

ПНЕВМОНИЯ

Пневмония (П.), или воспаление легких — инфекционное заболевание, возникающее как самостоятельная болезнь или как осложнение других заболеваний. Возбудители П.: пневмо- и стрептококки, клебсиелла, кишечная палочка и другие бактерии, риккетсии, вирусы, микоплазмы, грибы. Возбудители проникают в легочную ткань по бронхам, через кровь или лимфу. Развитию заболевания способствуют переохлаждение, физические и нервно-психические перегрузки, интоксикации и другие факторы, понижающие сопротивляемость организма. П. могут быть следствием аллергических реакций или проявлением системных заболеваний.

По длительности различают острую и хроническую П., а по распространенности — долевую (крупозную) и очаговую (бронхопневмонию). Острая П. возникает внезапно, длится от нескольких дней до нескольких недель и при своевременной диагностике и лечении заканчивается полным выздоровлением.

Крупозная П. (плевропневмония) начинается остро, часто после переохлаждения. Человек испытывает потрясающий озноб, температура тела повышается до 39–40 градусов. Боль на стороне пораженного легкого усиливается при кашле, вначале сухом, затем с «ржавой» или гнойной вязкой мокротой с прожилками крови. Состояние больного тяжелое. Отмечаются покраснение лица, цианоз, появление высыпаний герпеса на губах или крыльях носа. Дыхание учащенное, поверхностное, с раздуванием крыльев носа.

Очаговые П. возникают как осложнение ангин, ларингитов и бронхитов у больных с тяжелыми, истощающими заболеваниями, в послеоперационном периоде. Температура тела повышается до 38–39 градусов. Появляется или усиливается кашель, сухой или со слизисто-гнойной мокротой. Возможна боль в грудной клетке при кашле и на вдохе. При сливной очаговой П. состояние больных резко ухудшается.

Хроническая П. бывает исходом острой П. или возникает как осложнение хронического бронхита, при наличии очагов инфекции в придаточных пазухах носа (гайморит) или в верхних дыхательных путях. Большую роль играют факторы, способствующие ослаблению организма: хронические инфекции и интоксикации, в том числе при алкоголизме, неблагоприятные воздействия окружающей среды — резкие колебания температуры, загазованность и запыленность воздуха. Заболевание течет волнообразно с периодами затихания и обострения процесса. При обострении симптомы сходны с острой П., но в отличие от нее эти явления стихают медленнее и полного выздоровления не наступает. Частота обострений зависит от особенностей организма больного и условий окружающей среды. Продолжительные и частые обострения приводят к склерозу легочной ткани (пневмосклероз) и бронхоэктазам. Эти осложнения отягощают течение хронической П. — нарушаются вентиляция легких, газообмен, развиваются дыхательная недостаточность, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Осложнением пневмонии может явиться *плеврит* — воспаление плевры (оболочки, выстилающей грудную полость изнутри и покрывающей легкие) с образованием фибринозного налета на ее поверхности или выпота (жидкости) в ее полости. Возбудители П. (микобактерии туберкулеза, пневмококки, стафилококки, бледная трепонема, вирусы, грибы) проникают в плевру контактным путем, через лимфу, кровь или при нарушении целостности плевры (проникающее ранение грудной клетки, переломы ребер). Частой причиной П. бывают системные заболевания соединительной ткани (ревматизм, системная красная волчанка), новообразования, тромбоз легочной артерии.

Плевриты разделяют на сухие и выпотные (экссудативные). При сухом плеврите плевра набухает, утолщается, становится неровной в результате воспаления. При экссудативном П. в плевральной полости скапливается жидкость, которая может быть светло-прозрачной, кровянистой или гнойной; образуются фибриновые наложения на плевральных листках. Плеврит чаще бывает односторонним, но может быть и двусторонним.

Острый плеврит начинается с боли в грудной клетке, усиливающейся при вдохе и кашле; появляются общая слабость, лихорадка. Возникновение боли обусловлено трением воспаленных шероховатых листков плевры при дыхании; если накапливается жидкость, листки П. разъединяются, и боль исчезает. Больные плевритом чаще лежат на больном боку, так как в этом положении уменьшаются трение плевральных листков и, следовательно, боль. При скоплении жидкости в плевральной полости возникает дыхательная недостаточность из-за сдавления легкого и ограничения его дыхательной поверхности. При этом отмечаются бледность кожи, синюшность губ, учащенное и поверхностное дыхание.

Течение и длительность плеврита определяются основным заболеванием. В некоторых случаях плевральный выпот осумковывается, и плеврит может продолжаться длительное время.

Лечение пневмонии проводят только под контролем врача. Затяжное ее течение и переход в хроническую форму часто обусловлены неумелым использованием антибиотиков при самолечении. Выбор **антибиотика** зависит от возбудителя и производится врачом.

Лечение плеврита определяется основным заболеванием. Необходимо соблюдение постельного режима. При выпотном плеврите проводится пункция для удаления жидкости из полости плевры, при этом возможно введение туда лекарственных средств для уменьшения накопления экссудата.

Полной ликвидации заболевания, восстановлению нормальной структуры пораженного легкого помогают различные процедуры, применяемые одновременно с антибактериальным лечением: банки, горчичники, перцовый пластырь, физиотерапевтические процедуры, дыхательная гимнастика.

Лечение хронической П. длительное и при обострении проводится в условиях стационара. Для достижения хороших результатов необходим правильный подбор антибиотика, его дозы и частоты введения. В период выздоровления — физиотерапевтическое лечение и лечебная гимнастика.

ПОДАГРА

Подагра (П.) известна с древнейших времен, но ее классическое описание связывают с именем английского клинициста XVII века Т. Сиденгама. Это третья по частоте артропатия, встречающаяся как в острой (подострой), так и в хронической форме. Частота ее в Европе и США составляет 0,01-0,3% случаев всех заболеваний, а среди болезней ревматической природы — 1,5-5%. П. — хроническая болезнь, вызываемая нарушением обмена веществ. Характеризуется отложением мочекислых солей в костях, хрящах, сухожилиях, фасциях.

Обычно П. возникает при поражении печени и обуславливается замедленным и расщеплением и выведением из организма мочевой кислоты; может возникать также при недостаточном выведении почками мочевой кислоты.

Причины, вызывающие П., не вполне выяснены. Развитию П. способствуют чрезмерное употребление спиртных напитков, шипучих и десертных вин, мяса и мясных блюд и вообще избыточное питание. Немалую роль играют также сидячий образ жизни и отсутствие физических упражнений. Заболевание подагрой нередко комбинируется с другими заболеваниями обмена веществ (атеросклерозом, сахарным диабетом, желчными камнями).

Диагноз П. устанавливают с помощью поляризационной микроскопии — при обнаружении в синовиальной жидкости (внутрисуставная жидкость) кристаллов. Кристаллы уратов — диагностический признак подагры — имеют угловатую форму и характеризуются слабым положительным двойным лучепреломлением. Комплексы, содержащие основные соли кальция и фосфора, могут быть выявлены только с помощью электронной микроскопии и масс-спектрометрии. В большинстве случаев поражение суставов, вызываемое этими кристаллами, определяют по клиническим признакам.

Болезнь развивается обычно медленно, реже проявляется острыми приступами с более или менее длительными промежутками хорошего самочувствия. Изменения в суставах, костях, хрящах сопровождаются воспалительной реакцией; в дальнейшем нарушаются их строение и функция. Приступ П. сопровождается сильнейшими болями в месте поражения, особенно ночью. Кожа в области сустава краснеет, сустав припухает. Температура тела повышается до 38 градусов, держится обычно 2-4 дня, постепенно снижаясь.

П. узелки образуются чаще всего в плюсно-фаланговом сочленении большого пальца стопы, реже — в мелких суставах костей рук, иногда — в голеностопном суставе, на мочках ушей и во внутренних органах (в почках, печени). Химические исследования крови больного, взятой в момент приступа, обнаруживают повышенное содержание мочевой кислоты; поскольку выделение мочевой кислоты почками задерживается, количество ее в моче ниже нормы. Замедление разрушения мочевой кислоты печенью и выведение ее почками имеются у больного и в межприступном периоде. Приступ возникает обычно после желудочно-кишечных расстройств, физического или умственного переутомления, при плохой погоде, а также после потребления большими порциями пищи, богатой пуриновыми основаниями (печень, мозги, жареное мясо, шавель, шпинат, редиска), которые в организме образуют мочевую кислоту.

В результате длительного течения болезни иногда происходят стойкая деформация суставов, частичное разрушение суставных хрящей и даже костной ткани, а в отдельных случаях возникает неподвижность пораженных суставов.

Всем больным П. показаны диетические ограничения, снижение общей калорийности пищи, резкое ограничение продуктов, богатых пуринами, обильное питье (до 2 л в день), исключение алкоголя, молочно-растительная пища. Питание должно быть весьма умеренным, с полным отказом от спиртных напитков. Из пищи должны быть полностью исключены следующие продукты: печень, почки, мозги, жареные мясо и рыба, шавель, шпинат, редиска, горох, бобы, фасоль, чечевица. Пища больного должна быть преимущественно молочной, с достаточным содержанием овощей (за исключением перечисленных выше) и фруктов. В приступный период рекомендуется обильное питье — до 1,5-2 л/сут в виде воды, фруктовых соков, минеральной воды (Эссентуки, Нарзан, Боржоми, Смирновская).

Вне приступа больные должны вести активный, подвижный образ жизни, много гулять, заниматься лечебной физкультурой. В межприступном периоде применяют диатермию, ионогальванизацию с йодистым калием, соллюкс, массаж.

Известное улучшение наблюдается также после курортного лечения с применением сероводородных, радоновых ванн или грязевых аппликаций одновременно с приемом минеральных вод (курорты: Эссентуки, Железноводск, Сочи — Мацеста, Цхалтубо).

ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Ингибиторы синтеза мочевой кислоты

Аллопуринол: Аллопуринол-Эгис, Пуринол.

Увеличение выведения мочевой кислоты

Пробенецид: Пробенецид.

Сульфинпиразон: Сульфинпиразон.

Бензбромарон: Бензбромарон.

Не влияют на метаболизм мочевой кислоты

Колхицин: Колхикум-Дисперт.

Нестероидные противовоспалительные

Эффективны при остром подагрическом приступе, хотя действие наступает только через 12-24 часа.

Глюкокортикоиды

Применяют, если колхицин и НПВС противопоказаны или неэффективны. Эти препараты нельзя применять самостоятельно, их назначает врач.

Отмена подобных препаратов производится строго по схеме, которую также расписывает врач.

Резкая отмена кортикостероидных препаратов недопустима.

Бекламетазон: Дипроспан, Флостерол, Целестон.

Кортизон: Кортизона ацетат.

Гидрокортизон: Гидрокортизон, Кортэф, Солу-кортеф.

Дексаметазон: Дексамед, Дексаметазон, Фортекортин.

Метилпреднизолон: Медрол, Метипрет, Солу-Медрол.

Преднизолон: Преднизолон.

Триамцинолон: Берликорт, Кеналог, Полькортолон.

РАДИКУЛИТ

Радикулит (Р.) — самое распространенное заболевание периферической нервной системы, при котором поражаются пучки нервных волокон, отходящие от спинного мозга (корешки спинного мозга).

Самая частая причина Р. — заболевание позвоночника (остеохондроз), при котором межпозвоночные хрящевые диски утрачивают эластичность и становятся непрочными. В местах соединения позвонков с измененными дисками откладываются соли, вызывающие образование костных разрастаний (остеофитов). Эти выступы при физической нагрузке вместе с дисками смещаются в просвете межпозвоночных отверстий, сдавливая проходящие здесь нервные корешки и вызывая боли. Нередко при остеохондрозе подобное смещение происходит вследствие резкого движения (поворот туловища, головы), спазма мышц спины при травме, переохлаждении тела (после длительного пребывания в холодной воде, сидения на сырой земле), интоксикации. Возникновению Р. способствуют простуда, травма, напряженный тяжелый труд.

Наиболее характерные проявления Р. — боли по ходу пораженных нервных корешков и образованных из них нервов, нарушение чувствительности, иногда двигательные расстройства. Обычно Р. развивается остро, во многих случаях переходит в хроническую форму с периодическими обострениями.

В зависимости от уровня поражения выделяют различные формы Р. Чаще всего Р. возникает в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При этом боль локализуется в пояснично-крестцовой области, ягодице, бедре, голени, стопе. Боль усиливается при движении, поэтому больной избегает резких движений, при ходьбе наклоняет туловище вперед или вбок, перенося тяжесть тела на здоровую сторону. Напрягаются мышцы спины, в связи с чем иногда возникает боковое искривление позвоночника. В постели больной, чтобы уменьшить боль, обычно принимает вынужденное положение с согнутой во всех суставах ногой. При преимущественном поражении поясничных корешков боли распространяются на переднюю поверхность бедра. Пояснично-крестцовый Р. с преобладанием поражения нервов корешков крестцового отдела, из которых формируется седалищный нерв, называют также «ишиасом». При ишиасе боль распространяется по ходу седалищного нерва (в ягодицу, задненаружную поверхность бедра, голени, пятку), сопровождается ощущениями похолодания ноги, онемения кожи, «ползания мурашек». Мышцы больной ноги слабеют и становятся дряблыми, позднее несколько атрофируются. Натяжение седалищного нерва, возникающее при наклоне туловища, поднимании выпрямленной ноги, резко усиливает боль.

При *шейно-плечевом Р.* боль отмечается в затылке, плече, лопатке, усиливается при повороте головы, движении рукой, чиханье, кашле. В тяжелых случаях ощущаются онемение, жжение и покалывание в коже руки, нарушается чувствительность, постепенно развиваются слабость мышц и их похудание (атрофия).

Грудной Р. встречается довольно редко и проявляется болями в межреберных промежутках, усиливающимися при движении, глубоком вдохе.

Лечение направлено в основном на устранение причин Р. Успех во многом зависит от своевременного начала лечения. Наряду с обезболивающими средствами широко применяют физиотерапевтические процедуры (тепло, парафин, кварц, массаж, электролечение, радоновые ванны), лечебную гим-

настику, вытяжение позвоночника, курортное лечение (Саки, Сочи-Мацеста, Цхалтубо, Липецк, Одесские лиманы).

Самостоятельное применение тепловых процедур и обезболивающих средств недопустимо, поскольку боли в пояснице могут быть вызваны не только Р., но и другими заболеваниями, при которых применение тепла противопоказано. Выздоровление возможно лишь при настойчивом комплексном лечении.

Первая помощь при остро возникшем Р. В первую очередь необходимо лечь на спину на жестком щите (на полу). Ноги, согнутые в коленях и тазобедренных суставах, положить на возвышение (коробку, кухонную табуретку) так, чтобы голени были параллельны этому возвышению. Понемногу меняя положение (ближе-дальше двигая подставку), добиваются наименьшей болезненности. Одновременно принимают сильное **мочегонное** (Фуросемид), **любой анальгетик** (лучше внутримышечно ввести Баралгин, Анальгин), любое средство, **улучшающее микроциркуляцию** (Никотиновая кислота, Ксантинол Никотинат). Можно поставить горчичники на поясницу, сделать растирания. При боли в шее и груди хорошо помогает тугое обвязывание плотной тканью больного участка. Но главное, чего нельзя делать, — греть больное место утюгом или в горячей ванне, так как за временным улучшением обязательно последует длительное ухудшение. Глубокое прогревание тканей, достигаемое такими мероприятиями, нарушает деятельность вен, падает их тонус (поэтому нарушается отток, но усиливается приток крови), что в целом ведет к наиболее быстрому отеку нервного корешка.

Часто, особенно женщин после 40 лет, беспокоят зябкость рук, их онемение по ночам и днем (трудно нести сумку). Это проявления шейного остеохондроза: нервы, иннервирующие шею, плечи и руки, идут из одних шейных сегментов, и при страдании корешков возникают онемение и боли в шее и руках, ощущение ползания мурашек. При таких проявлениях лучше всего помогает никотиновая кислота в больших дозах в сочетании с массажем и физиотерапией.

В профилактике Р. и его обострений важную роль играют лечебная гимнастика, направленная на укрепление мышц соответствующих областей тела, а также занятия физкультурой и спортом и закаливание организма, повышающие сопротивляемость организма к охлаждению и способность переносить физические нагрузки. Для предупреждения обострений при хроническом Р. необходимо избегать охлаждений, тяжелой физической работы. Важную роль играет курортное лечение.

Диуретики

Описаны в разделе **Отеки**.

Нестероидные противовоспалительные средства для наружного применения

Диклофенак: *Вольтарен Эмульгель, Алмирал, Диклобене, Диклоран, Диклофенак, Диклофенак-Акос, Диклофенак-Акри, Наклофен. Диклофенакол (+ментол), Диклоран Плюс (комбинированный).*

Ибупрофен: *Долгит крем.*

Индометацин: *Индометацин, Индометацин Врамед, Индометацин Софарма, Индометацин-Акри, Метиндол, Индовазин (+троксерутин).*

Кетопрофен: *Кетонал, Фастум Гель.*

Мабупрофен: *Альдоспрей.*

Фенилбутазон: *Бутадион.*

Пироксикам: *Финалгель, Эразон.*

Салициламид+Дексаметазон: *Перкуталжин.*

Гомеопатические препараты

Реписан.

РВОТА

Рвота (Р.) — непроизвольное извержение желудочного содержимого через рот наружу. Акт Р. в основном обуславливается сокращением мышц брюшного пресса. При этом выходная часть желудка (привратник) закрывается, а входная (кардиальная) его часть открывается, и расширяется пищевод.

Р. — это особая рефлекторная реакция, обусловленная возбуждением рвотного центра и направленная на освобождение желудка от попавших в него раздражающих и вредных веществ.

Р. часто предшествует *тошнота* — неприятное, безболезненное ощущение в надчревной области, нередко сопровождающееся вегетативно-сосудистыми реакциями: побледнением кожных покровов, общей слабостью, головокружением, гиперсаливацией, учащенным дыханием, артериальной гипотензией, сердцебиением. Тошнота нередко сопровождается отказом от приема пищи (анорексией). В акте Р. принимает участие та же мускулатура, что и в акте глотания, но при этом ее перистальтика противоположно направлена. Особенности механизма Р. являются сокращения желудка при закрытом привратнике, антиперистальтические движения пищевода с раскрытием кардии; кроме того, важную роль играют сокращения диафрагмы и мышц передней брюшной стенки.

Р. необходимо отличать от *срыгивания* и *регургитации*. Срыгивание может предшествовать Р., а может быть связано с физическими нагрузками и ритмом дыхания. Срыгивание, как правило, не ведет к опорожнению кишечника через рот. Регургитация — возврат проглоченной пищи в ротовую полость, без характерных для Р. запахов.

Р. может быть вызвана раздражением или заболеванием желудка, а также поражением других внутренних органов (висцеральная Р.), центральной и периферической нервной системы. Существуют также гематогенно-токсическая Р. и Р. беременных. Р. при различных заболеваниях желудка (язвенной болезни, гастрите), как правило, предшествует тошноте. Р. может появиться в результате рефлекторных влияний на желудок при поражении сердца, желчного пузыря, почек и других органов. Р. может быть также симптомом заболевания головного мозга и его оболочек (менингоэнцефалита, опухолей и травм головного мозга), расстройства мозгового кровообращения. Р. беременных чаще всего является симптомом токсикозов беременных.

Р., возникающая утром натощак с выделением большого количества слизи, наблюдается при хроническом гастрите, особенно у алкоголиков. Кислая утренняя Р. свидетельствует о ночной гиперсекреции желудка. Р. через 10-15 минут после еды наблюдается при язве и раке кардиального отдела желудка и при остром гастрите. Р. через 2-3 часа, в разгар пищеварения, характерна для язвы и рака тела желудка. При язве привратника или двенадцатиперстной кишки Р. наблюдается через 4-6 часов после еды. Р. пищей, съеденной накануне и даже за 1-2 дня, характерна для стеноза привратника. У больных, страдающих язвенной болезнью, Р. возникает на высоте болей и снимает их, что типично для этого заболевания.

Запах Р. масс чаще кисловатый, но иногда может быть гнилостным (при процессах гниения в желудке) и даже каловым (при каловом свище между желудком и поперечной ободочной кишкой). Реакция Р. масс может быть различной: кислой от наличия в них соляной кислоты, при гипер-

хлоргидрии; нейтральной — при ахалии; щелочной — при наличии соединений аммиака (при стенозе привратника, недостаточности функции почек, а также при забрасывании в желудок дуоденального содержимого).

Из примесей, встречающихся в Р. массах, диагностическое значение имеют кровь, слизь (при хроническом гастрите), желчь в больших количествах (при сужении двенадцатиперстной кишки, ахалии желудка), фекальные массы.

Важен уход за больными во время Р., особенно за тяжелобольными и находящимися в бессознательном состоянии, так как в этих случаях Р. массы могут попасть в дыхательные пути, и больному грозит опасность задохнуться, у него может развиваться воспаление легких. Во время Р. больного усаживают или укладывают набок и наклоняют голову вниз. Если больной лежит, то следует повернуть его на живот и голову наклонить вниз. По окончании Р. больному нужно дать прополоскать рот, а ослабленному больному — очистить полость рта влажным тампоном. При наличии крови в Р. массах больному нужно положить пузырь со льдом на область живота, создать абсолютный покой и срочно вызвать врача.

Если Р. связана с приемом пищи или лекарств, необходимо отказаться от их дальнейшего использования. При однократной Р., возникшей без видимых причин, следует обратиться к врачу, сохранив по возможности Р. массы до его прихода, так как их вид поможет выяснить причину Р. Во всех случаях Р. у детей следует без промедления обратиться к врачу. При психогенных, условнорефлекторных Р. и Р. при укачивании эффективным будет профилактический прием транквилизаторов и седативных средств, а для купирования этих видов Р. — прием седативных нейролептиков.

ПРОТИВРВОТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антагонисты серотониновых рецепторов

Ондансетрон: Ондансетрон-Лэнс, Зофран, Эметрон.

Гранисетрон: Гранисетрон.

Тропизетрон: Тропиндол, Навобан.

Антагонисты допаминовых рецепторов

Бромоприд: Бромоприд.

Домперидон: Мотилакс, Мотилиум.

Метоклопрамид: Апо-Метоклолор, Веро-Метоклопрамид, Метоклопрамид, Метоклопрамид-Акри, Перинорам, Церукал.

Нейролептики

Хлорпромазин: Аминазин.

Хлорпротиксен: Труксал.

Дроперидол: Дроперидол.

Галоперидол: Галоперидол, Апо-галоперидол, Галопер, Галоперидол, Галоперидол Форте, Галоперидол-Акри, Галоперидол-Ратиофарм, Сенорм.

Левомепромазин: Тизерцин.

Периказин: Неулептил.

Пипотазин: Пипортил.

Тиопроперазин: Мажептил.

Тиоридазин: Апо-Тиоридазин, Сонапакс, Тиодазин.

Блокаторы гистаминовых рецепторов

Дименгидрамин: Драмина.

Гидроксизин: Атаракс.

Меклозин: Бонин.

Прометазин: Пипольфен.

Тиэтилперазин: Торекан.

Местные анальгетики

Способствуют уменьшению Р., связанной с раздражением слизистой оболочки.

Лидокаин: Лидокаин аэрозоль, Лидокаин.

РЕВМАТИЗМ

Ревматизм (Р.) — инфекционно-аллергическое заболевание, характеризующееся системным воспалительным поражением соединительной ткани с локализацией в сердечно-сосудистой системе. Заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение. Оно может развиваться в любом возрасте. В большинстве случаев первая атака Р. отмечается в детстве, в школьном возрасте, реже — у дошкольников и практически не встречается у детей младше 3 лет. Основная роль в развитии Р. принадлежит стрептококковой инфекции, иммунному воспалению и наследственной предрасположенности к развитию заболевания. Соединительная ткань входит в состав всех органов, поэтому Р. имеет множество проявлений, но наиболее важным является поражение сердечно-сосудистой системы.

