в сердечной мышце. Почти в 1/3 наблюдений климактерическая кардиопатия сочетается с начальными стадиями ишемической болезни сердца.

В результате изменения иммунологической реактивности после менопаузы клиника климактерического синдрома может проявляться в виде: крапивницы, отеков на лице, вазомоторного ринита, непереносимости ряда пищевых продуктов, приступов бронхиальной астмы, неподдающихся традиционной терапии.

В возникновении обменно-эндокринных нарушений важную роль играют как общие изменения обменных процессов, так и повышенная реакция некоторых органов и тканей на возрастное снижение уровня эстрогенов.

Атрофические изменения мочеполювого тракта отмечаются у 80% женщин через 4 — 5 лет после наступления менопаузы.

К эстрогензависимым тканям относятся не только мочеполювая система, но и молочные железы, кожа, волосы и ногти. Все они подвержены атрофии, обусловленной снижением содержания коллагена в период менопаузы. Наряду с этим уменьшается толщина кожи, снижается ее эластичность и замедляется циркуляция крови в кожных капиллярах вследствие дефицита эстрогенов. У 15% больных климактерическим синдромом с наступлением менопаузы отмечаются: «сухие» конъюнктивиты, ларингиты, сухость во рту. У некоторых женщин с климактерическим синдромом может отмечаться рост волос на лице и снижение тембра голоса. К эстрогензависимым тканям относятся не только мочеполювая система, но и молочные железы, кожа, волосы и ногти. Все они подвержены атрофии, обусловленной снижением содержания коллагена в период менопаузы. Наряду с этим уменьшается толщина кожи, снижается ее эластичность и замедляется циркуляция крови в кожных капиллярах вследствие дефицита эстрогенов. У 15% больных климактерическим синдромом с наступлением менопаузы отмечаются: «сухие» конъюнктивиты, ларингиты, сухость во рту. Нередко возникают проблемы с применением контактных линз. У некоторых женщин с климактерическим синдромом может отмечаться рост волос на лице и снижение тембра голоса. В климактерическом периоде наблюдаются также определенные изменения массы тела: уменьшение у 16%; увеличение у 40%; отсутствие изменений массы тела у 44%.

В климактерическом периоде отмечается склонность к повышению активности свертывающей системы крови. За счет этого повышается риск развития тромбоэмболических осложнений на фоне различных провоцирующих факторов (травмы, оперативные вмешательства, инфекции, заболевания печени и т.д.).

Медикаментозные методы лечения

Назначаются витамины, гомеопатические препараты (климаксан, климадинон), растительные седативные препараты. При отсутствии эффекта от этих мероприятий могут быть назначены психотропные препараты или нейрорептики, бета-адреноблокаторы, калийсодержащие препараты, парлодел. Климактоплан - комплексный препарат природного происхождения. Входящие в состав препарата растительные компоненты оказывают влияние на терморегуляцию, нормализуя процессы торможения в ЦНС; уменьшают частоту приступов потливости, приливов жара, головные боли (в том числе и при мигрени); снимают чувство стеснения, внутреннего беспокойства, помогают при бессоннице. Препарат применяют внутрь до полного рассасывания в полости рта за полчаса до или через час после еды по 1-2 таблетки 3 раза в сутки. Противопоказаний к применению препарата не отмечено, побочных эффектов не выявлено.

Климадинон - также препарат растительного происхождения. Таблетки по 0,02 г по 60 штук в упаковке. Капли для приема внутрь - 50 мл во флаконе.

Гормональная терапия

Целью гормонотерапии при климактерическом синдроме является компенсация происходящих гормональных изменений. Индивидуальный выбор метода гормонального воздействия основывается на совокупности симптомов климактерического синдрома к моменту начала лечебного воздействия, отсутствии или сохранении менструальноподобных кровотечений, что позволяет планировать продолжительность гормональной терапии и определить конечную ее цель — лечение больных по поводу только климактерического синдрома или одновременно лечебное воздействие при комплексе развившихся системных нарушений.

В настоящее время разработаны следующие основные положения о применении заместительной гормонотерапии:

- использование лишь аналогов натуральных гормонов;
- назначение низких доз эстрогенов, соответствующих уровню эндогенного эстрадиола в ранней фазе пролиферации у молодых женщин;
- сочетание эстрогенов с прогестагенами, что позволяет исключить гиперпластические процессы в эндометрии;
- при удаленной матке может быть назначена монотерапия эстрогенами;
- продолжительность гормонопрофилактики и гормонотерапии составляет минимум 5-7 лет для профилактики остеопороза и инфаркта миокарда.