Начало заболевания может быть острым: через 10-14 дней после перенесенной стрептококковой инфекции (ангины, скарлатины, фарингита) вновь повышается температура (иногда до 39-40°С), развивается поражение суставов. Это наиболее выраженная и легко распознаваемая форма острого Р. Появляются сильные боли, покраснение, припухлость крупных суставов конечностей — локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных («ревматический полиартрит»). При этом характерно доброкачественное течение (поражение суставов носит нестойкий характер: обычно уже через 10-12 дней все проявления полиартрита проходят); «летучесть» поражения (суставы поражаются по очереди, при вовлечении в патологический процесс нескольких суставов, как правило, наблюдается их симметричное воспаление). Больной лежит неподвижно, так как любое движение, и даже легкое сотрясение кровати, сопряжено с сильными болями. Больные обычно обильно потеют. В зависимости от своевременности и правильности лечения через определенный промежуток времени (от 2 недель до нескольких месяцев) температура возвращается к норме, боли в суставах проходят, их функция полностью восстанавливается. Исчезновение признаков поражения суставов не свидетельствует о выздоровлении, так как одновременно, как правило, поражается сердце — ревмокардит. Его признаки — сердцебиение, одышка, болевые ощущения в области сердца, недомогание, слабость, небольшое повышение температуры. При ревмокардите в большинстве случаев (80-100%) поражается миокард, нередко процесс распространяется на миокард и эндокард, а в 5-12% случаев наблюдается панкардит (поражение всех его оболочек — миокарда, эндокарда, в том числе клапанов, и перикарда). Р. поражение клапанов со временем может привести к стойкой деформации и формированию пороков сердца. Французский ученый Э.Ш. Ласег справедливо заметил, что «...ревматизм лижет суставы, плевру, даже мозговые оболочки, но кусает сердце». Этим подчеркивается, что изменения со стороны сердца являются постоянными и занимают важнейшее место в заболевании. Значительно реже, чем сердце и суставы, Р. поражает кожу, подкожную клетчатку, серозные оболочки, периферическую и центральную нервную системы, кровь, почки и другие органы и системы.

Кожные проявления чаще наблюдаются в детском возрасте, проявляются крапивницей или кольцевидной эритемой (покраснением), располагающейся на лице, груди, животе, спине, шее, конечностях. Могут появляться плотные, безболезненные узелки величиной от горошины до

вишни на голове, разгибательных поверхностях суставов, в области позвоночника. Часто при Р. поражаются серозные оболочки (плевра, перикард), что приводит к развитию плеврита, перикардита; в редких случаях может поражаться брюшина (перитонит). Из ревматических заболеваний периферической нервной системы имеют значение невриты и радикулиты. Поражение Р. центральной нервной системы, в частности мозговых оболочек (менингит) или головного мозга (ревматический энцефалит), является редким. Необходимо помнить, что у девочек в возрасте 6-14 лет может развиваться хорея, которая проявляется непроизвольными, беспорядочными, неординированными движениями верхних конечностей, усиливающимися при волнении или физической деятельности и прекращающимися во сне.

В острой стадии заболевания лечение проводится в условиях стационара. Показан постельный режим. Вне периода обострения показано санаторно-курортное лечение. В целях профилактики необходимо избегать переохлаждений, острых заболеваний верхних дыхательных путей.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Назначаются врачом индивидуально в каждом конкретном случае. Для предупреждения рецидивов Р. проводится профилактическое лечение.

Бициллин, Экстенциллин.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ

Бутлпирозолидоны: Клофезон, Кебузон.

Производные уксусной кислоты

Индометацин (Indometacin): Индовис ЕС, Индометацин, Индометацин 50 (100) Берлин-Хеми, Индометацин Софарма, Индомин, Индомард.

Сулиндак (Sulindac): Сулиндак.

Толметин (Tolmetin): Тольметин.

Диклофенак (Diclofenac): Вольтарен, Вольтарен Акри, Дикловит, Раптен Рапид, Алмирал, Апо-Дикло, Дикло-Ф, Диклоберл №75, Диклонат П, Диклонат П Ретард, Диклоран, Диклоран СР, Диклофенак, Диклофенак-ретард, Диклофенак-Акос, Диклофенак-Ратиофарм, Диклофенак-Тева, Наклофен, Наклофен Дуо, Фелоран.

Диклофенак в сочетании с другими препаратами: Артротек.

Этодолак (Etodolac): Этодолак.

Ацетметацин (Acemetacin): Ацетметацин.

Кеторолак (Ketorolac): Кетанов, Кеторол.

Ацеклофенак (Aceclofenac): Аэртал.

Оксикамы

Пироксикам (Piroxicam): Пироксикам, Пироксикам-Акри, Пироксикам-Тева, Эразон.

Теноксикам (Tenoxicam): Теноксикам.

Лорноксикам (Lornoxicam): Ксефокам.

Мелоксикам (Meloxicam): Мелокс, Мовалис, Мовалис рэтвор для в/м введения.

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid): Аспирин.

Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid) + Аскорбиновая кислота (Ascorbic acid): Аспирин-С, Миндол С.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Бетаметазон, Кортизон, Преднизон.

Дексаметазон: Дексамед, Дексаметазон, Дексона-Д.

Глюкокортизон: Корттеф.

Метилпреднизолон: Метипред, Медрол.

Преднизолон: Медопред, Преднизолон, Преднизолон Никомед.

Триамцинолон: Полькортолон, Берликорт, Кеналог.

РИНИТ (НАСМОРК)

Ринит (насморк) (Р) — воспаление слизистой оболочки носа. В основе острого Р. лежит нервно-рефлекторный механизм. Чаще всего Р. возникает как реакция организма на общее или местное охлаждение, приводящее к активизации условно-патогенной флоры носоглотки, или при инфицировании микробами (дифтерия) и вирусами (грипп). Развитию Р. способствуют сильная запыленность и загазованность воздуха.

Острый Р. — самое частое заболевание верхних дыхательных путей. В начале заболевания вследствие набухания слизистой оболочки в полости носа (иногда в гортани) возникает ощущение жжения и сухости. Через несколько дней появляются слизисто-водянистые выделения из носа. Общее состояние при этом мало изменяется, температура обычно нормальная или незначительно повышена. Может появиться ощущение тяжести в голове, снижается работоспособность, затрудняется носовое дыхание, иногда из-за воспаления слизистой оболочки глаз развивается слезотечение, снижается обоняние. Особенно тяжело Р. протекает у грудных детей. Носовые ходы у них узкие и даже незначительное набухание слизистой оболочки вызывает не только расстройства, связанные с отсутствием носового дыхания (повышенная возбудимость, плохой сон), но и истощение, так как ребенок не может сосать. Иногда воспаление распространяется на слизистую оболочку носоглотки и евстахиевой (слуховой) трубы, на гортань, бронхи и даже легкие.

Р. может протекать в хронической атрофической форме (**атрофический простой Р.**, **дистрофический незловонный Р.**). Он характеризуется атрофией слизистой оболочки носа, редко — костного скелета носовых раковин. Выделения из носа вязкие, отделяются с трудом, появляется склонность к образованию корок. Причиной атрофии может быть вдыхание различных видов пыли (силикатной, цементной, табачной). Заболевание не приносит особого беспокойства, особенно в начальной стадии. Потом могут появиться чувство давления в голове, сухость в носу и отхождение корок. Нередко даже при несильном сморкании возникают небольшие носовые кровотечения, связанные с легкой повреждаемостью истонченной и сухой слизистой оболочки. В поздних стадиях нарушается обоняние, вплоть до полной потери.

При **хроническом атрофическом зловонном Р.** — озена (от греч. oz — издавать запах) — наблюдаются истончение слизистой носа и подслизистого сосудистого слоя, дистрофический процесс в костных стенках полости носа, расширение носовых ходов, образование струпилов и дурного запаха. В результате атрофического Р. нарушается обоняние, возможны частые и сильные кровотечения. Причины развития атрофического Р. неизвестны, хотя важную роль играют бактериальные инфекции носа.

Выделяют **аллергический** и **вазомоторный Р.** Эти две формы Р. весьма сходны по клиническим проявлениям, но различаются механизмом возникновения. В основе аллергического Р. лежит нарушение в иммунном статусе. Он возникает у лиц с повышенной чувствительностью к пылеце растениям, домашней, библиотечной, производственной пыли. Больного беспокоят затруднение носового дыхания, жидкие выделения из носа, чиханье.

При вазомоторном Р. не выявляется ни аллергии, ни полипов, ни инфекции. Он возникает у лиц, страдающих общими вегетативными расстройствами. В основе заболевания лежит повышенная реактивность организма, приступы возникают рефлекторно под воздействием климатических

факторов (охлаждение, сквозняки, перемена атмосферного давления) или контактов с химическими веществами. Он характеризуется застоем крови в слизистой оболочке носа, чиханьем и жидкими выделениями. В процесс могут вовлекаться придаточные пазухи носа. Для вазомоторного Р. характерно волнообразное течение.

Лечение Р. назначает врач. Препараты для лечения заболеваний носа обычно применяют в виде капель или спреев в нос.

Симпатомиметики

Обладают сосудосуживающим действием, что помогает снять «заложенность» носа и облегчить дыхание. При эпизодическом применении не оказывают вредного воздействия. Недопустимо беспрерывное их применение — это может привести к ухудшению состояния слизистой носа, вплоть до атрофии реснитчатого эпителия. Желательно менять действующее вещество препарата раз в 5 дней и не применять подобные препараты у детей без консультации врача. Противопоказаны при атрофическом Р. и при закрытоугольной глаукоме.

Эфедрин: Эфедрин.

Фенилпропаноламин: Колдакт (комбинированный), Оринол (комбинированный), Эффект Плюс (+противоаллергический и жаропонижающий компоненты).

Фенилэфрин: Фенилэфрин, Виброцил (+противоаллергический компонент), Полидекса С с Фенилэфрином (комбинированный).

Оксиметазолин: Називин, Назол, Назол Адванс (комбинированный), Фазин, Фервекс спрей от насморка.

Тетразолин: Тизин (капли для детей и взрослых).

Ксилометазолин: Галазолин, Отривин, Гриппостад Рино, Длано, Олинт, Ксилометазолин, Ксимелин, Риностон, Назальный аэрозоль доктора Тайсса (+масло эвкалипта).

Нафазолин: Нафтизин, Санорин, Санорин эмульсия, Санорин-Аналергин (+противоаллергический препарат).

Туаминогептал: Туаминогептал, Риноплумуцил (+муколитический препарат).

Инданазолин: Фариад.

Противоаллергические препараты

Применяются при аллергическом Р. местно или внутрь. Описаны в разделе **Аллергия**.

Антибактериальные

Применяются при вирусном или бактериальном Р.

Бактробан мазь для местного применения (эффективна против стафилококков), Полидекса с фенилэфрином (сосудосуживающий и антибактериальный эффект).

Кортикостероиды

Назначают при тяжелых аллергических Р. Эти препараты назначает врач. Их отмена производится строго по схеме, которую расписывает врач. Резкая отмена кортикостероидных препаратов недопустима.

Бекламетазон: Насобек, Альдецин, Беконазе.

Флунисолид: Флунисолид.

Будезонид: Будезонид.

Флутиказон: Фликсоназе.

Мометазон: Назонекс.

Растительные препараты (содержат эфирные масла)

Доктор Мом роликовый карадаш, Пиносол.

Прочие препараты

Ипратропия бромид: Ипратропия бромид.

Мутирацин: Бактробан.

Гексамидин: Гексамидин.

Фрамицетин: Изофра.

Другие: АкваМарис, Оксолиновая мазь, Салин, Бороментол.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

М. И. БАЛАБОЛКИН



БЕРЛИН-ХЕМИ

Введение

В последние 30 лет отмечается резкий рост распространенности и заболеваемости сахарным диабетом, особенно в промышленно-развитых странах, где распространенность сахарного диабета в настоящее время составляет 5-6% и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению, особенно в возрастных группах старше 40 лет. Каждые 10-15 лет число больных сахарным диабетом удваивается. Это происходит, в основном, за счет прироста больных, страдающих сахарным диабетом типа 2. Так, по данным С.Р. Kahn (1995), в США около 6-7% общей популяции являются больными диабетом типа 2. Расчеты показывают, что в случае увеличения средней продолжительности жизни до 80 лет количество больных сахарным диабетом типа 2 будет превышать 17% от всего населения.

Что касается распространенности сахарного диабета, то общее количество больных диабетом в США в 1992 г. составляло 11 085 952 или 44,8 на 1000 населения. Из этого количества у 7 681 967 наличие сахарного диабета было подтверждено различными лабораторными методами, и заболеваемость сахарным диабетом, таким образом, составляет 31,1 на 1000 населения. Распространенность диабета увеличивается с возрастом. Так, в возрастной группе 0-17 лет она составляет 1,2 на 1000 населения; в группе 18-24 года — 8,9; в группе 25-34 года — 18,6; в группе 35-44 года — 31,5; в группе 45-54 года — 60,2; в группе 55-62 года — 107,4; в группе 65-74 года — 166,8; в возрастной группе 75 лет и старше — 143,3 на 1000 населения.

По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 150 млн больных диабетом. Экспертная оценка распространенности сахарного диабета позволяет считать, что к 2010 г. в мире будет насчитываться более чем 230 млн. больных сахарным диабетом, 80-90% которых приходится на больных диабетом типа 2 (А. Amos and al., 1997). Расчеты, проведенные в 1997 г. в Национальном центре США по профилактике и контролю заболеваемости, показывают, что общее количество больных сахарным диабетом составляет около 16 млн. человек (Atlanta, CDC, 1997).

В Российской Федерации по данным обращаемости насчитывалось более 2 млн. больных сахарным диабетом, из которых около 290 000 приходится на больных, страдающих сахарным диабетом типа 1, и около 1 млн. 800 тыс. — на больных сахарным диабетом типа 2. Однако истинная заболеваемость сахарным диабетом, как показывают проведенные эпидемиологические исследования (И. И. Дедов и др., 1998), должна составлять около 6-8 млн. человек. Эти данные базируются на основе проведенных эпидемиологических исследований в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске и др. городах Российской Федерации. Распространенность диабета в России составляет 3% (И.И. Дедов, 1998). Проведенные среди населения Москвы исследования показали следующее соотношение фактической и регистрируемой

распространенности диабета типа 2: в возрастной группе 30-39 лет среди мужчин — 3,00, среди женщин — 3,05, в возрастной группе 40-49 лет — 3,5 и 4,52, а в возрастной группе 50-59 лет — 2,0 и 2,43 соответственно (И. И. Дедов, 1998). Таким образом, на одного обратившегося к врачу больного приходится 3-4 человека с уровнем глюкозы в крови 7-15 ммоль/л, не подозревавших о наличии у них диабета.

Большая социальная значимость сахарного диабета состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности, которая обусловлена наличием поздних сосудистых осложнений диабета: микроангиопатии (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей), нейропатии. Сахарный диабет очень частая причина слепоты и смерти от уремии. У больных сахарным диабетом наиболее велик риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, сахарный диабет увеличивает летальность в 2-3 раза (Panzman G., 1987), риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда увеличивается более чем в 2 раза, патологии почек — в 17 раз, гангрены нижних конечностей — в 20 раз (Мазовецкий А.Г., Великов В.К., 1987), гипертонической болезни — более чем в 3 раза (Ефимов А.С., 1988). Основными причинами смерти больных сахарным диабетом являются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания (Sasaki A. et al., 1980), атеросклероз (65,9%), инфекции (11,1%) (Green A., Hougaard P., 1984). Более 40% всех необусловленных травмой ампутаций нижних конечностей проводится в связи с синдромом диабетической стопы и гангреной нижних конечностей. Дистальная полинейропатия и автономная нейропатия являются причиной низкого качества жизни, нарушения трудоспособности и инвалидизации у большого количества больных сахарным диабетом.

Успехи в диагностике и лечении сахарного диабета привели к увеличению продолжительности жизни больных, что в свою очередь послужило причиной появления большого количества поздних осложнений заболевания (микро- и макроангиопатии, нейропатии). Средняя продолжительность жизни больных диабетом все же на 6-12% меньше, чем других групп населения страны (Мазовецкий А. Г. и др., 1988). По данным доклада Комитета экспертов ВОЗ (1981), продолжительность жизни при развитии патологии в детском возрасте составляет около 30 лет (50% от нормы), а при сахарном диабете типа 2 — в среднем около 70% от продолжительности жизни здорового человека.

Сахарный диабет является тяжелым бременем для здравоохранения. Так, R.J. Rubin и соавторы (1994) указывают, что в 1992 г. все расходы на здравоохранение США составили 720,5 млрд. долларов, из которых на сахарный диабет пришлось 105,2 млрд., или 14,6%. О социальной значимости сахарного диабета свидетельствует постоянное увеличение расходов на него. В 1984 г. эти расходы в США составляли 14 млрд., в 1987 — 20,4 млрд., а в 1992 г. — уже 105,2 млрд. долларов. В 1992 г. расходы на 1 больного без диабета составили в год 2604 доллара, на 1 больного диабетом — 9493, а на 1 больного диабетом с тяжелым течением сахарного диабета — 11 157 долларов. Расходы на 1 больного сахарным диабетом зависят от возраста и по данным указанных авторов составляют в возрастной группе 0-17 лет — 2342 дол.; 18-24 года — 2809; 25-34 — 6531; 35-44 — 6946; 45-54 — 11 102; 55-64 — 9337; 65-74 — 10 669; старше 65 лет — 103 46 дол.

Длительность госпитализации больных сахарным диабетом также зависит от возраста. Так, по данным N.F. Ray et al.

(1996), в 1991 г. в США было госпитализировано для лечения в обычных медицинских стационарах 371 314 больных диабетом в возрасте 45-64 года и 712 725 больных — в возрасте старше 65 лет. В обеих группах длительность госпитализации больных сахарным диабетом была более длительной по сравнению с больными без сахарного диабета и составила в среднем 18,1 против 6,3 дня в первой возрастной группе и 10,1 против 8,9 дня — во второй возрастной группе. Длительность госпитализации на 10 000 населения в возрастной группе 45-64 года составляет 1371+209 и в возрастной группе старше 65 лет — 2369+245 дней; в группе больных без сахарного диабета — 836,4+41,7 и 1774,2+71,3 соответственно.

Больные сахарным диабетом среднего возраста имеют более высокий риск госпитализации по поводу перитонита (относительный риск — 13,1), дыхательной недостаточности (относительный риск — 3,0) и септицемии (относительный риск — 2,8).

Помимо высокой распространенности, сахарный диабет является одной из частых причин инвалидизации и летальности, что обусловлено его сосудистыми осложнениями, к которым относятся микроангиопатия (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатия (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей) и нейропатия. Несмотря на сложность патогенеза поздних осложнений сахарного диабета, основное место в их инициации и прогрессировании принадлежит хронической гипергликемии или отсутствию компенсации сахарного диабета.

Изучение распространенности и частоты поздних осложнений диабета показывает, что не у всех больных диабетом, даже при наличии в течение длительного времени плохой компенсации диабета, развиваются сосудистые осложнения. Так, нефропатия встречается у 40%, пролиферативная ретинопатия — у 60% больных диабетом. Это указывает на то, что помимо гипергликемии в развитии поздних осложнений диабета участвуют различные генетические или наследственные факторы. Можно считать, что для развития сосудистых осложнений диабета необходимо наличие как внутренних (генетических), так и внешних (хроническая гипергликемия) факторов. Частота диабетической нефропатии снижается у больных с длительностью диабета более 25 лет (R. Trevisan et G. Viberti, 1995). Вероятно, у определенного количества больных диабетом имеются протективные гены, защищающие их от влияния таких мощных внешних факторов, инициирующих развитие сосудистых осложнений, к которым относится и хроническая гипергликемия. Разные генетические различия, действительно, модулируют частоту и степень выраженности сосудистой патологии при сахарном диабете. Приведенные данные наглядно показывают социальную и экономическую важность проблемы сахарного диабета.

Этиология и патогенез сахарного диабета

Классификация сахарного диабета

Сахарный диабет — синдром хронической гипергликемии и глюкозурии, обусловленный абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, приводящей к нарушению всех видов обмена веществ, поражению сосудов (различные ангиопатии), нейропатии и патологическим изменениям в различных органах и тканях.

Сахарный диабет относится к генетическим заболеваниям, и эти механизмы четко принимают участие в этиопатогенезе сахарного диабета как типа 1, так и типа 2. Несмотря на то что сахарный диабет уже давно относят к

генетическим болезням, частота и механизмы наследования сахарного диабета типа 1 и 2 различны. Начиная с 1972-74 гг. многочисленными исследованиями было показано различие в частоте генов системы HLA и иммунологических показателях между двумя основными типами сахарного диабета: ювенильного и диабета взрослого типа. За период после опубликования рекомендаций Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету (1985) получены многочисленные данные о патогенезе сахарного диабета, которые отличались от данных, послуживших основой для классификации сахарного диабета. В этой связи в ноябре 1999 г. Комитетом экспертов ВОЗ была предложена новая классификация сахарного диабета, которая была с удовлетворением встречена всей международной диабетологической общественностью.

Этиологическая классификация нарушений гликемии (ВОЗ, 1999)

1. Сахарный диабет типа 1 (деструкция β -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности).

А. Аутоиммунный.

Б. Идиопатический.

2. Сахарный диабет типа 2 (от преимущественной резистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественного секреторного дефекта с инсулиновой резистентностью или без нее).

3. Другие специфические типы диабета.

А. Генетические дефекты β -клеточной функции.

Б. Генетические дефекты в действии инсулина.

В. Болезни эндокринной части поджелудочной железы.

Г. Эндокринопатии.

Д. Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами.

Е. Инфекции.

Ж. Необычные формы иммуно-опосредованного диабета.

3. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом.

4. Гестационный сахарный диабет.

В новой классификации сахарный диабет подразделяется на диабет типа 1 и 2. Для указания типа диабета следует использовать арабские, а не римские цифры. Исключение в названии заболевания прилагательных «инсулинозависимый» или «инсулинонезависимый» связано с тем, что до последнего времени практическим врачам, да и не только им, основанием для соответствующего диагноза служила проводимая терапия диабета, т. е. необходимость применения инсулинотерапии, а не его патогенез.

Класс «нарушенная толерантность к глюкозе», который присутствовал в предыдущих классификациях диабета, предложено опустить в связи с тем, что такое состояние может встречаться при различных гипергликемических нарушениях, что само по себе не является собственно диабетом. Эксперты ВОЗ считают, что термин «нарушенная толерантность к глюкозе» следует считать как стадию «нарушенной регуляции глюкозы».

К диабету типа 1 предложено относить те нарушения углеводного обмена, развитие которых обусловлено деструкцией β -клеток островков поджелудочной железы и склонностью к кетоацидозу. В том случае, когда деструкция и уменьшение количества β -клеток обусловлены иммунным или аутоиммунным процессом, сахарный диабет считается аутоиммунным. Уменьшение или полностью исчезновение β -клеток ведет к полной инсулинозависимости, без чего у

большого развиваются кетоацидоз, кома, и наступает смерть. Подчеркивается, что сахарный диабет типа 1 характеризуется наличием аутоантител: антител к глютаматдекарбоксилазе (GAD-антитела), антител к инсулину и цитоплазматических аутоантител. Наличие указанных аутоантител свидетельствует об аутоиммунном процессе. Предрасположенность к сахарному диабету типа 1 сочетается с генами комплекса HLA DR3, DR4 или DR3/DR4 и определенными аллелями локуса HLA DQ. В тех же случаях (чаще всего у лиц, не относящихся к европейской (европеоидной) расе), когда также имеют место деструкция и уменьшение β -клеток со склонностью к кетоацидозу, но этиология и патогенез неизвестны, то предположно такие случаи сахарного диабета типа 1 относят к «идиопатическому» диабету. Следует учесть, что в подгруппу идиопатического диабета типа 1 не включаются случаи диабета вследствие кистозного фиброза поджелудочной железы, митохондриального дефекта и др.

К сахарному диабету типа 2 относятся нарушения углеводного обмена, сопровождающиеся выраженной инсулинорезистентностью с дефектом секреции инсулина или с преимущественным нарушением секреции инсулина и умеренной инсулинорезистентностью. Как правило, при сахарном диабете типа 2 два фактора, участвующих в патогенезе заболевания (дефект секреции инсулина и резистентность к инсулину), выявляются в различном соотношении у каждого больного.

В предложенных рекомендациях ВОЗ отсутствует 3-й тип диабета, или диабет, связанный с недостаточностью питания, который был включен Комитетом экспертов ВОЗ в классификацию 1985 г. Эта категория диабета подразделялась на фиброкалькулезный панкреатический диабет и панкреатический диабет, вызванный белковой недостаточностью. Исследования последних лет показали, что, действительно, фактор питания и, особенно, недоедание, в том числе и белковое, влияют на состояние углеводного обмена, но они сами по себе не могут привести к развитию сахарного диабета. Что же касается фиброкалькулезного панкреатического диабета, то такие случаи диабета рекомендовано включить в раздел «Другие специфические типы сахарного диабета» в его подраздел «Заболевания экзокринной части поджелудочной железы».

Коренной переработке подвергся раздел классификации «Другие специфические типы диабета», который в предыдущих классификациях назывался как «Другие типы диабета, связанные с определенными состояниями и синдромами».

В подраздел «Генетические дефекты β -клеточной функции» предлагается включить: 1) сахарный диабет MODY1 (хромосома 20, ген HNF4a); 2) MODY2 (хромосома 7, ген глюкокиназы); 3) MODY3 (хромосома 12, ген HNF1a); 4) MODY4 (хромосома 13, ген IPF-1); 5) митохондриальную мутацию ДНК 3243 и 6) другие. В эту группу вынесены те виды сахарного диабета, в патогенезе которых четко установлена причина заболевания, обусловленная нарушением определенных генов. Развитие диабета в таких случаях сочетается с моногенным дефектом функции β -клеток. Развитие диабета MODY1 и 2, как установлено исследованиями последних лет, связано с мутацией гена печеночного ядерного (транскрипционного) фактора 4 α или 1 α , который экспрессируется в печени и β -клетках островков поджелудочной железы. Причиной сахарного диабета MODY3 является мутация гена глюкокиназы. Развитие диабета MODY4 обусловлено мутацией гена инсулинового промо-

торного фактора (IPF-1). Важным открытием последних лет явилась также идентификация мутаций митохондриального гена как причины диабета. Митохондриальная ДНК, состоящая из 16 569 пар оснований, кодирует 13 ферментов окислительного фосфорилирования. Ее мутация обычно касается лейцина тРНК или так называемой «мутации tRNA^{Leu(UUR)}». Впервые такая точечная мутация митохондриальной ДНК была описана при MELAS-синдроме (митохондриальная миопатия, лактатацидоз, энцефалопатия и инсультоподобные эпизоды). Сочетающей частью указанного синдрома является наличие диабета с сенсорной потерей или без потери слуха. К другим формам диабета относятся описанные семейные случаи сахарного диабета, протекающие с клинической картиной диабета типа 2 и обусловленные мутантными или аномальными инсулинами: «чикагский инсулин» — мутация инсулина, в молекуле которого фенилаланин в положении В25 заменен на лейцин (фенолей); «лос-анджелесский инсулин», в молекуле которого фенилаланин в положении В24 заменен на серин (феносер); «инсулин Вакаяма», в молекуле которого в положении А3 аминокислота валин заменена на лейцин (валолей); мутации, вызывающие нарушение конверсии проинсулина в инсулин и приводящие к образованию интермедиатных форм инсулина (интермедиат I или 2), которые, в основном, секретируются и циркулируют в системном кровообращении, обладая при этом лишь 5-10% биологической активностью от активности нативного инсулина.

К генетическим дефектам действия инсулина следует отнести: 1) резистентность к инсулину типа А; 2) лепрехаунизм; 3) синдром Рабсона-Менденхолла; 4) липоатрофический диабет и 5) другие. Установлено, что развитие диабета в перечисленных случаях обусловлено генетическими нарушениями, связанными с периферическим действием инсулина, что является следствием мутаций гена рецептора инсулина. Нарушения углеводного обмена при подобных состояниях клинически могут протекать с различной степенью выраженности: от умеренной гиперинсулинемии и гипергликемии до клинических форм диабета. Синдром Рабсона-Менденхолла и лепрехаунизм, встречающиеся в детском возрасте, проявляются резко выраженной резистентностью к инсулину, что обусловлено мутациями гена рецептора к инсулину.

Заболевания экзокринной части поджелудочной железы:

1) фиброкалькулезная панкреатопатия; 2) панкреатит; 3) травма/панкреатэктомия; 4) неоплазия; 5) кистозный фиброз; 6) гемохроматоз и 7) другие. Перечисленные заболевания, как правило, характеризуются вовлечением в патологический процесс значительной части поджелудочной железы, при котором наряду со значительным нарушением экзокринной функции поджелудочной железы наблюдается и недостаточность секреторной функции β -клеток.

Эндокринопатии: 1) синдром Иценко-Кушинга; 2) акромегалия; 3) феохромоцитом; 4) глюконома; 5) гипертиреоз; 6) соматостатинома; 7) альдостерома и другие. Указанные эндокринные заболевания являются следствием избыточной секреции соответствующих гормонов, которые обладают четко выраженным контринсулиновым действием. Время клинической манифестации нарушения углеводного обмена при этом зависит от компенсаторных резервов β -клеток островков поджелудочной железы.

Сахарный диабет, индуцируемый лекарственными препаратами или химическими веществами: а) гормонально-

Таблица 1

Основные различия сахарного диабета типа 1 и 2

активные вещества — АКТГ, глюкокортикоиды, глюкагон, тиреоидные гормоны, соматотропин, оральные контрацептивы, кальцитонин, медоксипрогестерон; б) α-адренергические агонисты и β-адренергические агонисты — адреналин, изадрин (новодрин, изопротеренол), пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал); в) психоактивные вещества — галоперидол, хлорпротиксен, аминазин, трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имизин, тофранил, мелипрамин); г) диуретики и гипотензивные вещества — фуросемид, тиазиды, гигротон, клофелин, клопамид (бринальдикс), этакриновая кислота (урегит); д) анальгетики, антипиретики, противовоспалительные вещества — индометацин (метиндол), ацетилсалициловая кислота в повышенных дозах; е) химиотерапевтические препараты — L-аспарагиназа, циклофосфамид (цитоксин), мегестрол ацетат, α-интерферон и др., а также никотиновая кислота, дифенин (дилантин), пентамидин, вакор и др.

Определенные вирусные инфекции (врожденная краснуха, цитомегаловирус, эпидемический паротит и др.) сочетаются со значительной деструкцией β-клеток и имеют непосредственный вклад в развитие сахарного диабета. В прежних классификациях вирусиндуцированный сахарный диабет относили к одной из разновидностей инсулинозависимого сахарного диабета.

В представленной классификации рекомендуется выделить в самостоятельную группу сахарный диабет, который может встречаться при некоторых иммунологических заболеваниях, и эту группу предложено обозначать как «необычные формы инсулин-опосредованного диабета». Патогенез и этиология этих иммунологических заболеваний отличаются от процессов, которые выявляются при сахарном диабете типа 1. К таким заболеваниям относится синдром обездвиженности или ригидности. Это аутоиммунное заболевание ЦНС, при котором почти у 50% больных развивается сахарный диабет и выявляются в высоком титре антитела к глутаматдекарбоксилазе. Красная волчанка и некоторые другие системные заболевания сочетаются с наличием аутоантител к рецепторам инсулина, которые могут быть причиной сахарного диабета или гипогликемии. Такая разнообразная клиническая картина объясняется функциональной особенностью имеющихся аутоантител, которые могут действовать на рецепторном уровне как инсулиновые антагонисты или агонисты. Антиинсулиновые аутоантитела к рецепторам инсулина, которые выявляются у больных с пигментно-сосочковой дистрофией кожи (acanthosis nigricans), и являются причиной выраженной резистентности к инсулину. Некоторые авторы называют такое состояние синдромом инсулиновой резистентности типа В.

Известно, что многие генетические синдромы могут сочетаться с нарушением углеводного обмена. В этой связи, как и в предыдущих классификациях, предлагается выделить в отдельную группу «Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом». Это относится к заболеваниям, развитие которых связано с нарушением определенных хромосом: синдром Дауна, синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера, атаксия Фридрейха, хорея Хантингтона, синдром Лоренса-Муна-Бидля, синдром Прадера-Вилли, порфирия, миотоническая дистрофия и др. Синдром Вольфрама сочетается с инсулин-дефицитным диабетом, снижением или отсутствием на аутопсии β-клеток в островках поджелудочной железы.

Гестационным диабетом (диабет беременных) предложено называть все состояния нарушения углеводного обмена,

ПРИЗНАК	ДИАБЕТ ТИПА 1	ДИАБЕТ ТИПА 2
Возраст к началу заболевания	Молодой, обычно до 30 лет	Старше 40 лет
Начало болезни	Острое (месяцы, годы)	Постепенное
Масса тела	Снижена	В большинстве случаев — ожирение
Пол	Несколько чаще болеют мужчины	Чаще болеют женщины
Выраженность клинических симптомов	Резкая	Умеренная
Течение диабета	В части случаев лабильное	Стабильное
Кетоацидоз	Склонность к кетоацидозу	Как правило, не развивается
Уровень кетоновых тел в крови	Часто повышен	Обычно в пределах нормы
Анализ мочи	Наличие глюкозы и часто — ацетона	Обычно наличие глюкозы
Сезонность начала заболевания	Обычно осенне-зимний период	Отсутствует
Инсулин и С-пептид плазмы	Инсулинопения и снижение С-пептида	В норме — инсулинемия (инсулинопения реже, обычно при длительном течении)
Состояние поджелудочной железы	Уменьшение количества β-клеток, дегрануляция, снижение или отсутствие в них инсулина, островок состоит из А-, D- и PP-клеток	Количество островков и процентное содержание В-, А-, D- и PP-клеток в пределах возрастной нормы
Лимфоциты и другие клетки воспаления в островке инсулина	Присутствуют в первые недели заболевания	Обычно отсутствуют
Антитела к островкам поджелудочной железы	Обнаруживаются почти во всех случаях в первые недели заболевания	Обычно отсутствуют
Генетические маркеры	Сочетание с HLA-DR3, DR4 и DQA1 и DQB1	Гены системы HLA не отличаются от здоровой популяции
Конкордантность у монозиготных близнецов	Менее 50%	Более 90%
Частота диабета у родственников I степени родства	Менее 10%	Более 20%
Лечение	Диета, инсулин	Диета (редукционно-пероральные препараты, реже — инсулин)
Поздние осложнения	Преимущественно микроангиопатии	Преимущественно макроангиопатии

которые в предыдущих классификациях были представлены как нарушенная толерантность к глюкозе при беременности и собственно гестационный диабет (диабет беременных). Основанием для этого являются исследования различных авторов, показавших, что диагностические критерии, используемые для диагноза «гестационный сахарный диабет», включают и случаи, сопровождающиеся гипергликемией, которая не соответствует критериям сахарного диабета при отсутствии беременности. Гестационный диабет сопровождается повышенным риском как перинатальной смертности, так и частоты врожденных уродств, а также риском прогрессирования диабета через 5-10 лет после родов. Диабет беременных развивается у 1-2% всех беременных, и в большинстве случаев толерантность к глюкозе после родов возвращается к норме. Следует иметь в виду, что чем выраженнее нарушение толерантности к глюкозе во время беременности, тем больше риск развития сахарного диабета (и в более короткие сроки) после беременности.

В клиническом течении сахарного диабета различают три стадии: 1) потенциальные и предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе или предиабет, т.е. группы лиц, имеющие статистически достоверные факторы риска; 2) нарушения толерантности к глюкозе или латентный или скрытый сахарный диабет; 3) явный или манифестный сахарный диабет типа 1 и 2, течение которого может быть: а) легким; б) средней тяжести и в) тяжелым.

Эссенциальный сахарный диабет представляет собой большую группу синдромов различного генеза, что в большинстве случаев находит отражение в особенностях клинического течения диабета. Патогенетические различия сахарного диабета типа 1 и 2 представлены в табл. 1.

Сахарный диабет типа 1 характеризуется острым началом, инсулиноопением, склонностью к частому развитию кетоацидоза. Чаще диабет типа 1 встречается у детей и подростков, с чем и было связано ранее употреблявшееся название «юношеский диабет», однако заболеть могут люди любого возраста. Жизнь больных, страдающих этим типом диабета, зависит от экзогенного введения инсулина, в отсутствие которого быстро развивается кетоацидотическая кома. Заболевание сочетается с определенными генами системы HLA и в сыворотке крови больных сахарным диабетом типа 1 часто обнаруживаются антитела к различным антигенам островков Лангерганса. К сахарному диабету типа 1 относятся все формы аутоиммунной и идиопатической деструкции β -клеток, приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности.

Отдельную группу сахарного диабета типа 1 представляют больные, у которых диабет развивается в возрасте 35-75 лет и характеризуется также наличием аутоантител к различным антигенам островка поджелудочной железы. Учитывая перечисленные особенности клинического течения заболевания и наличие в сыворотке крови таких больных цитоплазматических и других аутоантител, L.C.Groop et al. еще в 1986 г. назвали его латентным диабетом типа 1. Значительно позже T. Tuomi et al. (1993) показали, что при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA), который манифестирует как сахарный диабет типа 2, характерно наличие в сыворотке крови, помимо цитоплазматических антител, и аутоантител к глютаматдекарбоксилазе.

Сахарный диабет типа 2 протекает с минимальными обменными нарушениями, характерными для диабета. Как правило, больные обходятся без экзогенного инсулина и для компенсации углеводного обмена требуются диетотера-

пия или пероральные (таблетированные) препараты, снижающие уровень сахара. Однако в некоторых случаях полную компенсацию углеводного обмена можно получить лишь при дополнительном подключении к проводимой терапии экзогенного инсулина. Кроме того, необходимо иметь в виду, что при различных стрессовых ситуациях (инфекции, травма, операция) этим больным приходится проводить инсулинотерапию. При этом виде диабета содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке крови в норме повышено или (сравнительно редко) наблюдается инсулинопения. У многих больных гипергликемия натощак может отсутствовать, и они в течение многих лет могут не знать о наличии у них диабета.

При диабете типа 2 также выявляются макро- и микроангиопатии, катаракта и нейропатии. Заболевание чаще развивается после 40 лет (пик заболеваемости приходится на 60 лет). До последнего времени к этому типу диабета относились также случаи сахарного диабета, встречающиеся и в более молодом возрасте. Это так называемый «MODY-тип» (maturity-onset type diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодежи или массонский тип диабета), который характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. В настоящей классификации он включен в раздел «Другие специфические типы диабета». Более подробно характеристика диабета MODY-типа будет представлена ниже. У больных, страдающих диабетом типа 2, нарушенный углеводный обмен компенсируется диетой и пероральными препаратами, снижающими уровень сахара. Сахарный диабет типа 2, так же как и диабет типа 1, имеет генетическую основу, которая проявляется более отчетливо (значительная частота семейных форм диабета), чем диабета типа 1, и характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. Внешним фактором, способствующим реализации наследственной предрасположенности к этому типу диабета, является переизбыток, приводящее к развитию ожирения, которое наблюдается у 80-90% больных, страдающих сахарным диабетом типа 2. Гипергликемия и толерантность к глюкозе у этих больных улучшаются при снижении массы тела. Антитела к клеткам островков Лангерганса при этом типе диабета отсутствуют.

В предложенной классификации 1999 г. отсутствует раздел, который в предыдущих классификациях назывался «Достоверные классы риска сахарного диабета или предиабет». Несмотря на это, мы считаем необходимым остановиться на характеристике этих состояний, так как в практической деятельности врачам постоянно приходится встречаться с такими состояниями и, естественно, с необходимостью их трактовки в качестве факторов риска развития сахарного диабета. Как известно, достоверные классы риска подразделяются на предшествовавшие и потенциальные нарушения толерантности к глюкозе.

Предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе

К этой группе относятся лица, у которых в момент обследования имеется нормальная толерантность к глюкозе, но в анамнезе отмечалась гипергликемия или нарушенная толерантность к глюкозе. В эту группу входят женщины, у которых в период беременности появился диабет, который спонтанно регрессировал после родов, и толерантность к глюкозе у них нормализовалась. Кроме того, к такой группе относятся также больные, страдающие сахарным диабетом и ожирением, у которых после снижения массы тела нормализовалась нарушенная толерантность к глюкозе. Клинические наблюдения показывают, что у лиц этой груп-

Таблица 2

Диагноз «сахарный диабет» и другие категории гипергликемии (ВОЗ, 1999)

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ДРУГИЕ КАТЕГОРИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ	КОНЦЕНТРАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ, ММОЛЬ/Л (МГ/ДЛ)			
	ЦЕЛЬНАЯ КРОВЬ		ПЛАЗМА	
	ВЕНОЗНАЯ	КАПИЛЛЯРНАЯ	ВЕНОЗНАЯ	КАПИЛЛЯРНАЯ
Сахарный диабет				
Натощак	≥ 6,1 (≥110)	≥6,1 (≥110)	≥ 7,0 (≥126)	≥ 7,0 (≥126)
Через 2 часа после нагрузки глюкозой или оба показателя	≥ 10,0 (≥180)	≥ 11,1 (≥200)	≥ 11,1 (≥200)	≥12,2 (≥220)
Нарушенная толерантность к глюкозе				
Натощак (если определяется)	<6,1 (<110) ≥6,7 (≥120)	<6,1 (<110) ≥7,8 (≥140)	<7,0 (<126) ≥7,8 (≥140)	<7,0 (<126) ≥8,9 (≥160)
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	10,0 (<180)	11,1 (<200)	11,1 (<200)	12,2 (<220)
Нарушенная гликемия				
Натощак	≥5,6 (≥100) 6,1 (<110)	≥5,6 (≥100) 6,1 (<110)	≥6,1 (≥110) 7,0 (<126)	≥6,1 (≥110) 7,0 (<126)
Через 2 часа (если определяется)	< 6,7 (<120)	< 7,8 (<140)	< 7,8 (<140)	< 8,9 (160)

пы под влиянием различных стрессовых ситуаций (травмы, тяжелая инфекция) возникает транзиторная гипергликемия.

Потенциальные нарушения толерантности к глюкозе

К этой группе относятся лица, у которых никогда не было нарушений толерантности к глюкозе, но имеется повышенный риск развития диабета, т.е. такие состояния, когда вероятность заболевания диабетом более высока по сравнению с лицами, у которых эти факторы отсутствуют.

Риск развития сахарного диабета типа 1 повышен у лиц, у которых в сыворотке крови обнаруживаются антитела к островкам поджелудочной железы, а также у однояйцевых близнецов от родителей, страдающих сахарным диабетом типа 1, у сибсов таких больных, особенно имеющих идентичный HLA-тип.

К лицам с повышенным риском развития сахарного диабета типа 2 относятся однояйцевые близнецы от родителей, страдающих диабетом типа 2, сибсы таких больных, мать, родившая живого или мертвого ребенка с массой тела более 4,5 кг, и некоторые этнические расовые группы с высокой заболеваемостью диабетом (например, американские индейцы Pima).

Анализ клинических проявлений сахарного диабета, выявляемых уже при его манифестации в основном у взрослой части населения, показывает высокую частоту наличия у них поздних сосудистых осложнений, развитие которых происходит при нарушении углеводного обмена в течение 5-7 лет. Эти и другие наблюдения поставили под сомнение надежность диагностических критериев сахарного диабета, ранее

рекомендованных как Американской диабетической ассоциацией (АДА, 1979), так и ВОЗ (1980, 1985). На протяжении последних 15 лет указанные рекомендации применялись практически во всех странах мира как для диагностики сахарного диабета в постоянной практической деятельности, так и при проведении эпидемиологических исследований для изучения распространенности сахарного диабета.

В этой связи Комитет экспертов ВОЗ предложил новые диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена.

Диагностические критерии сахарного диабета представлены в таблице 2.

В соответствии с указанными рекомендациями ВОЗ (табл. 2) диагностическое значение имеют следующие уровни глюкозы плазмы крови натощак: 1) нормальное содержание глюкозы в плазме крови натощак составляет до 6,1 ммоль/л (<110 мг/дл); 2) содержание глюкозы в плазме крови натощак от ≥ 6,1 (≥110 мг/100 дл) до < 7,0 ммоль/л (< 126 мг/дл) определяется как нарушенная гликемия натощак; 3) уровень гликемии в плазме крови натощак ≥ 7,0 ммоль/л (≥ 126 мг/дл) расценивается как предварительный диагноз сахарного диабета, который должен быть подтвержден повторным определением содержания глюкозы в крови в другие дни.

В случае проведения перорального глюкозотолерантного теста отправными являются следующие показатели: 1) нормальная толерантность к глюкозе характеризуется содержанием гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой < 7,8 ммоль/л (<140 мг/дл); 2) повышение концентрации глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой ≥7,8 ммоль/л (>140 мг/дл), но ниже < 11,1 ммоль/л (<200 мг/дл) свидетельствует о нарушенной толерантности к глюкозе; 3) содержание глюкозы в плазме венозной крови через 2 часа после нагрузки глюкозой > 11,1 ммоль/л (>200 мг/дл) свидетельствует о предварительном диагнозе сахарного диабета, который должен быть подтвержден последующими исследованиями, как указано выше.

Таким образом, диагноз сахарного диабета может быть поставлен при повышении уровня глюкозы в плазме крови натощак >7,0 ммоль/л (>126 мг/дл) и в капиллярной крови > 6,1 ммоль/л (> 110 мг/дл); по классификации 1985 г. этот критерий равнялся > 7,8 ммоль/л (>140 мг/100 мл) или через 2 часа после нагрузки глюкозой в цельной крови >10 ммоль/л (>180 мг/100 мл).

У больных сахарным диабетом, находящихся на инсулинотерапии, контроль компенсации сахарного диабета рекомендуется осуществлять с помощью проведения гликемического профиля (7 определений в течение дня, в том числе до и через 90 минут после завтрака, до и через 90 минут после обеда и до и через 90 минут после ужина и перед сном). Изредка, для контроля адекватности содержания глюкозы в течение ночи, следует проводить определение глюкозы в крови в 3 часа утра.

Определение уровня глюкозы в моче, как контроль компенсации сахарного диабета, может использоваться у больных диабетом типа 1 при отсутствии у них возможности мониторинга концентрации глюкозы в крови. В таких случаях содержание глюкозы в моче проводится натощак, после основного приема пищи и перед сном. Для больных сахарным диабетом типа 2 нет необходимости так часто проводить определение уровня глюкозы в моче, как это рекомендуется для больных диабетом типа 1. Естественно, содержание глюкозы в моче не всегда достоверно отражает ее уровень в крови, но приемлемая корреляция этих пока-

зателей может быть достигнута при определении концентрации глюкозы в моче через каждые 15-30 минут.