Показаниями для назначения заместительной гормональной терапии являются: 1) климактерический синдром; 2) синдром постовариоэктомии; 3)

урогенитальные расстройства; 4) остеопороз; 5) заболевания сердца и сосудов; 6) болезнь Альцгеймера.

К **противопоказаниям** к применению эстрогенных препаратов относятся: эстрогензависимые неопластические процессы в органах репродуктивной системы и в молочных железах.

Течение заболевания

Особенности течения климактерического синдрома и степень его тяжести определяются сопутствующими заболеваниями (хронические инфекции, гипертоническая болезнь, атеросклеротические нарушения сердечно-сосудистой системы, неврологические расстройства). В то же время и климактерический синдром усугубляет тяжесть этой патологии. При этом климактерический синдром протекает длительно и атипично, характеризуется склонностью к тяжелому течению, устойчивостью к разнообразным лечебным воздействиям. Частота осложненных форм климактерического синдрома составляет 54%.

Осложненная форма климактерического синдрома у 34% больных возникает на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта. У 1/3 больных климактерическим синдромом возникает на фоне гипертонической болезни, предшествовавшей заболеванию в течение 5 — 6 лет. Подавляющее число больных (57%) гипертонической болезнью отмечают ее обострение при климактерическом синдроме в виде частых гипертонических кризов, большой лабильности АД.

Вегето-невротические проявления при осложненной форме климактерического синдрома имеют тенденцию к течению в виде кризов и, хотя возникают относительно редко, но ухудшают общее состояние пациенток на длительное время и являются иногда причиной экстренной госпитализации в стационар терапевтического профиля.

В зависимости от степени тяжести течения климактерического синдрома различают его легкую, средней тяжести и тяжелую форму.

При легкой форме отмечается до 10 приливов в течение суток при ненарушенном общем состоянии и работоспособности больных. Для климактерического синдрома средней тяжести характерны 10 — 20 приливов в течение суток, выраженные многообразные симптомы заболевания (головокружение, головная боль, нарушение сна, памяти и пр.), ухудшающие общее состояние больных и снижающие их работоспособность. Тяжелая форма сопровождается полной или почти полной потерей работоспособности. При осложненном течении заболевания наблюдается несоответствие между числом приливов и тяжестью заболевания.

Почти у половины женщин с климактерическим синдромом отмечается тяжелое течение заболевания (51%), у каждой третьей (33%) его проявления носят умеренный характер и только в 16% климактерический синдром сопровождается легкими проявлениями.

Особенно длительное и тяжелое течение приобретает климактерический синдром, который развился при преждевременном наступлении менопаузы в

возрасте 38 — 43 лет. Возникающие при этом вегето-сосудистые, психо-невротические и обменно-эндокринные расстройства нередко способствуют потере трудоспособности и нарушениям психосоциальной адаптации в профессиональной, интеллектуальной и семейной сферах жизни.

Литература:

1. Абрамова Н.А. Эндокринология: национальное руководство/ Абрамова Н.А.[и др.]; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Гэотар-Медиа, 2008. - 1072 с. : ил. + 1 опт. Диск (CD ROM)
2. Дедов И. И. Эндокринология: учебник для мед. вузов/ И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. - 2-е изд., перераб. и доп.. - М.: Гэотар-Медиа, 2009. - 432 с.: ил.
3. Дедов, И.И. Российская академия медицинских наук. Эндокринологический научный центр. Сахарный диабет и артериальная гипертензия : руководство для врачей / И.И.Дедов, М.В.Шестакова; Эндокринологич. науч. центр Рос. акад. мед. наук .— М. : Мед.информ.агентство, 2006 .— 344с. : ил.
4. Клинические рекомендации. Эндокринология / Г. Р. Галстян [и др.] ; Рос. ассоц. эндокринологов; гл. ред. И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко .— М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009 .— 304 с. : ил. — (Клинические рекомендации) .— Предм. указ.: с. 286-287
5. Благосклонная, Я.В. Эндокринология : учебник для мед.вузов / Я.В.Благосклонная, Е.В.Шляхто, А.Ю.Бабенко .— 2-е изд.,испр.и доп. — СПб. : СпецЛит, 2007 .— 400с. — (Учебник для медицинских вузов) .— ISBN 5-299-00332-3 /в пер./ : 455.00.