При повышении уровня глюкозы в крови выше 8,88 ммоль/л появляется глюкозурия, которая вместе с гипергликемией служит объективным критерием заболевания. В редких случаях глюкозурия может отмечаться при нормальной концентрации глюкозы в крови вследствие снижения порога проходимости канальцев почек для глюкозы (почечный диабет). Такая нормогликемическая глюкозурия может быть первичной (идиопатическая) или вторичной (при заболеваниях почек). Она может также встречаться при беременности и синдроме Де Тони-Фанкони-Дебре (ферментная тубулопатия, при которой отмечается нарушение реабсорбции глюкозы, аминокислот, фосфатов и бикарбонатов в почечных канальцах). При сахарном диабете, сочетающемся с нефросклерозом (или функциональной недостаточностью почек другой этиологии), при высокой гипергликемии, наоборот, выявляется минимальная глюкозурия или ее отсутствие. С возрастом наблюдается повышение почечного порога для глюкозы, поэтому у больных сахарным диабетом типа 2 компенсацию углеводного обмена лучше контролировать по содержанию глюкозы в крови (гликемия), а не по экскреции глюкозы с мочой (глюкозурия).

В том случае, если отсутствуют клинические симптомы диабета, а уровень глюкозы в крови натощак соответствует критериям нарушенной гликемии натощак (уровень глюкозы в плазме крови $> 6,1$ ммоль/л (≥ 110 мг/100 мл), но $< 7,0$ ммоль/л (< 126 мг/100 мл), а в цельной капиллярной или венозной крови $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/л), но $< 6,1$ ммоль/л (< 110 мг/мл)), для подтверждения нарушения углеводного обмена или наличия сахарного диабета проводят повторные определения гликемии натощак или можно провести пробу на толерантность к глюкозе (ПТГ) с однократным приемом глюкозы. Комитет экспертов ВОЗ (1980, 1985, 1999) рекомендует применять нагрузку глюкозой в количестве 75 г (у детей — 1,75 г на 1 кг идеальной массы тела, но не более 75 г) с последующим взятием крови в течение 2 ч (условия проведения пробы на толерантность к глюкозе и ее характеристика представлены выше).

Определение содержания инсулина и С-пептида в сыворотке крови при проведении ПТГ дает дополнительную информацию о состоянии инсулярного аппарата, которая может иметь прогностическое значение.

Естественно, помимо гликемии, в диагностике заболевания широко используют показатели глюкозурии, которая до последнего времени являлась практически единственным показателем компенсации диабета. Внедрение упрощенных методов определения содержания глюкозы в крови с помощью портативных глюкометров (отечественный глюкометр «Сателлит»), а также индикаторных полосок для визуального определения позволяет проводить постоянный контроль за состоянием углеводного обмена у больных диабетом.

Кетонурия или ацетонурия. При недостаточности инсулина наблюдается накопление «кетоновых тел» — продуктов метаболизма жира: бета-гидроксимасляной кислоты, ацетоуксусной кислоты и ацетона. Наличие кетоновых тел в моче свидетельствует о декомпенсации сахарного диабета и диктует необходимость изменения режима инсулинотерапии. Следует отметить, что кетонурия может встречаться, помимо диабета, и при других патологических состояниях: голодании, диете с высоким содержанием жира, алкоголь-

ном кетоацидозе и инфекционных заболеваниях, протекающих с высокой температурой.

Микроальбуминурия и протеинурия. У практически здоровых лиц почки экскретируют лишь незначительное количество белка, которое составляет в течение ночи меньше 15 мкг/мин или менее 30 мг/сутки и носит название «нормоальбуминурия». Увеличение экскреции альбумина от 20 до 200 мкг/мин или выше (от 30 до 300 мг/сутки) приводит к микроальбуминурии, которая свидетельствует о начальной форме диабетической нефропатии. Экскреция альбумина свыше 300 мг/сутки — протеинурия — свидетельствует о прогрессировании диабетической нефропатии. В тяжелых случаях высококальциемии (3-6 г/сутки) сочетается с отеками, гипертонической болезнью, анемией, гиперхолестеринемией, что свидетельствует о нефротическом синдроме.

Гликозилированный гемоглобин или гликогемоглобин. Установлено, что в гемолизатах крови человека наряду с основной фракцией гемоглобина (HbA) содержится незначительное количество других фракций, названных «минорными» (HbA_{1a}, A_{1b}, A_{1c}). У здоровых взрослых на долю HbA приходится 90%, HbA_{1a} — 1,6%, HbA_{1b} — 0,8%, HbA_{1c} — 3,6%, HbA₂ — 2,5% и HbF — 0,5%. Гликозилированный гемоглобин — это гемоглобин, в котором молекула глюкозы конденсируется с бета-концевым валентином а В-цепи молекулы HbA. Этот неферментативный процесс протекает медленно, в течение всей жизни эритроцита (около 120 дней). Установлено, что гликозилирование осуществляется через стадию образования альдимида («шиффовы основания» между альдегидом углеводов и аминокислотной группой) — сравнительно нестойкого, «обратимого» соединения. Далее альдимин посредством химического преобразования (преобразование Амадори) превращается в относительно стойкое, «необратимое» соединение кетоамин. Образовавшийся кетоамин остается присоединенным к белку на весь период его жизни. Гликозилированию подвергаются многие белки организма (белки крови, хрусталика, почек, нервов, сосудов и др.). Скорость гликозилирования и количество гликозилированных белков зависят от величины и длительности гипергликемии.

HbA_{1c} составляет 4-6% общего гемоглобина в крови практически здоровых лиц, тогда как у больных сахарным диабетом уровень этого белка повышен в 2-3 раза. У больных с первично диагностированным сахарным диабетом содержание HbA_{1c} было $11,4 \pm 2,5\%$ (в контрольной группе — $4,3 \pm 0,7\%$), а после назначения этим больным соответствующей диеты и инсулинотерапии — $5,8 \pm 1,2\%$. Таким образом, гликозилированный гемоглобин имеет прямую корреляцию с уровнем глюкозы в крови и является интегрированным показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних 60-90 дней. Скорость образования HbA_{1c}, так же как и HbA₁, зависит от величины гипергликемии, а нормализация его уровня в крови происходит через 4-6 нед. после достижения эугликемии. В связи с этим содержание гликогемоглобина является адекватным показателем компенсации углеводного обмена у больных диабетом на протяжении длительного времени. По рекомендации ВОЗ, определение содержания гликозилированного гемоглобина в крови больных сахарным диабетом следует проводить 1 раз в квартал. Этот показатель широко используется как для скрининга населения и беременных женщин для выявления нарушения углеводного обмена, так и для контроля лечения больных сахарным диабетом.

Следует отметить определенную взаимосвязь между содержанием гликозилированного гемоглобина в крови и курением. E. Repanta et al. (1992) изучали содержание гликозилированного гемоглобина у 185 практически здоровых лиц в возрасте 20–40 лет. У обследованных здоровых лиц не было нарушений углеводного обмена и при этом были исключены факторы, влияющие на уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Из обследованных 98 человек (58 мужчин и 40 женщин) выкуривали до 20–30 сигарет в сутки, а 87 человек (49 мужчин и 38 женщин) — не курили. Уровень HbA_{1c} у некурящих мужчин был $5,52 \pm 0,52\%$ и $5,44 \pm 0,53\%$ — у некурящих женщин, тогда как у курящих мужчин его содержание составило $6,12 \pm 0,55\%$ и у курящих женщин — $5,89 \pm 0,56\%$ ($P < 0,01$). Курение, таким образом, статистически достоверно увеличивает содержание гликированного гемоглобина как у мужчин, так и у женщин. В этой связи при интерпретации данных о содержании гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом мы должны учитывать факт курения, а с другой стороны — должны четко представлять, что курение является дополнительным фактором риска у больных диабетом к развитию сосудистых осложнений диабета. Поэтому в программы обучения больных диабетом необходимо включать разделы, показывающие дополнительный вклад курения в развитие поздних сосудистых осложнений диабета, успешная профилактика которых возможна при условии не только соблюдения строгой компенсации диабета, но и отказа больных от курения.

Фруктозамин. Это группа гликозилированных белков крови, а отчасти и тканевых белков. Выше отмечалось, что гликозилирование гемоглобина проходит через стадию превращения альдимида в кетоамин. Кетоамины (белок, содержащий глюкозу) представляют собой фруктозамин. Содержание фруктозамина отражает состояние углеводного обмена за предыдущие 1–3 нед. благодаря более короткому периоду полужизни гликозилированных белков крови, чем гемоглобина. В сыворотке крови практически здоровых лиц концентрация фруктозамина составляет 2–2,8 ммоль/л, у больных диабетом при удовлетворительной компенсации углеводного обмена — 2,8–3,2 ммоль/л, а при декомпенсации диабета — выше 3,7 ммоль/л.

Определение других гликозилированных белков. Недостатком методов определения содержания HbA_{1c}, HbA₁ и фруктозамина является то, что полученные показатели, свидетельствующие о состоянии углеводного обмена за предыдущие 3–9 нед., не могут быть использованы для краткосрочного контроля за состоянием углеводного обмена у больных после изменения режима инсулинотерапии или других видов лечения. В этой связи продолжается поиск новых возможностей определения количества других гликозилированных белков. Так, M. R. Hammer et al. (1989) предложили метод контроля гликемии у больных диабетом по определению содержания гликозилированного фибриногена в крови. Период полураспада фибриногена составляет 4 дня, поэтому количество гликозилированного фибриногена является отражением компенсации углеводного обмена за более короткий период времени по сравнению с уровнем HbA_{1c} или фруктозамина.

Определение гликозилированного альбумина в сыворотке крови позволяет осуществлять контроль гликемии за предыдущие 7 дней. Показатели гликозилированного альбумина в крови больных диабетом коррелируют со степенью гликемии.

Необычную методику контроля гликемии предложили M. Oimomi et al. (1988) — определение уровня фурузина (фруктозолизин) в волосах. Авторы подчеркивают, что эта методика весьма перспективна для выявления начальных медленно прогрессирующих форм сахарного диабета типа 1 и особенно сахарного диабета типа 2.

Показано, что определение в сыворотке крови 1,5-ангидроглюцитола может быть использовано как альтернатива метода по определению уровня гликозилированного гемоглобина. Указанный 1,5-ангидроглюцитол относится к сахарам и конкурирует с глюкозой за почечную канальцевую реабсорбцию таким образом, что гипергликемия приводит к снижению его концентрации в сыворотке крови посредством избыточной его потери с мочой. Определение концентрации 1,5-ангидроглюцитола в сыворотке крови может быть использовано в клинической практике как скрининг-тест для выявления диабета или для мониторинга гликемического контроля. E. S. Kilpatrick et al. (1998) изучали влияние почечного порога для глюкозы на содержание в сыворотке крови 1,5-ангидроглюцитола. При проведении глюкозотолерантного теста 38 беременным женщинам у 22 из них отмечалась умеренная глюкозурия. Концентрация 1,5-ангидроглюцитола в сыворотке крови у них была достоверно ниже, чем в группе обследуемых, при отсутствии глюкозурии ($42,7 \pm 22,6$ ммоль/л против $68,5 \pm 24,4$ ммоль/л), несмотря на то, что содержание глюкозы в крови натощак и через 2 часа после приема глюкозы у них было одинаковым. Используя многовариантный анализ, авторы исследования показали, что уровень 1,5-ангидроглюцитола в крови зависит не только от гипергликемии, но и от почечного порога для глюкозы, который, как известно, наследуется. Это обстоятельство ограничивает возможность широкого применения этого теста при скрининге или мониторинговании диабета. Наряду с этим G. D. Chusney et al. (1998) провели обстоятельное исследование по использованию этого теста у больных с диабетической нефропатией (19 больных с нормоальбуминурией, 21 — с микроальбуминурией и 29 — с клинической протеинурией). Если показатели содержания 1,5-ангидроглюцитола в сыворотке крови у больных с нормальной экскрецией альбумина и микроальбуминурией достоверно не отличались, то у больных с клинической альбуминурией эти взаимоотношения были недостоверны. Содержание 1,5-ангидроглюцитола не является объективным показателем гликемического контроля у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией, и оно повышено относительно уровня HbA_{1c} у больных с клинической протеинурией, вероятно, как следствие сниженной скорости клубочковой фильтрации.

Клиническая картина

Диагностика явного (манифестного) диабета, как правило, не вызывает затруднений, и это в первую очередь относится к больным сахарным диабетом типа 1. Больные предъявляют характерные жалобы на сухость во рту, полифагию (повышенный аппетит), чрезмерную жажду (полидипсия), полиурию, особенно в ночное время (никтурия), похудание различной степени (дефицит массы тела при сахарном диабете типа 1), сонливость, общую слабость, резкое снижение трудоспособности, снижение либидо и потенции, наклонность к инфекциям (фурункулез, пародонтоз) и грибковым заболеваниям (у некоторых женщин отмечается зуд кожи в области наружных гениталий, а у мужчин — баланит). Аппетит в начале заболевания обычно повышен,

однако при явлениях кетоацидоза снижен, вплоть до аноксии.

У большинства больных сахарным диабетом наблюдается классическая триада: полиурия, полидипсия и полифагия. При обследовании выявляются гипергликемии и глюкозурия, которая служит причиной полиурии.

Гипергликемия обусловлена снижением утилизации глюкозы вследствие недостатка секреции инсулина или снижения биологического действия инсулина в тканях-мишенях (инсулинорезистентность, обусловленная как уменьшением количества рецепторов и их аффинности к инсулину, так и уменьшением количества транспортеров глюкозы).

Гипергликемия в свою очередь приводит к глюкозурии. Известно, что полная реабсорбция глюкозы в канальцах почек происходит при уровне глюкозы в крови, не превышающем 8,88 ммоль/л (160 мг/100 мл). Превышение этой концентрации становится причиной выделения глюкозы с мочой.

Полиурия, которая в некоторых случаях достигает 8-9 л в сутки (но чаще не превышает 3-4 л), является следствием осмотического диуреза, который обусловлен высокой концентрацией глюкозы в моче. Полидипсия является компенсаторной реакцией организма, направленной на восстановление водного баланса. Полифагия — также своего рода компенсаторная реакция, позволяющая в какой-то мере увеличить поступление источников энергии в организм и нивелировать их потерю, которая при сахарном диабете проявляется в виде глюкозурии. Дегидратация организма приводит к сухости слизистых оболочек, кожи и снижению ее тургора. Состояние кожи и слизистых может являться до некоторой степени индикатором степени выраженности нарушенных обменных процессов и состояния компенсации диабета. При декомпенсации углеводного обмена кожа, язык и губы становятся сухими, снижается тургор кожных покровов.

Сухость во рту, сильная жажда связаны, с одной стороны, с обезвоживанием организма вследствие избыточного выделения жидкости через почки, а с другой — с повышением концентрации в крови глюкозы, мочевины, натрия. При диабете наблюдается угнетение функции слюнных желез.

Снижение массы тела при декомпенсированном диабете типа 1 наблюдается вследствие избыточного выделения глюкозы с мочой; при этом экскретируется глюкоза, не только поступившая с пищей, но и образованная в результате повышенного глюконеогенеза из жиров и белков.

Наряду с гипергликемией при сахарном диабете выявляются и другие обменные нарушения: гиперлипидемия, гиперлактацидемия, гиперкетонемия, гипергликемия, развивающаяся вследствие снижения утилизации глюкозы при абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности. Гиперлипидемия обусловлена повышенным липолизом под влиянием контринсулиновых гормонов (катехоламины, глюкагон, СТГ и др.) и проявляется увеличением содержания холестерина, фосфолипидов, неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), триглицеридов и липопротеидов. Гиперлактацидемия связана с избыточном поступлением лактата из скелетных мышц, почек, легких, что приводит к изменению отношения пируват/лактат. Печень при диабете не в состоянии утилизировать, т. е. превратить в гликоген, такое повышенное количество лактата, что и приводит к увеличению его уровня в крови. Повышенный липолиз и увеличенное поступление липидов в печень, где они усиленно окисляются, приводят к увеличению образо-

вания кетоновых тел и гиперкетонемии. Образующийся в процессе окисления жирных кислот ацетил-КоА при недостатке инсулина меньше окисляется в лимоннокислом цикле и превращается в ацетоацетил-КоА, а затем в β -оксимасляную кислоту и ацетон, создавая состояние, называемое диабетическим кетоацидозом. Увеличение содержания кетоновых тел в крови приводит к снижению pH и нарушению периферической микроциркуляции, что сопровождается тканевой гипоксией. Гиповолемия и тканевая дегидратация совместно с нарушением микроциркуляции и агрегации тромбоцитов и эритроцитов способствуют развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания или ДВС синдрома.

У большинства больных сахарный диабет типа 1 развивается вслед за «вторым скачком» роста (пубертатный период), во время которого сначала у них могут наблюдаться гипогликемии. Нередко лица, страдающие диабетом этого типа, поступают в стационар в прекоматозном или коматозном состоянии, где у них впервые диагностируют заболевание. У 25-30% больных сахарным диабетом типа 1 впервые диагноз устанавливают в состоянии кетоацидоза или кетоацидотической прекомы или комы. В этой связи у всех больных, поступающих в стационар в состоянии комы, должно определяться содержание сахара в крови и моче.

У больных сахарным диабетом типа 2 заболевание, как правило, развивается медленно, в течение нескольких недель или месяцев; нередко оно впервые диагностируется во время профилактических осмотров или при обращении к врачу по поводу кожного зуда, фурункулеза и других заболеваний. У 80-90% больных наблюдается избыточная масса тела. Некоторые больные отмечают, что капли мочи после высыхания оставляют белые пятна на белье и ботинках. Иногда диабет диагностируют лишь тогда, когда больной впервые обращается к врачу по поводу осложнений сахарного диабета: нарушений зрения, катаракты, заболеваний периферических сосудов (ангиопатии), нейропатий, нарушений функции почек, импотенции или эректильной дисфункции. Ретроспективно у многих больных удается установить наличие в течение длительного времени субклинических проявлений диабета: умеренная полидипсия и полиурия с преобладанием в ночное время, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, повышение или необъяснимое снижение (у лиц с избыточной массой тела) массы тела при сохраненном аппетите, подверженность различным простудным и кожным заболеваниям, нарушение зрения.

По тяжести течения явный диабет делится на легкий, средней тяжести и тяжелый.

К диабету легкой степени (I степень) относят случаи сахарного диабета, при котором компенсация диабета (нормогликемия и аглюкозурия) достигается только диетой. Как правило, это больные, страдающие сахарным диабетом типа 2.

Диабет средней тяжести (II степень) характеризуется возможностью достижения компенсации углеводного обмена инсулинотерапией или применением пероральных сахароснижающих средств.

Тяжелым течением диабета (III степень) считается при наличии выраженных поздних сосудистых осложнений: микроангиопатия (пролиферативная ретинопатия, нефропатия II и III стадий), нейропатия. Сюда же относятся случаи лабильного течения диабета.

Состояние углеводного обмена при сахарном диабете характеризуется компенсацией и декомпенсацией. Компен-

Таблица 3

Биохимические показатели контроля сахарного диабета типа 1

ВРЕМЯ КОНТРОЛЯ	ЗДОРОВЫЕ	АДЕКВАТНЫЙ КОНТРОЛЬ	НЕАДЕКВАТНЫЙ КОНТРОЛЬ
Содержание глюкозы (ммоль/л)			
Натощак/до еды	4,0-5,0 (70-90 мг/дл)	5,1-6,5 (91-120 мг/дл)	> 6,5 (>120)
После еды (пик)	4,0-7,5 (70-135 мг/дл)	7,6-9,9 (136-160 мг/дл)	>9,0 (>160)
Перед сном	4,0-5,0 (70-90 мг/дл)	6,0-7,5 (110-135 мг/дл)	>7,5 (>135)
HbA _{1c} (стандартизация по DCCT, в %)			
	<6,1	6,2-7,5	> 7,5

Таблица 4

Критерии компенсации сахарного диабета типа 2

ПОКАЗАТЕЛЬ	НИЗКИЙ РИСК	РИСК МАКРО-АНГИОПАТИИ	РИСК МИКРО-АНГИОПАТИИ
HbA _{1c} (%)	= 6,5	> 6,5	> 7,5
Глюкоза плазмы венозной крови			
Натощак/перед едой, ммоль/л (мг/дл)	= 6,1 (= 110)	> 6,1 (> 110)	= 7,0 (= 126)
Глюкоза капиллярной крови			
Натощак/перед едой, ммоль/л (мг/дл)	(= 100) = 5,5	> 5,5 (> 100)	= 6,1 (= 110)
После еды, ммоль/л (мг/дл)	< 7,5 (< 135)	= 7,5 (= 135)	> 9,0 (> 160)

сация — это такое течение диабета, при котором под влиянием лечения достигнута нормогликемия и аглюкозурия.

Субкомпенсация — течение диабета, сопровождающееся умеренной гипергликемией (содержание глюкозы в сыворотке крови не более 13,9 ммоль/л, или 250 мг на 100 мл), глюкозурией, не превышающей 50 г в сутки, и отсутствием ацетонурии.

Декомпенсация — течение диабета, при котором количество глюкозы в сыворотке крови превышает 13,9 ммоль/л (более 250 мг на 100 мл), а в моче — более 50 г в сутки при наличии различной степени ацетонурии (кетоза).

У некоторых больных течение сахарного диабета характеризуется *инсулинрезистентностью*, т.е. таким состоянием, когда для достижения нормального биологического эффекта инсулина (состояние нормогликемии) требуются значительно более высокие дозы гормона, или таким состоянием, при котором нормальное количество гормона (инсулина) вызывает лишь субнормальный гормональный эффект.

Лечение диабета и его поздних осложнений

Лечение диабета является не менее сложной задачей, чем терапия других эндокринных заболеваний или нарушений обмена веществ. Выбор тактики лечения зависит от типа ди-

абета, клинического течения, стадии развития болезни и др. Благодаря правильной терапии диабета мы не только продлеваем жизнь больному, но и задерживаем или предупреждаем развитие осложнений этого заболевания, к которым относятся нейропатия, нефропатия и ретинопатия.

Сахарный диабет в определенном смысле — неизлечимое состояние, поэтому успех зависит не только от правильного рекомендованного лечения, но и от тех взаимоотношений, которые установились между врачом и больным, а также от способности больного правильно, критически осмыслить состояние своего здоровья и регулярно выполнять все рекомендации и назначения врача. В этой связи приобретают особое значение вопросы, связанные с обучением больных введению инсулина, самоконтролю за проводимым лечением, соблюдению диеты и расчету необходимой калорийности питания (например, по хлебным единицам), а также навыкам определения глюкозурии и гликемии с помощью диагностических полос (диабур-тест, глюкотест и лабстикс — для глюкозурии; глюкохром Д, гемоглюкотест и др. — для определения гликемии). В этих случаях удается достигать стойкой компенсации диабета, которая является основным условием профилактики ангиопатий.

Основным принципом лечения сахарного диабета, по В.Г. Баранову (1977), является нормализация нарушения обмена веществ, а критериями компенсации нарушений обмена служат аглюкозурия и нормализация уровня сахара в крови в течение суток. Наряду с нормализацией показателей углеводного обмена в этом случае улучшаются показатели жирового, белкового и водно-солевого обмена.

Терапия сахарного диабета комплексная и включает в себя несколько компонентов: 1) диету; 2) применение лекарственных средств; 3) дозированную физическую нагрузку; 4) обучение больного и самоконтроль; 5) профилактику и лечение поздних осложнений сахарного диабета.

Задачей лечения сахарного диабета является достижение компенсации сахарного диабета. Под компенсацией диабета врачи-диабетологи в различное время понимали показатели метаболических процессов незначительно отличающиеся один от другого, но являющиеся важными, как было показано в последнее время, для развития сосудистых осложнений диабета.

Европейская группа по политике сахарного диабета типа 1 в 1998 г. предложила следующие биохимические параметры контроля диабета (табл. 3).

При соблюдении критериев компенсации углеводного обмена у больного отсутствует глюкозурия, т. е. будет достигнуто состояние, которое наблюдается у здоровых людей. Следует подчеркнуть, что определение уровня глюкозы в крови в 2-4 часа утра позволяет провести дифференциальную диагностику между тремя состояниями, для которых характерна высокая гипергликемия натощак. Это так называемый синдром «хронической передозировки инсулина» (синдром Сомоджи); синдром «рассвета или зари» и недостаточная доза инсулина короткого действия, вводимого перед ужином, или недостаточное количество инсулина пролонгированного действия, оказывающего биологическое влияние в ночные часы. При этом для синдрома Сомоджи характерны низкие цифры уровня глюкозы в 2-4 часа утра, для синдрома «рассвета или зари» — околонормальное содержание глюкозы, а для недостаточной дозы инсулина, вводимого перед ужином, — высокая концентрация глюкозы в крови. В перечисленных ситуациях коррекция лечебных мероприятий в корне отличается. Так при синд-

роме Сомоджи следует снизить дозу инсулина короткого действия, вводимого перед ужином, или инсулина, действие которого приходится на ночные часы; при синдроме «рассвета или зари» инъекцию инсулина средней продолжительности действия сместить на ночные часы (перед сном — в 22 или 23 часа), а при недостаточной дозе инсулина короткого действия, вводимого перед ужином, или инсулина, действие которого приходится на ночные часы, — увеличить количество вводимого инсулина на соответствующую дозу.

Важно отметить, что многими врачами сахарный диабет типа 2 воспринимается как заболевание легкого течения или легкая форма сахарного диабета. Часто это связано с предположением о менее строгих критериях компенсации сахарного диабета типа 2, что не соответствует действительности. Европейское бюро Международной Федерации диабетологов и Европейское бюро ВОЗ в 1998 г. предложили новые критерии компенсации обмена веществ у больных сахарным диабетом типа 2, которые представлены в таблице 4.

При сахарном диабете типа 2 нарушения углеводного обмена сочетаются с выраженными изменениями липидного обмена. В этой связи при рассмотрении компенсации метаболических процессов следует учитывать и показатели состояния липидного обмена, которые относятся к значительным факторам риска развития сосудистых осложнений диабета. Европейская группа экспертов по изучению сахарного диабета (1998) рекомендует следующие критерии оценки степени нарушения липидного обмена у больных сахарным диабетом типа 2, которые представлены в таблице 5.

Адекватность терапии сахарного диабета остается самым актуальным вопросом, так как установлено, что гипергликемия является пусковым моментом многих патогенетических механизмов, способствующих развитию сосудистых осложнений. Строгой компенсацией диабета, т.е. поддержанием нормальной (или близкой к нормальной) концентрации глюкозы в крови в течение длительного времени, удается задержать или отсрочить время появления поздних осложнений сахарного диабета.

Таблица 5

Критерии состояния липидного обмена у больных сахарным диабетом типа 2

ПОКАЗАТЕЛЬ	НИЗКИЙ РИСК	РИСК МАКРО-АНГИОПАТИИ	РИСК МИКРО-АНГИОПАТИИ
Общий холестерин, ммоль/л (мг/дл)	< 4,8 < 185	4,8–6,0 185–230	> 6,0 > 230
Холестерин ЛНП, ммоль/л (мг/дл)	< 3,0 > 115	3,0–4,0 115–155	> 4,0 > 155
Холестерин ЛВП, ммоль/л (мг/дл)	> 1,2 > 46	1,0–1,2 39–46	< 1,0 < 39
Триглицериды, ммоль/л (мг/дл)	< 1,7 < 150	1,7–2,2 150–200	> 2,2 > 200

Диетотерапия

Независимо от этиологии, давности и характера течения диабета непременным условием эффективного лечения больных является соблюдение ими физиологической диеты, которая предусматривает покрытие всех энергетических затрат в зависимости от характера трудовой деятельности. При этом исходят из того, что на 1 кг идеальной массы больного при легкой физической работе расходуется около 130 кДж (1 ккал = 4,3 кДж /килоджоуль/), при физической и умственной работе средней тяжести — около 200 кДж и при тяжелой физической работе — до 300 кДж.

Общие требования к диете: а) физиологическая по составу продуктов; б) изокалорийная — при диабете типа 1 и субкалорийная — при сахарном диабете типа 2; в) 4–5-кратный прием пищи в течение суток; г) исключить легкоусвояемые углеводы; д) достаточное содержание клетчатки (волокон); е) из общего количества жиров около 40–50% должны быть жирами растительного происхождения.

Принцип физиологической диеты для больных сахарным диабетом был разработан С. Г. Генесом и Е. Я. Резницкой (1943). За рубежом в это время и вплоть до 80-х годов рекомендовалась диета, предложенная Джослиным, который в 20-е годы разработал для больных диабетом диету с резким ограничением углеводов и повышенным содержанием жира для сохранения суточной калорийности пищи. Лишь после 1980 г. комитет экспертов ФАО-ВОЗ на основании изучения секреции гормонов желудочно-кишечного тракта рекомендовал близкую к физиологической диете, обозначив ее как «диета, обогащенная углеводами».

Соотношение основных ингредиентов в суточном рационе больного не отличается от такового для здорового человека, т.е. около 60% от общей калорийности пищи покрывается за счет углеводов, 24% — за счет жиров и 16% — за счет белков.

Многokратный (4–5-кратный) прием пищи в течение суток позволяет более адекватно смодулировать взаимоотношения между уровнем инсулина и содержанием глюкозы в крови, приближаясь к тем показателям, которые имеют место у здорового человека. Больному диабетом необходимо полностью исключить употребление сахара, напитков, содержащих сахар, пива, спиртных напитков, сиропов, соков, сладких вин, пирожных, печенья, бананов, винограда, фиников.

Способ приготовления пищи для больного диабетом обычный, т.е. продукты можно употреблять в вареном, жареном или тушеном виде. Наиболее рациональным для больных инсулинзависимым типом диабета является 4–разовое питание с распределением пищи в течение дня следующим образом (в процентах от общей калорийности суточного рациона): на завтрак — 30%, на обед — 40%, на полдник — 10% и на ужин — 20%. Это позволит избежать больших перепадов содержания глюкозы в крови, а следовательно, создаст оптимальные условия для нормализации углеводного и других видов обмена в организме.

Иногда, в зависимости от частоты и времени введения инсулина, возникает необходимость ввести второй завтрак, составляющий около 15% от суточного рациона, с уменьшением при этом калорийности пищи соответственно на первый завтрак и обед.

Больному сахарным диабетом типа 2, находящемуся на диете или при диетотерапии в сочетании с приемом сахароснижающих пероральных препаратов, можно, как и здоровому человеку, рекомендовать 3–разовое питание, но лучше 4– или 5-кратный прием пищи.

Если при соблюдении составленной таким образом физиологической диеты поддерживаются нормогликемия и аглюкозурия, а также нормальная идеальная масса тела больного, диетотерапия может быть применена как самостоятельный метод. В остальных случаях показано дополнение диетотерапии введением инсулина или приемом пероральных сахароснижающих препаратов примерно за 30 мин до еды.

В каждом случае диету составляет обычно лечащий врач вместе с больным с учетом возможности включения в рацион максимума непротивопоказанных данному больному продуктов, в зависимости от его индивидуального вкуса и привычек, особенностей течения диабета, имеющихся осложнений и сопутствующих заболеваний.

При диете организм больше, чем обычно, нуждается в витаминах вследствие избыточной экскреции их с мочой, что особенно резко проявляется в весенне-зимний период. Компенсация потребности в витаминах достигается, в первую очередь, рациональным отбором разрешенных продуктов, содержащих определенные витамины. Особенно широко рекомендуются свежая зелень, овощи, фрукты. Периодически можно принимать витамины в драже. Достаточное включение в пищевую рацион овощей, фруктов и ягод полезно и потому, что они содержат много минеральных солей, обеспечивающих нормальное течение окислительно-восстановительных процессов в организме. Следует, однако, иметь в виду, что в состав некоторых фруктов и ягод (чернослив, клубника и др.) входит много углеводов, поэтому их можно употреблять лишь с учетом суточного количества углеводов в диете. Сахар, варенье, конфеты и другие быстровсасывающиеся углеводы исключаются полностью. Вместо них рекомендуются продукты, содержащие медленно всасывающиеся углеводы: черный хлеб, каши, картофель, а также овощи (капуста, морковь и др.), содержащие клетчатку (волокна), и отруби (до 20–35 г в сутки).

Пищевая промышленность выпускает специальные сорта хлеба, печенья, бисквита, тортов, в которых легкоусвояемых углеводов содержится значительно меньше, чем обычно. Для удовлетворения вкусовых качеств, а также отчасти в лечебных целях в диету рекомендуется включить различные сахарозаменители: аспартам, сахарин, ксилит, сорбит, фруктозу, стевиязид, получаемый из листьев стевии, или непосредственно измельченный лист стевии.

В диете больного диабетом обычно ограничивают блюда из жирных сортов мяса, рыбы и других продуктов, богатых холестерином (желтки яиц, икра, мозги, печень), особенно в жареном виде. Молоко и молочные продукты должны быть с пониженным содержанием жира. Значимость снижения жира в диете больных сахарным диабетом типа 2 недавно доказана исследованиями С. Holler et al. (1999), которые у больных с вновь выявленным сахарным диабетом типа 2 оценили результаты 2-летнего лечения диетой 2 групп больных. В первой группе калорийность жиров в суточной диете была снижена с 43% до 29% (калорийность, приходящаяся на жиры, была заменена калорийностью углеводов и составила 49%), а во второй группе — с 43% до 42% (на калорийность углеводов в суточном рационе приходилось 39%). Через год после начала лечения в обеих группах отмечалось достоверное снижение массы тела, но к концу наблюдения в группе больных, находящихся на диете с ограничением жира, это снижение было более значительным. Более выраженное различие наблюдалось по уменьшению количества жировой ткани в организме обследуемых больных. У больных на диете с ограничением жира жировые де-

по организма снизились на 6,2 кг против 2,1 кг к концу первого года и на 4,6 кг против 2,3 кг — в группе получавших обычную диету ($P < 0,05$). У обследованных больных отмечено достоверное снижение HbA_{1c}: в первой группе с 10,2% до 6,8% к концу первого года лечения и до 7,1% — к концу периода наблюдения, тогда как в группе больных на обычной диете с 9,6% до 7,8% к концу первого года наблюдения и до 8,1% — к концу периода наблюдения. Отмечено снижение содержания липидов крови и артериального давления в обеих группах, но более выраженное уменьшение всех показателей было в группе больных, находящихся на диете с ограничением жира.

Категорически запрещаются курение и употребление спиртных напитков, оказывающих неблагоприятное влияние на функции всех органов и систем, в первую очередь ЦНС и периферическую нервную систему. Исследованиями последних лет показано, что курение увеличивает перекисное окисление липидов, которое и без того повышено у больных сахарным диабетом.

Для облегчения подбора продуктов при составлении диеты и ее разнообразия существует система замены продуктов по углеводам, белкам и жирам. Для больных сахарным диабетом наиболее важной является замена продуктов, содержащих углеводы, которые после расщепления и всасывания в желудочно-кишечном тракте обеспечивают уровень глюкозы в крови. В зависимости от количества принятых углеводов постпрандиальный уровень углеводов может претерпевать большие колебания. Система замены продуктов позволяет сравнительно просто стандартизировать количество принятых углеводов. Что касается системы замены продуктов по белкам и жирам, то для больных диабетом она отходит на второй план.

Для замены углеводов используется хлебная единица. За одну хлебную единицу принимается количество продуктов, которое содержит 10–12 г углеводов. Продукты, содержащие углеводы, подразделяются на пять групп: 1) хлебобулочные изделия; 2) мучные и крупяные продукты; 3) фрукты и ягоды; 4) овощи; 5) жидкие молочные продукты.

Для определения суточной калорийности пищи исходят из того, что на 1 кг нормальной («идеальной») массы тела при работе, не связанной с физическим трудом, расходуется, по данным В. И. Воробьева (1983), 40–45 ккал (служащие, педагоги, врачи и др.); при механизированном труде (токари, фрезеровщики, аппаратчики, химики и др.) — 45–55 ккал; при частично механизированном труде (сталеваляры, штукатуры и др.) — 50–60 ккал; при тяжелом физическом труде (землекопы, лесорубы и др.) — 55–65 ккал.

Для вычислений нормальной массы тела длительное время использовался индекс Брока, Брейтмана, Борнгардта. В последнее время наиболее широкое распространение получил так называемый индекс массы тела (ИМТ), который получается, если массу тела (кг) разделить на величину роста в квадрате (м). Этот показатель наилучшим образом коррелирует с массой жировой ткани в организме. Нормальное значение ИМТ составляет 20–24,9; при индексе 25–29,9 имеет место ожирение I степени (увеличение массы тела более чем на 20%); при индексе 30–40 — ожирение II степени (избыток массы тела составляет 30–49%); при индексе более 40 — ожирение III степени (избыток массы тела 50–99%).

Индекс массы тела имеет соответствующую корреляцию с общим (процентным) содержанием жира в организме. Так, для женщин процент жировой ткани в организме вычис-

ляется по формуле $2,218 \times \text{ИМТ} - 10,13$, а для мужчин — $1,48 \times \text{ИМТ} - 7$.

Если для больных сахарным диабетом типа 1 требуется изокалорийная диета (около 35–40 ккал на 1 кг массы тела), необходимая для поддержания нормальной массы тела, то для больных сахарным диабетом типа 2 — субкалорийная диета из расчета 20–25 ккал на 1 кг массы тела (суточная калорийность пищи — 1600–1800 ккал). На такой диете больные должны терять массу тела около 300–400 г за неделю. Потеря массы тела более 1 кг за неделю нежелательна, так как при этом уже происходит катаболизм белков. В том случае, если больные диабетом типа 2 с ожирением на рассчитанной диете не снижают массу тела, необходимо пересмотреть как диету, так и лекарственную терапию. От степени снижения массы тела зависит эффективность сахароснижающей терапии. Во многих случаях благодаря только правильной диетотерапии и снижению массы тела удается достичь полной нормализации углеводного обмена без дополнительного назначения пероральных сахароснижающих препаратов. В США, по данным различных авторов, 30–40% больных диабетом типа 2 проводится только диетотерапия, и у них на протяжении нескольких лет поддерживается компенсация углеводного обмена.

Как указывалось выше, из набора пищевых продуктов для больных диабетом исключаются легкоусвояемые углеводы. Вместо сахарозы используются другие вещества, обладающие сладким вкусом.

Требования к сахарозаменителям или подсластителям таковы, что они не должны обладать калорийностью, иметь по крайней мере одинаковый по сравнению с сахарозой сладкий вкус, но лучше превосходить в этом сахарозу. Дополнительные требования — стабильность во внешней среде, дешевизна и отсутствие побочных эффектов. Применяемые в настоящее время подсластители подразделяются на 2 группы: а) содержащие калорийность, равную глюкозе, и б) не содержащие калорий.

К первой группе подсластителей относятся: фруктоза, которая в 2 раза слаще сахарозы (коэффициент сладости — 2); ксилит (по сладости равен фруктозе); сорбит, который по коэффициенту сладости в 3 раза уступает сахарозе.

Ко второй группе подсластителей относятся: сахарин — более чем в 350 раз слаще сахарозы; аспартам — в 200 раз слаще сахарозы; цикломат — в 30–50 раз слаще сахара; цикли, содержащие сахарин и цикломат, в 200 раз слаще сахара; ацесульфам калия (применяется в США) — в 200 раз слаще сахара.

В последние годы широкое распространение во многих странах мира (США, Китай, Япония и др.) и в нашей стране получило применение в качестве подсластителя листа стевии, который содержит стевиозид с коэффициентом сладости 300. Помимо стевиозида, в листе стевии содержатся другие соединения, обладающие иммуномодулирующим, гастротропным и антигипертензивным действием. Лист стевии применяется в виде чая (заварка) и экстракта.

Важным и необходимым компонентом диеты должны быть овощи (капуста, морковь, свекла, брюква, репа и др.), являющиеся источником витаминов, минеральных солей и клетчатки (волокон), которая необходима для нормальной функции кишечника, так как является основным компонентом формирования каловых масс.

К растительной клетчатке, или волокнам, относятся целлюлоза (неразветвленный полимер 1–4-D-глюкоза, содержащий до 3000–10 000 ед. глюкозы), гемицеллюлоза (произ-

водная ксилоза); пектины (полимеры 1–4-D-галактуронозой кислоты с молекулярной массой 60 000–90 000); лигнины (фенилпропановый полимер с мол.м. 1000–4500); смолы (полимеры уроновой кислоты), а также камедь, плантискс, отруби и др. Многочисленными исследованиями доказано, что при соблюдении диеты с большим содержанием волокон у больных сахарным диабетом снижаются гликемия и содержание холестерина в крови вследствие уменьшения абсорбции глюкозы и холестерина из желудочно-кишечного тракта. Целлюлоза, гемицеллюлоза и лигнины, содержащиеся в клетчатке, связывают воду, определенные катионы и замедляют поступление пищи из желудка в кишечник, создавая, таким образом, более длительное ощущение полноты в желудке (сытости); способствуют образованию гелей в желудочно-кишечном тракте с уменьшением отщепления молекул глюкозы из поступивших в кишечный тракт полисахаридов; изменяют время транзита пищи по кишечнику и предохраняют углеводы от действия пищеварительных ферментов, угнетая, таким образом, переваривание комплексных углеводов. Перечисленные вещества назначают больным, соблюдающим диету, дополнительно — в суточной дозе 20–25 г.

К растворимым волокнам относятся гуар, пектин и смолы, содержащиеся в бобах, которые также улучшают контроль углеводного обмена и снижают содержание холестерина в крови у больных сахарным диабетом (U. Smith et G. Holm, 1983).

Выше отмечалось, что около 24% суточной калорийности пищи приходится на жиры. В связи с большим риском развития атеросклероза у больных сахарным диабетом для предупреждения его развития необходимо предусмотреть, чтобы 40–50% общего количества жиров суточного рациона представляли жиры растительного происхождения. В последние годы установлено, что положительное влияние на жировой обмен оказывают w-3-жирные кислоты рыбьего жира, производные эйкозапентаеновой кислоты. При добавлении рыбьего жира в рацион больных с гипертриглицеридемией наблюдается достоверное снижение в плазме крови содержания липидов и аполипопротеинов, уменьшаются синтез триглицеридов и агрегация тромбоцитов. У больных сахарным диабетом типа 2 при применении полиненасыщенных w-3-жирных кислот повышается чувствительность к инсулину. Наряду с этим K. E. Friday et al. (1989) показали, что у больных сахарным диабетом типа 2 при приеме 8 г/сут w-3-жирных кислот в течение 8 недель достоверно снижается уровень холестерина ЛПОНП на 56% и триглицеридов — на 42%, но при этом повышается содержание глюкозы в сыворотке крови как натощак (на 22%), так и после приема пищи (на 35%) у больных, находящихся только на диетотерапии. Не было отмечено изменений в уровне холестерина ЛНП и ЛВП. Как считают H. Glauber et al. (1988), ухудшение состояния углеводного обмена у больных диабетом типа 2 под влиянием приема w-3-жирных кислот связано с повышением базального образования глюкозы печенью и со снижением секреции инсулина. При приеме в день 5,5 г w-3-жирных кислот в течение 4 нед. отмечалось повышение базального уровня глюкозы в крови при отсутствии изменений в концентрации общего холестерина, холестерина ЛНП или холестерина ЛВП. Проведенные изучения применения различных доз рыбьего жира, содержащего w-3-жирные кислоты, у больных сахарным диабетом типа 2 показали, что оптимальным является его применение не более 1–1,5 г в сутки.

Дозированная физическая нагрузка

Хорошо известно положительное влияние физической нагрузки на течение сахарного диабета. Физические упражнения для лечения диабета применялись в Индии за 600 лет до н.э. Однако в XVII и XVIII столетии в медицине господствовало мнение о том, что больным сахарным диабетом противопоказана физическая нагрузка, а в период ухудшения течения диабета (декомпенсация) рекомендовался постельный режим. Однако более 100 лет назад благодаря работам М. Bouchardt (1865) и А. Trousseau (1892) было пересмотрено отношение к физической нагрузке, и она была включена в терапевтический комплекс. Тем не менее положительное влияние физической активности на течение диабета изучено недостаточно. Поэтому эта проблема в последние годы привлекает внимание как научных работников, так и практических врачей. Положительное влияние физических упражнений обусловлено повышением толерантности к углеводам во время мышечной нагрузки, поскольку последняя осуществляется за счет энергии окисления жиров и углеводов (С. Г. Генес, 1973).

Физические упражнения активируют физиологические механизмы, оказывающие стимулирующее регуляторное влияние коры головного мозга на все системы организма. У здоровых людей физическая нагрузка вызывает повышение максимального поглощения кислорода, снижение содержания триглицеридов в сыворотке крови и уменьшение секреции инсулина в ответ на прием глюкозы при отсутствии изменений толерантности к ней. Многочисленными исследованиями также установлено, что у больных сахарным диабетом в процессе физической работы повышается связывание инсулина эритроцитами, увеличивается аффинность инсулиновых рецепторов моноцитов, улучшается метаболизм, снижаются гликемия, содержание кетоновых тел, уменьшается потребность в инсулине, что свидетельствует об уменьшении инсулинорезистентности.

При физической нагрузке увеличивается поглощение глюкозы работающей мышцей почти в 20 раз по сравнению с периодом относительного покоя. Для объяснения этого феномена есть несколько предположений. Так, М. S. Goldstein (1961) считал, что при сокращении мышцы в ней образуется фактор мышечной активности, стимулирующий поглощение глюкозы. В период физической нагрузки увеличивается поглощение инсулина мышцами предплечья, что, по мнению G. Dietze et M. Wicklmayer (1977), может быть следствием влияния брадикинина. Повышение поглощения инсулина и глюкозы работающей мышцей, как считал P. Felig (1973), обусловлено увеличением местного кровообращения или улучшением инсулинорецепторного взаимодействия. Некоторые исследователи высказывали предположение, что стимуляция поглощения глюкозы работающей мышцей связана с тканевой гипоксией. Однако M. Berger et al. (1975) установили, что степень повышения поглощения глюкозы такой мышцей не зависит от выраженности гипоксии. Кроме того, имеются убедительные данные, что работающая мышца поглощает глюкозу и при отсутствии инсулина. Тем не менее большинство исследователей разделяют точку зрения, согласно которой основная роль в поглощении глюкозы работающей мышцей принадлежит инсулину, но эффективность последнего зависит от гликогенолиза и скорости окисления жирных кислот в мышце. Катехоламины регулируют оба процесса, причем небольшое повышение их уровня улучшает процессы поглощения глюкозы мышцами, тогда как выброс катехоламинов в боль-

шом количестве угнетает эти процессы. При блокаде действия катехоламинов с помощью индерала (бета-блокатор) в работающей мышце собаки уменьшаются гликогенолиз и кругооборот СЖК, что приводит к повышению утилизации глюкозы мышцами (B. Issekutz, 1978).

Под влиянием физической нагрузки повышается связывание инсулина рецепторами эритроцитов, а тренированным лицам требуется меньше инсулина для нормализации содержания глюкозы в крови. Отмечается положительное влияние физической нагрузки на сердечно-сосудистую систему, обменные процессы с повышением толерантности к глюкозе. Ответ на физическую нагрузку больных диабетом во многом определяется степенью компенсации диабета и величиной физической нагрузки.

У здоровых людей в период умеренной физической нагрузки наблюдается отрицательная обратная связь между регуляцией образования глюкозы печенью и содержанием глюкозы в крови. Как показали исследования А. В. Jenkins et al. (1988), у больных сахарным диабетом типа 2 эти взаимоотношения нарушены. Утилизация глюкозы у больных диабетом типа 2 в период физической нагрузки была снижена, но достоверно не отличалась от данных, полученных в контрольной группе, тогда как образование глюкозы печенью у больных диабетом типа 2 значительно снижено. Выявленные изменения возникают вследствие нарушения глюкорегуляторного внепанкреатического механизма.

Изменения обмена веществ и секреция гормонов, участвующих в поддержании энергетического гомеостаза в организме, различны при кратковременной и длительной физической нагрузке. В первые 5-10 минут от начала физической нагрузки в качестве источника энергии используется гликоген мышц, но запасы энергии в виде гликогена незначительны по сравнению с жировой тканью. В том случае имеется необходимость продления физической работы, организм переходит на энергообеспечение за счет жировой ткани, что сопровождается повышением уровня НЭЖК в крови. При этом повышается активность липопротеиновой липазы в мышцах, повышается концентрация длинноцепочечного ацетил-СоА (ингибирующего активность пируватдегидрогеназы), приводя к снижению окисления глюкозы, а также снижается активность малонил-СоА, который способствует повышению окисления жирных кислот. Наряду со снижением утилизации глюкозы развиваются выраженные инсулинорезистентность и повышение активности гликогенсинтазы, что способствует восстановлению запасов гликогена в мышцах, который был почти полностью израсходован в первый этап физической нагрузки.

В период первого часа работы уровень глюкозы в крови, несмотря на ее повышенную утилизацию на периферии, остается почти на одном уровне за счет повышения скорости образования глюкозы печенью процессом гликогенолиза (около 75% глюкозы) и неоглюкогенезом (около 25%). Если физическая нагрузка продолжается, то уже к концу 1-го часа и в последующие часы содержание глюкозы в крови снижается. У практически здоровых людей через 2-3 часа интенсивной работы и при условии отсутствия приема пищи развивается гипогликемия. Показано, что если до начала физических упражнений испытуемые принимали достаточное количество углеводов (глюкоза, фруктоза), которые вызывали гиперинсулинемию, то на фоне физической нагрузки гипогликемия развивалась уже через 30 минут от начала физической работы (V. A. Koivisto et al., 1981).

При коротком воздействии физической нагрузки наблюдается умеренное повышение содержания инсулина, глюкозагона, катехоламинов, гормона роста в сыворотке крови и повышение активации ренин-ангиотензиновой системы. Длительная физическая нагрузка (более 1-2 часов) сопровождается снижением уровня инсулина, тестостерона в сыворотке крови при умеренном увеличении концентрации глюкозагона, катехоламинов, кортизола, пролактина, ТТГ при значительном увеличении уровня СТГ.

Повышение поглощения глюкозы мышцами в период физической нагрузки обеспечивается инсулином, но, как показали исследования последних лет, этот эффект связан с повышением активности глюкозных транспортеров и, в частности, GLUT-4, которые под влиянием инсулина транслоцируются из внутриклеточного пула на клеточную мембрану.

Интересные в этом плане данные были представлены на 59-й ежегодной конференции Американской ассоциации диабетологов (Т. Кургианова et al., 1999). Известно, что инсулин и физическая нагрузка вызывают транслокацию глюкозных транспортеров в скелетных мышцах. Инсулин одновременно со стимуляцией GLUT-4, что сопровождается их фосфорилированием, оказывает подобное влияние на неидентифицированный 28kDa-белок, выявляемый в пузырьках адипоцитов, содержащих GLUT-4. Инсулин и физические упражнения в мышцах крыс вызывали увеличение GLUT-4 в клеточной мембране при уменьшении их количества во внутриклеточной микросомальной фракции. Инсулин дополнительно достоверно повышал активность протеинкиназы, комплексирующейся с пузырьками GLUT-4. Если инсулин повышал фосфорилирование GLUT-4 и неидентифицированного белка p28, то физические упражнения не сопровождалось повышением фосфорилирования указанных белков. Эти данные указывают, что механизмы повышения утилизации глюкозы в мышцах, наблюдаемые при стимуляции инсулином или проведении физических упражнений, различны.

L. S. Verity et al. H. Ismail (1989) изучали влияние 4-месячной программы физической нагрузки на сердечно-сосудистую систему у женщин 59 лет, страдающих сахарным диабетом типа 2. Контрольную группу составили больные, соблюдавшие обычный режим. Несмотря на то что масса тела у пациенток в обеих группах оставалась прежней, у женщин первой группы увеличилось абсолютное и максимальное поглощение кислорода тканями. Содержание общего холестерина в сыворотке крови у них уменьшилось на 13%, а в контрольной группе — на 11%; снижение содержания холестерина ЛВП на 15% наблюдалось только в контрольной группе. Таким образом, физическая нагрузка играет важную роль в поддержании холестерина ЛВП и снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Как показали исследования J. T. Devlin et al. (1987), у больных сахарным диабетом типа 2 достоверно увеличивается периферическая чувствительность к инсулину через 12-16 часов после физической нагрузки. Повышение периферической утилизации глюкозы при этом является следствием повышения отложения неокисляемой глюкозы, т.е. увеличения запасов гликогена. Снижение концентрации глюкозы натошак после физической нагрузки происходит в результате уменьшения образования эндогенной глюкозы.

У больных сахарным диабетом типа 2 по сравнению со здоровыми лицами уменьшен фибринолитический ответ на физическую нагрузку (S. Schneider et al., 1988), снижена фи-

бринолитическая активность крови (1,26 против 2,2 в контроле), а фибриноген плазмы (329 против 226 мг на 100 мл) и протромбиновое время (4,9 с против 2,9 с) выше по сравнению с группой здоровых лиц. Активирование фибринолиза под влиянием физической нагрузки отмечалось в обеих группах, но было менее выражено у больных диабетом типа 2. Антиатерогенное влияние физической нагрузки необходимо использовать в качестве лечебной процедуры, хотя механизм таких влияний пока не ясен.

Утренняя физическая нагрузка у больных сахарным диабетом в фазе декомпенсации приводит к нарастанию гипергликемии за счет преобладания функциональной активности контринсулиновых гормонов (В.Я. Яковлев и др., 1987), поэтому послеобеденные часы (после 16 часов) являются оптимальным временем для проведения занятий лечебной физкультурой.

Нами (Н. И. Ивануцк и др., 1989) разработаны рациональные двигательные режимы и критерии эффективности физической реабилитации у больных диабетом в зависимости от степени тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии и уровня физической работоспособности. Обследованы 123 больных сахарным диабетом (81 мужчина и 42 женщины; возраст в среднем 49,3 года); 17,8% больных диабетом типа 1 и 82,2% — диабетом типа 2. Поздние осложнения сахарного диабета (ретинопатия, нейропатия, нефропатия) отмечались у 74%, повышенная масса тела — у 54,5%. Индекс Брока составил, в среднем, 37,2%. По степени тяжести заболевания больные были разделены на три группы: первая — больные диабетом легкой степени тяжести (29 мужчин, 6 женщин; средний возраст 49,2 года); вторая группа — больные диабетом средней тяжести (47 мужчин и 27 женщин; средний возраст 49,3 года); третья группа — больные со среднетяжелым течением диабета (5 мужчин, 6 женщин; средний возраст 49,4 года). Контрольные группы составили 9 практически здоровых лиц и 10 человек, страдающих ожирением.

Всем больным проводилась комплексная терапия, включавшая диетотерапию, лечение сахароснижающими препаратами, методы физической реабилитации: ЛФК в зале и бассейне, занятия на тренажерах (велозоргометр, тредмил), подвижные игры (настольный теннис, малый баскетбол, волейбол), лечебная дозированная ходьба, занятия на лыжах; трудотерапия и физиотерапевтическое лечение (бальнеотерапия, электропроцедуры по показаниям).

У больных сахарным диабетом выявлено значительное снижение толерантности к физической нагрузке; общий объем выполненной работы составлял 408,6 кДж (у здоровых лиц — 739,7 кДж), мощность пороговой нагрузки — 83,5 Вт (у здоровых — 115,4 Вт). Отмечена зависимость снижения физической работоспособности от тяжести сахарного диабета.

При проведении велоэргометрии отмечено снижение гликемии, а после курса лечения — увеличение физической работоспособности во всех группах. Отмечено достоверное увеличение объема выполненной работы и величины пороговой нагрузки в первой и второй группах больных. Улучшились показатели, являющиеся индексом работоспособности и состояния сердечно-сосудистой системы. Выявлено улучшение показателей гемодинамики у больных всех групп после лечения.

Отмечено отчетливое снижение физической работоспособности у больных диабетом с повышенной массой тела по сравнению с аналогичными показателями у больных

с нормальной массой тела. При этом зависимость от степени тяжести диабета сохранялась. Влияние повышенной массы тела на снижение физической работоспособности отчетливо выявлено при сравнении показателя, характеризующего отношение пороговой мощности к массе тела. Увеличение таких показателей, как объем выполненной работы и пороговая мощность нагрузки, после лечения у больных диабетом с повышенной массой тела в первой и второй группах оказалось выше, чем в группах пациентов с нормальной массой тела. Анализ изменений сердечного нагрузочного индекса (СНИ) и «цены пульса» выявил тенденцию к снижению экономичности кровообращения у больных диабетом при физической нагрузке, нарастающую в зависимости от увеличения степени тяжести заболевания и избыточной массы тела.

На основании проведенных исследований выявлена информативность ряда параметров — степени снижения гликемии, показателей физической работоспособности (мощность нагрузки, объем выполненной работы, СНИ, «цена пульса»), отношение пороговой нагрузки к массе тела), что позволяет рекомендовать их в качестве объективных критериев эффективности физической реабилитации. Эти параметры позволяют определить показания для ее проведения: 1) компенсированность процесса у больных с легким, средним, среднетяжелым течением сахарного диабета; 2) достаточность уровня физической работоспособности; 3) отсутствие выраженных и распространенных ангиопатий; 4) физиологическая реакция на проведение велоэргометрии; 5) отсутствие динамики гликемии во время велоэргометрии.

Все указанное позволило составить программу физической реабилитации больных сахарным диабетом, в которой представлены виды реабилитационных мероприятий, объем физической нагрузки в зависимости от тяжести сахарного диабета и сопутствующего ожирения, рекомендуемая тренирующая частота сердечных сокращений (75–85% от максимальной) при проведении велоэргометрии. Осложнений при выполнении указанной программы не было.

М.Н. Солун и др. (1990) отметили зависимость нарушения гемодинамического обеспечения дозированной физической нагрузки от уменьшения энергообеспечения. Низкие показатели толерантности к дозированной физической нагрузке, более выраженные нарушения центральной гемодинамики и обмена адениловых нуклеотидов наблюдались у больных, не занимающихся регулярно физическим трудом и физической культурой.

Для коррекции выявленных изменений авторы применяли терапию рибоксином (разовая доза 0,4 г, на курс лечения 25–36 г) или фосфаденом (разовая доза 0,5 г, на курс лечения 3–4 г) у 36 больных, что привело к достоверному повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению показателей энергообмена. Рибоксин участвует в синтезе адениловых нуклеотидов, улучшает микроциркуляцию и снижает тканевую гипоксию в связи с повышением в эритроцитах содержания 2,3-дифосфоглицерата, контролирующего диссоциацию оксигемоглобина на периферии. Фосфаден повышает интенсивность аэробного ресинтеза АТФ.

Лечебная физкультура является обязательным компонентом лечения больных сахарным диабетом. Объем физической нагрузки должен быть определен с учетом возраста больного, состояния сердечно-сосудистой системы и компенсации углеводного обмена. Рекомендуются такие виды спорта, как ходьба, бег, лыжи, коньки и т.п., позволяю-

щие регулировать степень физической нагрузки в зависимости от состояния функции сердца и других внутренних органов, тяжести диабета. Участие в соревнованиях противопоказано, т. к. не только большая физическая, но и сопутствующая им психическая нагрузка приводит к повышению концентрации контринсулиновых стрессовых гормонов, способствующих развитию декомпенсации диабета и кетоацидоза. Больным молодого возраста показано заниматься различными видами спорта, тогда как лицам пожилого и престарелого возраста рекомендуются прогулки, работа в саду или огороде.

Лечебная физкультура и трудотерапия улучшают физическое и психическое состояние, оказывают положительное влияние на содержание глюкозы, липидов, холестерина и липопротеидов в сыворотке крови. При этом повышается холестерин ЛПВП и снижается холестерин ЛПОНП. Это происходит за счет повышения активности липопротеиновой липазы, которая ускоряет конверсию ЛПОНП в ЛПВП. Уровень общего холестерина практически не изменяется, а содержание триглицеридов в сыворотке крови под влиянием физических упражнений имеет тенденцию к снижению. У нетренированных лиц под влиянием физических нагрузок в течение 4–6 недель достоверно повышается максимальное использование кислорода при увеличении мышечного кровотока, снижается инсулинорезистентность в мышцах и печени за счет увеличения количества ГЛЮТ-4 и повышения активности гликогенсинтетазы. В противоположность улучшению чувствительности к инсулину в скелетных мышцах, в мышце сердца, наоборот, отмечается снижение утилизации глюкозы (P. Nuutila et al., 1994).

Интенсивность снижения содержания глюкозы в крови определяется двумя факторами: повышением поглощения глюкозы из крови работающей мышцей и ускорением всасывания инсулина из места его введения (обычно конечности) благодаря усилению кровообращения при повышенной физической активности. Эти два момента могут приводить к развитию гипогликемической комы, поэтому в день занятия физкультурой инъекцию инсулина необходимо сделать в область живота, а непосредственно перед физической нагрузкой принять дополнительно небольшое количество углеводов. Обычно следует принять 20 г углеводов до занятий физкультурой и через каждые 60 минут — в последующем, если занятия продолжаются. Если занятия физкультурой требуют больших физических затрат или большой продолжительности по времени, то прием углеводов осуществляется по 40 г каждый час, а доза инсулина в таком случае должна быть снижена.

В том случае, когда в качестве инсулина короткого действия применяется хумалог, начало и пик действия которого наступают раньше по сравнению с растворимыми инсулинами, необходимо в соответствии с этими особенностями проводить определенные коррекции. Если после инъекции хумалога занятия физкультурой проводятся через 40–60 минут, то гипогликемическое действие препарата будет значительно сильнее. Если же занятия проводятся позже — гипогликемическое действие хумалога будет менее выраженным.

Физическая нагрузка у больного с недостаточно компенсированным диабетом может привести к гипергликемии и появлению умеренного кетоацидоза, что сопровождается повышением содержания ацетона в моче, поэтому занятия физкультурой следует проводить лишь после достижения компенсации заболевания.

Следует иметь в виду, что длительные занятия физкультурой (в течение нескольких часов) могут вызвать гипогликемию спустя несколько часов или даже на следующий день (J. A. Tuominen et al., 1995), что связано с увеличением поглощения глюкозы мышцами (повышенная экспрессия глюкозных транспортеров в мышце, обусловленная физической нагрузкой), также с почти полным исчезновением запасов гликогена в мышцах. Кроме того, длительная физическая нагрузка сопровождается увеличением содержания НЭЖК в крови и их повышенным окислением, что снижает чувствительность тканей к инсулину и способствует развитию гипогликемии.

Велоэргометрия позволяет достоверно оценить состояние сердечно-сосудистой системы, что очень важно для назначения дозированной физической нагрузки. Физические упражнения, объем которых устанавливается индивидуально для каждого больного, должны применяться на всем протяжении заболевания. Занятия физкультурой способствуют сохранению здоровья больных и предупреждают развитие поздних осложнений сахарного диабета. Проспективное исследование по изучению влияния физических нагрузок на состояние здоровья 548 больных диабетом типа 1 в течение 7 лет показало, что имеются обратные взаимоотношения между степенью физической активности и частотой сосудистых осложнений и летальностью от диабета (C. S. Moy et al., 1993).

Ежедневные физические упражнения должны быть составной частью комплексной терапии сахарного диабета, они положительно влияют на течение диабета и способствуют поддержанию его стойкой компенсации при заметном снижении потребности в инсулине. Регулярные тренировки нормализуют липидный обмен, улучшают микроциркуляцию, активируют фибринолиз, нормализуют повышенную секрецию катехоламинов в ответ на стрессовую ситуацию, что в конечном итоге предотвращает развитие сосудистых осложнений (ангиопатии). У больных диабетом, регулярно занимающихся физкультурой, отмечены стабилизация и даже регресс сосудистых осложнений сахарного диабета.

Таким образом, дозированная физическая нагрузка способствует снижению уровней глюкозы в сыворотке крови как в период, так и после нагрузки. При этом отмечается уменьшение базального и постпрандиального уровня инсулина в сыворотке крови, что свидетельствует о повышении чувствительности к инсулину. Исследования показали, что на фоне систематических физических нагрузок наблюдаются достоверное снижение содержания гликозилированного гемоглобина в крови, улучшение профиля липидов сыворотки крови с умеренным снижением холестерина ЛПНП и повышением холестерина ЛПВП. Систематические занятия физкультурой сопровождаются снижением и нормализацией артериального давления, повышением расхода энергии, что способствует снижению массы тела, повышению потери жировой ткани, и даже на фоне одной и той же массы тела происходит уменьшение количества жировой ткани в организме и увеличение «тощей» массы организма, т.е. количества мышечной ткани. При этом четко отмечаются улучшение функции сердечно-сосудистой системы, увеличение силы и подвижности, улучшение самочувствия и повышение качества жизни.

Обучение больных и принципы самоконтроля

Выше отмечалось, что эффективность лечения сахарного диабета зависит от совместных усилий врача и больно-

го, направленных на достижение компенсации сахарного диабета. Высококвалифицированный и эрудированный врач-эндокринолог или диабетолог окажется несостоятельным, если его рекомендации и назначения не будут выполняться больными, т.к. большую часть жизни больной находится один на один со своей болезнью. В этой связи обучение больных (школа больного диабетом) является обязательным компонентом проводимого лечения. Многолетние исследования показывают, что только обучение больного и выполнение им всех рекомендаций, которые он получил в период обучения в школе больного диабетом, приводят к снижению уровня гликозилированного гемоглобина в крови на 0,9-1,5%.

Обучение больного можно разделить на два этапа. На первом этапе больной должен получить знания и иметь четкое представление об ежедневном режиме и проведении различных манипуляций, необходимых для стабильного течения сахарного диабета (выполнение рекомендаций врача по диете, умение качественно самостоятельно проводить определение содержания глюкозы в крови и в моче, усвоение основных знаний и представлений о сущности сахарного диабета). Больной должен знать, что диета сама по себе уже является лечением, направленным на нормализацию углеводного обмена. Больной должен свободно рассчитывать количество хлебных единиц в продуктах питания, принимаемых в конкретное время (завтрак, обед или ужин), и в зависимости от этого адекватно рассчитывать дозу вводимого инсулина. Его необходимо обучить технике расчета требуемой дозы инсулина и манипуляциям, проводимым при выполнении инъекций, а также проинформировать о показаниях для изменения дозы вводимого инсулина. Кроме того, больной должен обладать определенным запасом знаний о том, как предупредить, во время распознать и лечить гипогликемию.

На втором этапе обучения больной должен получить необходимые знания как о самом диабете, так и о его качественном лечении и о поздних сосудистых осложнениях диабета. Необходимо довести до сознания больного, что судьба больного, состояние здоровья, сохранение трудоспособности на протяжении длительного времени зависят от степени компенсации сахарного диабета, т.е. от самого больного и его умения на практике использовать знания, приобретенные в период обучения в школе больного диабетом. Необходимо обучить больного методам ухода за стопами и комплексу упражнений лечебной физкультуры. И на этом этапе необходимо обращать особое внимание на соблюдение диеты, неоднократно подчеркивать, что диета, эффективная физкультура, дозированная физическая нагрузка, полное прекращение курения, сокращение до минимума или лучше отказ от приема алкоголя, строгий контроль за уровнем гликемии, глюкозурии и содержанием гликогемоглобина в крови — залог успеха в предупреждении развития сосудистых осложнений и поражений нервной системы.

Наряду с выполнением перечисленных мероприятий необходимо соблюдение режима сна и отдыха: вставать и ложиться в одно и то же время, спать не менее 8 часов. Полезны воздушные ванны, водные процедуры и умеренное облучение солнцем.

К сожалению, некоторые врачи до сих пор считают, что содержание глюкозы в крови натощак в пределах 10-11,1 ммоль/л вполне допустимо, и они не предпринимают никаких дополнительных мер для более тщательного и стро-

гого контроля сахарного диабета, т. е. не стремятся к достижению нормогликемии и отсутствию глюкозурии. В некоторых случаях больным внушается мысль о том, что их «нормальное значение гликемии натощак» составляет около 10 ммоль/л. И еще одно замечание, которое необходимо сделать о тех рекомендациях, которые часто получает больной как от врача-эндокринолога, так и от другого больного, также страдающего диабетом. Речь идет о допустимости минимального содержания глюкозы в крови. Действительно, и для здорового человека нижняя граница нормального уровня глюкозы в крови составляет 3,3 ммоль/л. Исходя из этого трактуется, что состояние гипогликемии сопровождается снижением концентрации глюкозы в крови ниже нормальных значений. Поэтому перед больным сахарным диабетом ставится задача поддержания гликемии в пределах указанных нормальных значений содержания глюкозы в крови. Это неправильно. Доказано, что снижение уровня глюкозы в крови ниже 4 ммоль/л вызывает секрецию контринсулиновых гормонов и соответственно «рекошетную» гипергликемию, что усугубляет декомпенсацию диабета. Поэтому больные диабетом должны знать, что снижение содержания глюкозы в крови ниже 4 ммоль/л крайне нежелательно.

Длительное достижение компенсации сахарного диабета возможно при условии постоянного соблюдения диеты и остальных требований современной терапии сахарного диабета. Калорийность пищи должна быть достаточной (но не избыточной) для компенсации потерь энергии в процессе выполняемой работы и для поддержания жизнедеятельности организма (основной обмен). Избыток массы тела нежелателен при любом типе диабета.

Любая стрессовая ситуация — инфекция, физическое или психическое перенапряжение — приводит к декомпенсации сахарного диабета, что проявляется глюкозурией и ацетонурией. Контроль за этими показателями позволит своевременно скорректировать инсулинотерапию и другие виды сахароснижающей терапии, а если эти действия не приведут к успеху, то следует решать вопрос о госпитализации.

Для контроля компенсации сахарного диабета в последние годы разработаны многочисленные экспресс-методы определения содержания глюкозы в крови. Для этих целей можно использовать тест-полоски для визуального определения: глюкохром Д, Наемо-Glucotest 20-800 и др.; или глюкометры Глюкохром М, Сателлит, Glucotrend, One Touch (Basic II, Profile) и др. Следует отметить, что первый отечественный глюкометр «Сателлит» (фирма «Элта») отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к аппаратам подобного типа, а по чувствительности, точности и воспроизводимости результатов исследования соответствует лучшим аппаратам зарубежного производства. Для определения содержания гликогемоглобина в крови отечественная фирма «Фосфосорб» уже в течение 2 лет производит наборы, которые с успехом применяются в различных регионах России, Москве, Санкт-Петербурге и др. городах.

Для обучения больных сахарным диабетом типа 1 и 2 в нашей стране, так же как и за рубежом, применяются структурированные программы, подтвердившие высокую эффективность обучения при их использовании.

Инсулинотерапия

В зависимости от характера течения диабета инсулинотерапия показана примерно в 30-35% случаев. Это больные сахарным диабетом типа 1, которые составляют до 15-20% от всей группы больных диабетом, а также больные

сахарным диабетом типа 2 инсулинопотребного подтипа, на долю которых приходится 15-25% больных от всей группы больных диабетом типа 2. Некоторые больные при хорошо компенсированном течении диабета другими методами лечения при определенных обстоятельствах (см. ниже) должны быть временно переведены на инсулинотерапию.

Цели инсулинотерапии: 1) нормализовать обмен глюкозы (идеально — нормализовать содержание глюкозы в крови натощак, не допускать после приема пищи его избыточного повышения, гипергликемии, глюкозурии и гипогликемии; удовлетворительно — добиваться ликвидации клинических симптомов диабета, кетоза, избыточной гипергликемии, резко выраженной, часто возникающей или недиагностируемой гипогликемии); 2) оптимизировать диету и поддерживать нормальную массу тела больного; 3) нормализовать жировой обмен (по показателям НЭЖК, холестерина, триглицеридов, бета-оксимасляной кислоты в сыворотке крови); 4) повысить качество жизни и добиться нормального и свободного образа жизни больного; 5) проводить профилактику развития или свести до минимума сосудистые и неврологические осложнения диабета.

Общими показаниями к назначению инсулина больным диабетом являются: 1) сахарный диабет типа 1; 2) кетоацидоз, диабетическая кома; 3) значительное похудание; 4) возникновение интеркуррентных заболеваний; 5) оперативное вмешательство; 6) беременность и лактация; 7) отсутствие эффекта от применения других методов лечения.

Расчет разовых и суточных доз инсулина производят с учетом уровня гликемии и глюкозурии. При прочих равных условиях особую осторожность следует соблюдать при определении доз инсулина в случаях поражения почек, так как низкие цифры глюкозурии при этом не всегда точно отражают истинный уровень гликемии. Кроме того, почки являются местом деградации (разрушения) инсулина, поэтому при нарушении их функции снижается потребность в инсулине, что подлежит обязательной коррекции. В противном случае у больного, казалось бы на обычных для него дозах инсулина, может развиваться выраженная, опасная для жизни, гипогликемия.

Чувствительность больных к экзогенному инсулину различна. Так, 1 ЕД подкожно введенного инсулина способствует усвоению от 2 до 5 г глюкозы. При сильном исхудании первоначальную суточную дозу инсулина рекомендуется исчислять из расчета наибольшей чувствительности к нему организма и только при недостаточном гипогликемическом эффекте постепенно увеличивать его дозу до достижения аглюкозурии и нормогликемии. Так, при суточной глюкозурии, например в 100 г, рекомендуется вводить в сутки около 20 ЕД инсулина. Рассчитанная таким образом суточная доза в зависимости от ее величины распределяется на два или три введения с тем, чтобы соотношения между ними были примерно 2:3:1-1,5. В дальнейшем разовая и суточная дозы корректируются по результатам повторных исследований содержания глюкозы в крови и моче в течение дня. Кровь берут обычно перед каждым введением инсулина и приемом пищи (для расчета более точной дозы инсулина гликемию целесообразно определять и через 1-1,5 часа после приема пищи), а мочу собирают, по меньшей мере, в три порции: две дневные (с 8.00 до 14.00 и с 14.00 до 20.00) и одна ночная (с 20.00 до 8.00 следующего дня).

При четырехкратном введении инсулина суточная доза его должна быть распределена следующим образом: перед завтраком необходимо ввести 35%, перед обедом — 25%, пе-

ред ужином — 30% и перед сном (в 23.00) — 10%, т. е. в соотношении 3,5:2,5:3:1.

Первоначальные дозы инсулина можно ориентировочно определить по уровню глюкозы в крови. Так, П.Форш рекомендует при гликемии свыше 8,33 ммоль/л (150 мг/100 мл) на каждые последующие 0,22 ммоль/л (5 мг/100 мл) вводить 1 ЕД простого инсулина каждые 6-8 ч.

Большим с вновь выявленным сахарным диабетом типа 1 назначают инсулин в дозе 0,5 ЕД на 1 кг массы тела в сутки; в период ремиссии (так называемого «медового месяца») — 0,4 ЕД/кг, а большим с неудовлетворительной компенсацией диабета — до 0,7-0,8 ЕД/кг в сутки. Как правило, суточная доза инсулина более 1 ЕД/кг в сутки свидетельствует о периодах инсулина, за исключением III триместра беременности и пубертата, когда для поддержания углеводного обмена требуются повышенные количества инсулина.

Ввиду плохого всасывания и частичного разрушения инсулина в месте инъекции не следует вводить за один раз больше 30 ЕД. Обычно простой инсулин вводят подкожно, предварительно хорошо массируя место инъекции для лучшего всасывания. Принимать пищу нужно не позже чем через 30 мин после введения инсулина. При применении аналога инсулина — Хумалог или Аспарта — прием пищи можно совмещать с инъекцией или с разницей во времени не более 15 минут. Рекомендуется ежедневно чередовать места введения инсулина.

При переходе с инъекций препаратов инсулина короткого действия (инсулин-регуляр) на препараты инсулина пролонгированного действия суточная потребность в инсулине покрывается на 1/3-1/4 инсулином короткого действия и на 2/3-3/4 — препаратами пролонгированного действия (лента, протофан, базаль и др.). Суточную дозу инсулина необходимо распределить так, чтобы 2/3 дозы составлял инсулин, действие которого приходится на дневные часы, а 1/3 — инсулин, действие которого приходится на ночные часы. Поэтому при переходе с простого инсулина на лечение с применением инсулина короткого и средней продолжительности действия суточная доза инсулина пролонгированного действия всегда должна быть меньше примерно на 1/3 или 1/4 по отношению к простому инсулину.

Гипогликемический эффект инсулинов пролонгированного действия гораздо дольше, чем препаратов инсулина короткого действия, благодаря медленному поступлению из места инъекции в межклеточную жидкость и центральное кровообращение. Замедление скорости всасывания инсулина в препаратах типа лента (инсулин цинк суспензия смешанная) обусловлено наличием кристаллов инсулина различной величины. В качестве пролонгатора всасывания инсулина из места введения и действия препаратов типа НПХ (инсуман базаль, протофан) используется белок протамин, получаемый из молок лососевых рыб. В отличие от препаратов типа лент, препараты НПХ содержат инсулин и протамин в равном (изофанном) количестве. Инсулины НПХ можно смешивать в одном шприце в любых соотношениях с препаратами короткого действия без изменения фармакокинетики составляющих их частей.

Что же касается препаратов инсулина типа лента, то смешивать их в одном шприце с препаратами короткого действия нельзя. В случае смешения этих препаратов инсулин короткого действия будет взаимодействовать в шприце с кристаллами инсулина лент, переходя в аморфную или кри-

сталлическую форму и теряя при этом все биологические свойства инсулина короткого действия.

К препаратам длительного действия относятся Ультратард НМ (Ново-Нордиск), Хумулин ультралента (Эли-Лилли). Начало действия препарата через 4-5 часов после введения; максимум действия — через 8-14 ч и продолжительность действия — 24-36 ч.

Среди многочисленных схем введения препаратов инсулина, предложенных в различные годы, в настоящее время рекомендуются следующие: 1) утром перед завтраком — инсулин короткого действия (Актрапид НМ, или Инсуман рапид, или Хумулин регуляр) + инсулин средней продолжительности действия (Протафан НМ, или Инсуман-базаль, или Хумулин лента); перед ужином — инсулин короткого действия и в 22 или 23 часа (на ночь) — инсулин средней продолжительности действия; 2) инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином, а на ночь (в 23 часа) — Ультратард НМ или Н-ультралента; 3) инсулин длительного действия Ультратард НМ или Хумулин ультралента утром, а инсулин короткого действия — перед завтраком, обедом и ужином. Как видно, 2-я и 3-я схемы отличаются лишь временем введения инсулина длительного действия. По нашим данным, предпочтительнее инсулин длительного действия использовать на ночь.

Следует указать, что 2-я и 3-я схемы введения инсулина часто дополняются в случае необходимости 1-2 инъекциями инсулина короткого действия перед вторым завтраком и полдником. Такой режим многократных инъекций инсулина, как и введение инсулина с помощью микронасосов или дозаторов инсулина, принято называть интенсивной инсулиновой терапией. Практика показывает, что интенсивная инсулиновая терапия позволяет достичь длительной компенсации диабета на протяжении длительного времени, что является непременным условием профилактики поздних сосудистых осложнений диабета.

В этой связи огромное значение для практики инсулино-терапии и лечения больных диабетом имело так называемое исследование «DCCT» (The Diabetes Control and Complications Trial) или Исследование по изучению контроля сахарного диабета и частоты его осложнений, которое проводилось в течение почти 10 лет под эгидой Американской Диабетической Ассоциации и было опубликовано в 1993 г. (DCCT Research Group, 1993). В исследовании были включены 1441 больной, из которых 1422 (98%) успешно закончили весь почти 10-летний цикл интенсивной инсулиновой терапии и тщательное обследование на протяжении этого времени. Интенсивная инсулиновая терапия достигалась с помощью применения многократных инъекций инсулина или применения инсулиновых дозаторов. Обследованные больные были разделены на две группы: получающие обычную инсулиновую терапию (двукратное введение препаратов инсулина короткого и средней продолжительности действия) и интенсивную инсулиновую терапию. Среднесуточное содержание глюкозы в крови в группе больных, находящихся на обычной (традиционной) инсулиновой терапии, составило $12,8 \pm 3,1$ ммоль/л, а у больных на интенсивной инсулиновой терапии — $8,6 \pm 1,7$ ммоль/л. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) был 9% и 7% соответственно. У 44% больных, находящихся на интенсивной инсулиновой терапии, удалось достичь нормального (4-6%) содержания гликозилированного гемоглобина в крови. Хотя не у всех больных удалось нормализовать содержание глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, час-

тота поздних осложнений в этих двух группах была разительной. Так, риск развития ретинопатии (первичная профилактика ретинопатии) у больных на интенсивной инсулиновой терапии снизился и составил около 76%; риск прогрессирования ретинопатии (вторичная профилактика ретинопатии) снизился на 54%; микроальбуминурии (больше или 40 мг/сут) — на 39%; альбуминурии (больше 300 мг/сут) — на 54% и клинической нейропатии — на 60%. Следует подчеркнуть, что контроль компенсации углеводного обмена проводился ежедневным (4–6 раз в день) мониторингом гликемии крови и ежемесячными определениями уровня гликозилированного гемоглобина.

Таким образом, указанное исследование показало, что в настоящее время, когда еще полностью не расшифрован патогенез сосудистых осложнений диабета, основным профилактическим мероприятием для предупреждения сосудистых осложнений в распоряжении диабетологов является достаточно надежное и сравнительно простое средство, а именно: достижение стойкой компенсации диабета на протяжении длительного времени.

Компенсация сахарного диабета в течение суток, как показали многочисленные исследования, зависит от уровня базальной гликемии или гликемии натощак, которая должна соответствовать критериям компенсации диабета (см. выше). Непомерно высокая гипергликемия натощак связана со следующими причинами: 1) недостаточной дозой инсулина короткого или пролонгированного действия, применяемого на ночь; 2) наличием так называемого «феномена рассвета» или «феномена зари», т.е. повышением утренней гипергликемии в 6–9 часов утра; 3) наличием «эффекта Сомоджи», или синдрома хронической передозировки инсулина, что объясняется передозировкой инсулина «ночного действия», приводящего к гипогликемии в 2–3 ч ночи. Компенсаторной реакцией на гипогликемию является значительная секреция контринсулиновых гормонов, приводящих к гипергликемии.

В первом случае для ликвидации утренней гипергликемии необходимо увеличить дозу инсулина короткого действия, изменить время его введения или увеличить дозу препаратов инсулина пролонгированного действия, биологический эффект которых приходится на часы посталиментарной (постабсорбционной) гипергликемии, связанной с приемом пищи во время ужина.

Более подробно следует остановиться на «феномене зари», который встречается в той или иной степени почти у 75% больных диабетом, а также у здоровых лиц. Т. Decker et V. Logur (1976) впервые отметили, что у больных сахарным диабетом при постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью дозатора содержание глюкозы в крови повышается в утренние часы. Несколько лет спустя М. I. Schmidt et al. (1979) доказали, что наибольшее повышение содержания глюкозы в крови приходится на 6–9 ч утра. С помощью аппарата искусственной поджелудочной железы («биостатор») было установлено, что потребность в инсулине в период с 6 до 9 ч утра выше, чем с 24 до 6 ч. Термин «феномен зари или рассвета» для характеристики состояния гипергликемии был предложен М. I. Schmidt et al. (1981).

Е. Froesch et D. Zimmerman (1986), сообщая о 2-летнем опыте использования программируемой инсулиновой помпы (насоса) фирмы «Дизетроник», установили, что наибольшая базальная скорость введения инсулина должна быть с 5 до 6 ч утра и составлять 1,8 ЕД/ч (для предупреждения «феномена зари»), а наименьшая — с 24 до 1 ч ночи (0,8 ЕД/ч),

что позволяет избежать развития гипергликемических и гипогликемических состояний, т.е. поддерживать строгую компенсацию углеводного обмена на протяжении суток.

Развитие «феномена зари» объясняется повышением секреции контринсулиновых гормонов, к которым, как известно, относятся кортизол, гормон роста и глюкагон. Однако назначение дексаметазона или метопирона (блокатор секреции АКТГ и кортизола) не уменьшало утреннюю гипергликемию. Это позволило утверждать, что не секреция кортизола, а какие-то другие причины ответственны за развитие гипергликемии. Р. J. Campbell et al. (1985) установили, что инфузия соматостатина, ингибирующего ночное повышение секреции гормона роста, а также совместное введение соматостатина и СТГ влияют на уменьшение резистентности к инсулину в этот период, подтверждая роль СТГ в патогенезе «феномена зари». Тем не менее в других исследованиях не подтверждалось участие гормона роста в развитии этого феномена (N. Mauras et al., 1986).

Выше отмечалось, что «феномен зари» наблюдается не только у больных сахарным диабетом, но и у практически здоровых лиц. Разница лишь в том, что у здоровых лиц при нормальной регуляции содержания гормона в крови в этот период его уровень не превышает верхнюю границу нормы. У больных сахарным диабетом нарушение процессов гомеостаза глюкозы, изменение секреции контринсулиновых гормонов, отсутствие адекватной секреции инсулина (у больных диабетом типа 2) и невозможность поддержания адекватного уровня инсулина в крови (у больных диабетом типа 1) приводят к более отчетливому проявлению «феномена зари», отрицательно влияющего на компенсацию углеводного обмена.

Изучая патогенез «феномена зари» у здоровых лиц, J. N. Clore et al. (1989) доказали, что у 19 добровольцев скорость образования глюкозы печенью значительно снижается. Изучение обмена глюкозы у 11 лиц с нормальным сном в течение ночи и у 6 обследованных, находящихся ночью в бодрствующем состоянии, позволило уточнить количественные характеристики продукции глюкозы печенью. Во время сна образование глюкозы печенью и ее выход в кровь снижаются почти на 30%, причем у лиц, спавших в течение всей ночи, образование глюкозы печенью в период с 4 до 6 ч утра составляет лишь 69% по сравнению с исходными данными (до наступления сна и до 24 ч). У лиц, находящихся в течение ночи в бодрствующем состоянии, скорость образования глюкозы печенью составляет 92%. Образование глюкозы печенью в период сна снижается закономерно, несмотря на уменьшение секреции инсулина и постоянные показатели концентрации глюкозы и глюкагона в плазме крови. Уменьшение образования глюкозы печенью сопровождается сохранением утилизации глюкозы и скорости липолиза, о чем свидетельствует снижение содержания свободных жирных кислот и глицерина в плазме. Авторы считают, что изменения метаболических процессов во время сна вызваны периферическими сигналами (возможно и центральными механизмами), модулирующими скорость образования глюкозы печенью.

По мнению W. G. Blackard et al. (1989), «феномен зари» обусловлен не повышением инсулинорезистентности, а увеличением секреции контринсулиновых гормонов. Во время сна значительно снижается скорость образования глюкозы печенью, а с наступлением утра скорость образования и выход глюкозы из печени возвращаются к исходному уровню. Повышенная потребность в инсулине перед завтраком

(по сравнению со вторым завтраком или обедом — «феномен пищи») является следствием недостаточности количества инсулина, оставшегося от секреции в ответ на предыдущий прием пищи. В этой связи правильнее, как указывают авторы, использовать термин не «феномен зари», а «феномен сна».

В 1959 г. М. Somogyi установил, что сравнительно часто гипергликемия у больных сахарным диабетом обусловлена не недостаточностью дозы инсулина, вводимого в вечернее время (перед ужином), а его передозировкой. При введении в этот период повышенных доз инсулина у больных в ночное время развивается явная или скрытая гипогликемия, которая является стимулятором секреции контринсулиновых гормонов (в основном глюкогона, кортизола и СТП), способствующих повышению образования посредством процесса глюконеогенеза и выходу в кровь глюкозы и повышению инсулинорезистентности. Такая «рикошетная» гипергликемия наблюдается между 5 и 9 ч утра («феномен Сомоджи») и неправильная интерпретация данного факта врачом приводит к развитию частого осложнения инсулинотерапии — синдрома хронической передозировки инсулина. Тактика врача при этом синдроме направлена на уменьшение дозы вводимого перед ужином инсулина или смещение времени введения инсулина средней продолжительности (введение инсулина вместо «перед ужином» сместить на 22 или 23 часа).

Необходимость достижения стойкой компенсации диабета поставила перед врачами ряд практических вопросов: возможно ли поддерживать стойкую компенсацию диабета другими методами, помимо режима многократных инъекций и носимых дозаторов инсулина? С целью решения этих вопросов были проведены исследования по установлению параметров действия различных препаратов инсулина. Дело в том, что используемые в течение многих десятилетий препараты инсулина были охарактеризованы при изучении их действия на животных. Современные методы, применяемые в клинической практике (биостатор и др.), позволяют получить данные о начале, пике и длительности препарата при применении их у человека. J. Woodworth et al. (1994), используя комбинацию фармакокинетических параметров, полученных по результатам содержания инсулина в крови при различной скорости инфузии глюкозы в период проведения так называемой «клэмп-процедуры», охарактеризовали два широко применяемых в клинической практике препарата инсулина: инсулин человека короткого действия и препарат инсулина человека средней продолжительности — НПХ, или изофан. Было показано, что начало действия инсулина короткого действия составляет 0,75 часа; пик действия через 2 часа, а длительность действия — 6 часов. Для препарата инсулина человека НПХ (изофан) эти параметры соответствуют следующим данным: начало действия — через 3 часа, пик действия — через 6-7 часов и длительность действия — 13 часов. Эти данные значительно отличаются от тех, которые были получены в исследованиях на животных и *in vitro*.

Также интересные данные были получены по фармакокинетике различных препаратов инсулина и, в частности, по скорости их абсорбции из места введения. Установлено, что скорость всасывания инсулина обратно пропорциональна толщине подкожно-жирового слоя (J. Vora et al., 1992). На скорость всасывания оказывают влияние многие факторы и даже температура кожи. Абсорбция инсулина короткого действия имеет прямую корреляционную зависимость от тем-

пературы кожи. Кроме того, было установлено, что абсорбция инсулина из подкожно-жирового депо зависит и от концентрации вводимого инсулина. Так уровень инсулина в сыворотке крови больных был выше при использовании препаратов инсулина с концентрацией инсулина 40 ЕД/мл, по сравнению с препаратами инсулина с концентрацией 100 ЕД/мл (G. Sindelka et al., 1994). Но при этом биологическая активность препаратов, определяемая по скорости снижения глюкозы в крови и угнетению секреции эндогенного С-пептида, была одинаковой. Известно, что скорость всасывания инсулина зависит от места его введения. Так, скорость всасывания инсулина будет различной при введении его в область живота, бедра, плеча. Однако А. Frid et al. (1993) показали, что скорость всасывания инсулина зависит и от более локальной области живота. Так, более быстрая абсорбция инсулина наблюдается в случае его введения в эпигастральную область, тогда как из области, расположенной ниже пупка, всасывание инсулина более замедленное.

Одновременно с этим проводилось исследование по созданию препаратов инсулина, применение которых способствовало, с одной стороны, стойкой компенсации диабета, а с другой стороны — уменьшению количества инъекций инсулина. Так были получены двухпиковые, смешанные или препараты инсулина комбинированного действия. Такие препараты представляют собой различную комбинацию инсулина короткого действия и инсулина средней продолжительности действия (НПХ, или изофана, протофана, или базаль инсулина). Фирма Эли Лилли инсулины комбинированного действия выпускает под названием «профили». В настоящее время в России зарегистрированы лишь Хумулин М2 (профиль №2), который содержит 20% инсулина короткого действия (инсулин нейтральный) и 80% изофана и Хумулин М3 (профиль №3), содержащий 30% инсулина короткого действия и 70% инсулина изофана.

Фирма Ново Нордиск также производит препараты инсулина человека комбинированного действия в пенфиллах: Микстард 10 НМ; Микстард 20 НМ; Актрафан НМ или Микстард 30; Микстард 40 НМ и Микстард 50 НМ, в которых указанной цифрой обозначается процентное содержание инсулина человека короткого действия.

Фирма Авентис (бывшая Хехст) производит препараты инсулина комбинированного действия под названием Инсуман комб 15/85, 25/75, 50/50 (инсуман комб 50/50 содержит 50% инсулина короткого действия и 50% инсулина изофана или базаль); инсуман 25/75 — 25% инсулина короткого действия и 75% инсулина базаль и инсуман 15/85 — 15% инсулина короткого действия и 85% инсулина базаль). Следует указать, что все препараты комбинированного действия необходимо перед инъекцией тщательно перемешать до получения однородной суспензии.

Препараты комбинированного действия перечисленными фирмами производятся во флаконах или в пенфиллах (картриджах или баллончиках), предназначенных для шприц-ручек, или в обычных флаконах для введения с помощью обычных инсулиновых шприцев. Шприц-ручки получили широкое распространение после того, когда впервые фирма Ново Нордиск в начале 80-х годов познакомила врачей и больных с такой ручкой Новопен-1, которая быстро завоевала популярность из-за ряда удобств. Во-первых, шприц-ручка была снабжена специальной иглой тонкого диаметра (0,4 мм; в настоящее время — 0,38, 0,36, 0,32 и даже 0,3 мм) с двойной лазерной заточкой, что делает инъекцию инсулина с помощью шприц-ручки почти безболез-

ненной. Применение в пенфиллах термостабильного инсулина позволило носить заправленную пенфиллом шприц-ручку с собой (просто в кармане) без боязни разрушения (деградации) инсулина под влиянием температуры окружающей среды и снижения его биологической активности в течение 30 дней. И, в-третьих, отпала необходимость носить с собой стерилизатор со стерильными шприцами и флакон (или два флакона инсулина различной длительности действия) инсулина, что значительно облегчило жизнь больного диабетом.

В настоящее время фирма Ново Нордиск выпускает шприц-ручки Новопен-1, Новопен-2 и Новопен-3, в последней используется картридж инсулина объемом 3 мл; фирма Авестис производит шприц-ручки Оптипен-1, Оптипен-2 и Оптипен-4 (картриджи инсулина также объемом по 3 мл); фирма Эли Лилли — Лиллипен и вместе с фирмой Бектон-Дикенсон — Б-Д пен (картриджи инсулина объемом по 1,5 мл). Отечественное производство представлено шприц-ручками Кристалл-3, Инсулпен и Инсулпен-2. Последние две шприц-ручки позволяют использовать флаконный инсулин, что значительно облегчает проведение лечения (отсутствие зависимости от наличия картриджей), позволяет готовить и применять смешанные (комбинированные) препараты инсулина индивидуально (любая пропорция инсулина короткого и средней продолжительности действия).

Пенфиллы и инъекционные иглы взаимозаменяемы к следующим шприц-ручкам: Новопен-1 и 2, Лиллипен и Б-Д пен, Кристалл-3. Пенфиллы к перечисленным ручкам содержат 1,5 мл раствора инсулина в концентрации 100 ЕД/мл. К шприц-ручкам Оптипен-1, 2 и 4, Новопен-3 и Лиллипен-3 производятся пенфиллы, содержащие 3 мл инсулина также в концентрации 100 ЕД/мл, однако картриджи, к сожалению, невзаимозаменяемые.

Как указывалось выше, препараты инсулина комбинированного действия выпускаются не только в пенфиллах, но и в обычных флаконах, содержащих соответствующие комбинации пропорций инсулина короткого и средней продолжительности действия. Помимо этого, большой может приготовить индивидуально различные комбинированные инсулины с содержанием инсулина короткого и средней продолжительности действия в любой пропорции. Такие комбинированные смеси препаратов инсулина можно получить, смешивая инсулин короткого действия и инсулин средней продолжительности действия: НПХ, изофан, базаль или протофан, но не Лента. Такие индивидуально подобранные «смеси» препаратов инсулина комбинированного действия можно применять с помощью обычных инсулиновых шприцев или с помощью шприц-ручек отечественного производства Инсулпен или Инсулпен-2.

Следует остановиться на работах последних лет, направленных на создание аналогов инсулина, т.е. соединений, созданных на основе естественных форм инсулина, но действие которых отличается от препаратов инсулина. В этом отношении первенство держит фирма Эли Лилли. Разработанный на этой фирме аналог инсулина, названный вначале инсулин ЛизПро, а затем Хумалог, представляет собой молекулу инсулина, в которой в цепи В в положении 28 находится аминокислота лизин, а в положении 29 той же цепи — аминокислота пролин, т.е. последовательность этих аминокислот является противоположной той, которая имеет место в нормальной молекуле инсулина человека, где в 28 положении находится аминокислота пролин, а в 29 по-

ложении В-цепи — аминокислота лизин. Такое структурное изменение молекулы инсулина привело к изменению биологических свойств инсулина. При подкожном введении такого инсулина начало его действия укорачивается по сравнению с естественным инсулином короткого действия.

Гипогликемический эффект инсулина лизпро или хумалого начинается уже через 15 минут и длится короче, чем инсулина человека короткого действия. Это связано с тем, что традиционные препараты инсулина короткого действия представляют собой равновесную смесь мономера и ковалентно связанных между собой димеров, тетрамеров и гексамеров, каждый из которых содержит два иона цинка. В циркуляции инсулин представлен только в виде мономера, которые являются биологически активной формой. Поэтому от времени инъекции инсулина до начала его действия необходимо время для диссоциации тетра- и гексамеров в мономеры. Хумалог или инсулин лизпро уже состоит в основном из мономеров и в этой связи от его инъекции до начала действия требуется лишь небольшой отрезок времени. М. Анциферов и др. (1995) показали, что инсулин лизпро с успехом применяется для терапии сахарного диабета как у взрослых, так и у детей. J. Anderson et al. (1995) опубликовали сравнительные данные о применении инсулина лизпро и хумулина в сочетании с инсулином средней продолжительности (препарат НПХ) или длительного действия (хумулин ультралента) у 1037 больных, страдающих сахарным диабетом типа 1. У обследованных больных обеих групп содержание глюкозы в сыворотке крови натощак практически не отличалось и составило $11,64 \pm 5,09$ ммоль/л (в группе получающих инсулин лизпро) и $11,34 \pm 4,96$ ммоль/л (в группе получающих хумулин короткого действия). Через 1 час после приема пищи показатели составили $12,91 \pm 5,43$ и $13,89 \pm 5,37$ ммоль/л, а через 2 часа после еды — $11,16 \pm 5,30$ и $12,87 \pm 5,77$ соответственно. Снизилась частота случаев гипогликемии. Так, у больных, получающих лизпро, она составила $6,44 \pm 7,63$ за 30 дней, а у больных, получающих хумулин короткого действия, — $7,19 \pm 8,08$ за тот же период.

Несмотря на клиническое применение хумалого в течение многих лет, все еще остаются вопросы о возможности образования аутоантител при этом. В недавно опубликованной работе J. Huang et al. (1999) проводили систематическое (через каждые три месяца) определение антител к инсулину (лизпро-специфические, антитела к инсулину человека и антитела перекрестно-реагирующие с обеими видами инсулина) у 771 больных, которым проводилось лечение инсулином лизпро в сочетании с препаратами инсулина базального действия в течение не менее 2 лет. До начала исследования больные уже находились на инсулинотерапии 2 и более лет и базальный титр антител к инсулину составил от 0,9 до 20% (при диабете типа 1) и от 0,3 до 30,9% (при диабете типа 2). Спустя 3-4 года от начала терапии медиана перекрестно-реагирующих антител составила 4,1% для диабета типа 1 и 2,4% — для типа 2. У больных сахарным диабетом типа 1 повышение титра антител было выше, чем у больных диабетом типа 2, как к инсулину лизпро, так и к другим инсулиновым агонистам. Таким образом, хумалог обладает антигенной активностью, сравнимой с таковой инсулина человека.

Хумалог или инсулин лизпро используется для приготовления препарата NPL или НПЛ (нейтральный протамин лизпро), что позволяет производить препараты комбинированного действия указанного аналога инсулина. В настоящее время фирма Эли Лилли уже производит коммерчес-

кие препараты инсулина комбинированного действия: low-mix 25/75 и mid-mix 50/50 (в числителе % инсулина короткого действия и в знаменателе — инсулина средней продолжительности). Инсулин high-mix (75/25) проходит клинические испытания и, видимо, в 2000 г. поступит для широкого клинического применения. Как показали клинические исследования, комбинированные препараты аналога инсулина (25/75 lispro/NPL) значительно лучше снижают постпрандиальную гипергликемию по сравнению с комбинированными препаратами инсулина человека (профиль № 3, представляющий собой 30% инсулина короткого и 70% инсулина НПХ) (V.A. Koivisto et al., 1999).

Фирма Авентис сообщила о создании растворимого аналога инсулина человека длительного действия под условным названием НОЕ-901 (длительно действующий инсулин гларгин). Инсулин гларгин или лантус (21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin) является биосинтетическим аналогом инсулина с более продолжительным действием по сравнению с инсулином НПХ. Структура молекулы инсулина гларгин отличается от инсулина человека тем, что было добавлено две положительно заряженных молекулы аргинина в С-концевом остатке В-цепи. Это привело к тому, что изоэлектрическая точка при 5,4 сдвинулась к 6,7. При этом молекула инсулина гларгина стала более растворимой при умеренном кислотном значении рН и менее растворимой — при физиологическом значении, т.е. в подкожно-жировой клетчатке. Кроме того, в 21 положении А-цепи инсулина аспарагин замещен на глицин, что привело к стабильности молекулы. Инъекционная форма гларгина представляет собой прозрачный раствор инсулина при 4,0. При подкожном введении, т.е. при нейтральном (физиологическом) значении, гларгин, имеющий стабилизированные гексамеры инсулина и агрегантные формы, образует преципитаты, которые замедляют его абсорбцию из места инъекции, что сопровождается почти одинаковой скоростью его поступления в кровоток. В этой связи инсулин гларгин не может использоваться для приготовления препаратов инсулина комбинированного действия, так как при смешивании с препаратами короткого действия, которые имеют нейтральное значение, будут происходить указанные выше изменения. М. Lepore et al. (1999) провели исследование по изучению фармакокинетики и сравнению действия этого препарата с препаратом НПХ у 20 больных сахарным диабетом типа 1. Начало действия препарата более позднее (через 1,1 часа против 0,71), длительность действия более продолжительная (22,8 часа против 13,8 часа) и не имеет пика действия по сравнению с препаратом инсулина НПХ, т.е. имеется плато, начиная с 4-го часа после инъекции до 24 часов. Другое исследование (R. Linkeschowa et al., 1999) на 15 здоровых добровольцах также в сравнении с препаратами НПХ подтвердило отсутствие пика действия, что наблюдается у препаратов инсулина НПХ. Многоцентровое и рандомизированное исследование (J. Rosenstock et al., 1999), проведенное у 518 больных сахарным диабетом типа 2 (инсулин гларгин применяли у 246 больных 1 раз в день, а препарат НПХ дважды в день у 207 больных в течение 28 недель), показало, что гликемические профили больных, находящихся на указанном лечении, были сравнимы, но количество ночных гипогликемий было ниже в группе больных, получавших препарат инсулина гларгин (31,3% против 40,2% и выраженных гипогликемий — 0,4% против 2,3%).

Фирма Ново Нордиск разработала несколько аналогов инсулина. К аналогам короткого действия относится ин-

сулин аспарт, или новорапид (Insulin Aspart — IAsp). В исследовании G. A. Brunner et al. (1999) проведено сравнительное изучение (двойной слепой метод) влияния аналога инсулина аспарт и инсулина человека у 20 больных сахарным диабетом типа 1. Подкожное введение инсулина человека проводили за 15 минут до приема пищи, а введение инсулина аспарт — через 15 минут после приема пищи. Постпрандиальная гликемия была значительно ниже в ответ на введение инсулина аспарт по сравнению с инсулином человека. Другие показатели (базальный уровень гликемии и инсулина в сыворотке крови, постпрандиальное снижение содержания глюкозы и профиль концентрации инсулина под кривой в течение 4 часов) были одинаковыми в группах больных, получавших инсулин аспарт или инсулин человека. Постпрандиальное введение инсулина аспарт является более оптимальным для больных по сравнению с другими препаратами инсулина короткого действия. Изучение фармакокинетических свойств инсулина аспарт (S. R. Mudaliar et al., 1999) показало, что инсулин аспарт быстрее абсорбируется из места инъекции (живот, дельтовидная мышца, переднебоковая область бедра) и дает более высокий пик концентрации в крови по сравнению с инсулином человека короткого действия, причем скорость абсорбции и сахароснижающее действие инсулина аспарт не зависели от места его введения. Таким образом, было еще раз подтверждено, что подкожное введение инсулина аспарт вызывает более быстрый и интенсивный максимальный эффект по сравнению с инсулином человека короткого действия. Эти качества препарата позволяют рекомендовать его введение во время приема пищи и особенно больным с поздней постпрандиальной гипогликемией.

В другом исследовании (I. B. Halberg et al., 1999) показано, что инсулин аспарт оказывает одинаковое сахароснижающее действие при его раздельном с инсулином НПХ введении (инъекция инсулина аспарт+инъекция инсулина НПХ) или в виде одной инъекции, предварительно смешав в одном шприце оба препарата. Рандомизированный двойной слепой метод применения комбинированного (30% инсулина аспарт и 70% протамин инсулина аспарт) препарата инсулина аспарт (бифазный инсулин аспарт — BIAspart30) у 24 здоровых добровольцев показал, что биологическое действие фракции инсулина аспарт при инъекции в виде препарата комбинированного действия не отличается по фармакокинетическим характеристикам от его эффекта при введении инсулина аспарт в виде самостоятельной инъекции (L. V. Jacobsen et al., 1999).

Инсулины средней продолжительности действия (лента, протофан, базал, НРН) не удовлетворяют всем требованиям, необходимым для поддержания гликемии в пределах, близких к нормальным значениям в ночной период. Еще G. V. Bolli et al. (1993) показали, что после подкожного введения препарата лента или НРН ранний пик повышения биологической активности наступает через 4–5 часов, а через 5–6 часов после пика имеется быстрое снижение действия. Именно этим объясняются довольно частые гипогликемические реакции, которые по данным этих и других исследователей встречаются у 30–40% больных диабетом типа 1. У больных сахарным диабетом типа 1 повышенная потребность в инсулине возникает на «рассвете», а к этому времени активность действия введенных на ночь препаратов инсулина средней продолжительности снижается. Для достижения желаемого эффекта приходится повышать дозы препаратов инсулина средней продолжительности дей-

ствия, а это в свою очередь приводит к усилению гипогликемических реакций в ночное время (2-3 часа). Вот почему в течение нескольких лет фирмы-производители инсулина проводят исследования по получению аналогов инсулина средней продолжительности действия, которые бы не имели вышеперечисленных недостатков, присущих современным препаратам инсулина средней продолжительности действия.

В течение многих лет проводятся интенсивные работы во всех странах мира с целью получить препараты инсулина непарентерального действия. В этом направлении достигнуты обнадеживающие данные. Получена уникальная ингаляционная форма инсулина, так называемая диабетическая ингаляционная система (AERxTM DMS), ручное дозирующее устройство, образующее мельчайший аэрозоль, достигающий альвеол при глубоком вдыхании. В 1998 г. на 58-й ежегодной научной конференции Американской ассоциации по сахарному диабету были представлены первые данные, полученные на здоровых добровольцах, о возможности применения системы AERxTM DMS для получения дозозависимой концентрации инсулина в крови, что сопровождалось снижением гликемии в сыворотке крови. M. Kirnes et al. (1999) применили указанный метод доставки инсулина у 20 больных диабетом типа 1 и представили результаты исследования по сравнительной оценке эффективности препаратов инсулина ингаляционного и подкожного введения. Полученные данные показывают, что через 60, 120 и 300 мин после введения соответствующих препаратов инсулина уровень гликемии в крови у больных обеих групп (аэрозольное подкожное введение инсулина) незначительно отличался, что свидетельствует о том, что фармакодинамические эффекты обеих форм инсулина одинаково эффективны и безопасны.

Следует упомянуть о проведенных исследованиях по применению пероральных препаратов инсулина. С. Meyerhoff et al. (1999) использовали гексил инсулин (который обладал сахароснижающим действием при применении на животных) у 18 здоровых добровольцев в дозе 0,3, 0,6, 1,2 и 2,4 мг/кг для изучения его фармакокинетики. Показатели уровня инсулина и глюкозы определялись в 13 временных точках после приема соответствующих доз инсулина. Показано дозозависимое увеличение содержания инсулина в сыворотке крови, начиная с 15 минут после приема препарата. Снижение гликемии наблюдалось у всех обследуемых. У 4 лиц развилась гипогликемия настолько выраженная, что у 2 из них пришлось срочно применять в/в введение глюкозы.

Н. Allaudeen et al. (1999) также изучали в эксперименте на панкреатэктомированных собаках сахароснижающее действие пероральной формы инсулина, полученной путем смешивания гексил инсулина с амфифильными олигомерами с образованием конъюгатов, обозначенных как M1, M2 и D1. Наибольшей биологической активностью обладал моноконъюгат M2, который в концентрации 1000 мкЕД/мл и дозе 1 мг/кг определялся в крови уже через 15 минут после приема и вызывал снижение на 80% уровня гликемии у диабетических животных, тогда как другие соединения — лишь на 10 и 20%. Пик содержания инсулина в крови наблюдался через 15-30 минут после оральной дозы инсулина, и длительность гипогликемического эффекта составляла 2-4 часа. В исследованиях *in vitro* показано, что конъюгат гексил инсулина M2 более чем в 2 раза резистентен по сравнению с инсулином к перевариванию химитрипсином.

Осложнения инсулинотерапии

Аллергические реакции

Они проявляются в местной форме — эритематозная, слегка зудящая и горячая на ощупь папула или ограниченное умеренно болезненное затвердение на месте инъекции.

Для предупреждения дальнейшего прогрессирования как местных, так и генерализованных аллергических проявлений в подавляющем большинстве случаев достаточно заменить применявшийся инсулин другим видом (моноконпонентный инсулин свиньи заменить на инсулин человека) или заменить препараты инсулина одной фирмы на аналогичные препараты, но производства другой фирмы. Аллергические реакции, как указано выше, обусловлены образованием антител как на инсулин, так и на другие компоненты, содержащиеся в препаратах инсулина. В настоящее время количество аллергических осложнений значительно уменьшилось, и это связано с изъятием из клинического применения инсулинов крупного рогатого скота и их смешанных с инсулином свиньи форм, а также с использованием только моноконпонентных препаратов инсулина человека и свиньи.

Наш опыт показывает, что аллергические реакции у больных часто возникают не на инсулин, а на консервант (фирмы-производители применяют для этих целей различные химические соединения), используемый для стабилизации препаратов инсулина. В таком случае необходимо препараты инсулина одной фирмы заменить на препараты другой фирмы-производителя. Если сделать это невозможно, то до получения другого препарата инсулина целесообразно введение инсулина с микродозами (менее 1 мг) гидрокортизона, смешиваемыми в шприце. Тяжелые формы аллергии требуют специального терапевтического вмешательства (назначение гидрокортизона, супрастина, димедрола, хлорида кальция).

Следует, однако, иметь в виду, что аллергические реакции, особенно местные, нередко возникают в результате неправильного введения инсулина: внутривенно или поверхностно подкожно вместо глубокого подкожного введения, чрезмерная травматизация (слишком толстая или затупленная игла), введение сильно охлажденного препарата, неправильный выбор места для инъекции и т.п.

Инсулиновый отек. Сравнительно редко при манифестации диабета и резко выраженной декомпенсации применение инсулина и особенно в больших дозах (из-за желания как можно быстрее ликвидировать кетоацидоз и декомпенсацию диабета) возникает инсулиновый отек. Его развитие обусловлено быстрым изменением водно-электролитного (в основном натриевого) баланса в организме. Инсулин, как известно, способствует увеличению реабсорбции натрия в почечных канальцах, приводя к ретенции натрия в организме и задержке жидкости с нарушением микроциркуляции. Инсулиновый отек, как правило, проходит самостоятельно в течение нескольких дней. Положительный эффект оказывает применение эфедрина (D. F. C. Hopkins et al., 1993).

Гипогликемические состояния

Одним из наиболее частых осложнений инсулинотерапии является гипогликемия. При неправильном расчете дозы инсулина (ее завышении), недостаточном приеме углеводов вскоре или спустя 2-3 ч после инъекции инсулина короткого действия резко снижается концентрация глюкозы в крови и наступает тяжелое состояние, вплоть до гипогликемической комы. При использовании препаратов ин-

сулина продленного действия гипогликемия развивается в часы, соответствующие максимальному действию препарата. В некоторых случаях гипогликемические состояния могут возникнуть при чрезмерном физическом напряжении или психическом потрясении, волнении.

Определяющее значение для развития гипогликемии имеет не столько уровень глюкозы в крови, сколько скорость его снижения. Так, первые признаки гипогликемии могут появиться уже при уровне глюкозы 5,55 ммоль/л (100 мг/100 мл), если его снижение было очень быстрым; в других же случаях при медленном снижении гликемии больной может чувствовать себя относительно хорошо при содержании глюкозы в крови около 2,78 ммоль/л (50 мг/100 мл) или даже ниже. Показано, что снижение концентрации глюкозы в крови ниже 4 ммоль/л сопровождается повышением секреции контринсулиновых гормонов, приводя к рекошетной гипергликемии. Это в полной мере относится к недиагностируемой ночной гипогликемии, когда в ответ на снижение уровня глюкозы в крови в 2-3 часа ночи происходит повышение гликемии, которая может достигать значительных значений утром до приема пищи. Поэтому у больных сахарным диабетом не следует добиваться снижения уровня глюкозы в крови ниже указанного уровня. Все случаи, сопровождающиеся снижением гликемии ниже 4 ммоль/л, следует рассматривать как гипогликемические состояния, требующие изменения (снижение дозы инсулина, действие которого приходится на данный отрезок времени) дозы вводимого инсулина.

В период гипогликемии появляются выраженное чувство голода, потливость, сердцебиение, дрожание рук и всего тела. В дальнейшем наблюдаются неадекватность поведения, судороги, спутанность или полная потеря сознания. При начальных признаках гипогликемии больной должен съесть 100 г булki, 3-4 кусочка сахара или выпить стакан сладкого чая. Если состояние не улучшается или даже ухудшается, то через 4-5 минут следует съесть столько же сахара. В случае гипогликемической комы больному необходимо немедленно ввести в вену 60 мл 40% раствора глюкозы. Как правило, уже после первого введения глюкозы сознание восстанавливается, но в исключительных случаях, при отсутствии эффекта, по истечении 5-10 мин вводят в вену другой руки такое же количество глюкозы. Быстрый эффект наступает после подкожного введения больному 1 мг глюкагона.

Гипогликемические состояния опасны из-за возможности наступления внезапной смерти (особенно у больных пожилого возраста с той или иной степенью поражения сосудов сердца или мозга). При часто повторяющихся гипогликемиях развиваются необратимые нарушения психики и памяти, снижается интеллект, появляется или усугубляется уже имеющаяся ретинопатия, особенно у лиц пожилого возраста. Исходя из этих соображений, в случаях лабильно протекающего диабета приходится допустить минимальную глюкозурию и незначительную гипергликемию.

Помимо гормональной регуляции скорости образования глюкозы печенью, большое значение имеет и нервная регуляция этих процессов. Симпатическая стимуляция, опосредованная адреналином, приводит к увеличению образования глюкозы в печени, а парасимпатическая стимуляция, опосредованная ацетилхолином, снижает этот процесс. Нарушение контринсулиновой регуляции у больных сахарным диабетом типа I является одной из частых причин гипогли-

кемии. При длительном течении заболевания у больных диабетом типа I развивается недостаточность секреции глюкагона в ответ на гипогликемию, что, возможно, связано с образованием антител к глюкагону вследствие нарушенного иммунного ответа.

Помимо этого, нарушение контррегуляции при диабете типа I является результатом автономной нейропатии различной степени выраженности, которая наблюдается практически у всех больных диабетом типа I через 5-10 лет от начала заболевания и на первых этапах проявляется недостаточностью симпатической иннервации. При сахарном диабете типа I может снижаться порог чувствительности к гипогликемии. Если в норме снижение содержания глюкозы в крови до 4 ммоль/л активирует секрецию контринсулиновых гормонов, а при 3 ммоль/л и менее появляются клинические симптомы гипогликемии, то при сахарном диабете типа I в некоторых случаях снижение этого показателя даже до 2 ммоль/л не вызывает адекватного ответа со стороны контринсулиновых гормонов (P. E. Cryer et al., 1989). Эти данные свидетельствуют об изменении у больных диабетом типа I порога чувствительности к уровню глюкозы в крови.

Гипогликемия может быть следствием образования антител к инсулину. T. Wasada et al. (1989) описали больного, у которого гипогликемические состояния были вызваны связыванием инсулина моноклональными антителами. Последние являлись IgG I-легкой цепи. Доказано, что M-белки являются антителами к эндогенному инсулину. Комплекс инсулин-антитело имеет мол.м. 170kD, причем одна молекула IgG (мол.м. 160kD) связывает две молекулы инсулина (мол.м. 5,7kD). Таким образом, антитела могут связывать большие количества инсулина, высвобождение последнего из комплекса инсулин-антитело может привести к гипогликемии. Гипогликемические состояния остаются серьезной проблемой при лечении больных диабетом.

Некоторые вещества и лекарственные препараты могут способствовать развитию гипогликемии путем потенцирования действия инсулина или посредством влияния на процессы его синтеза или высвобождения. Такими эффектами обладают алкоголь, тетрациклин, тетрациклин, окситетрациклин, сульфамиды, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы (анаприлин, обзидан и др.), ингибиторы моноаминоксидазы, центральные или периферические депрессанты симпатической иннервации (резерпин, клофелин и др.), а также циклофосфамид и анаболические стероиды.

Инсулинорезистентность характеризуется снижением чувствительности к инсулину. При этом потребность в инсулине у взрослых достигает более 200 ЕД/сут, а у детей суточная доза — более 2,5 ЕД/кг массы тела (абсолютная инсулинорезистентность). В некоторых случаях инсулинорезистентность развивается вследствие повышения секреции контринсулиновых гормонов (относительная инсулиновая резистентность), что наблюдается при стрессе, инфекциях, а также при диффузном токсическом зобе, феохромоцитоме, акромегалии, гиперкортицизме и других заболеваниях, например ожирении, при котором избыток массы тела имеет прямую корреляцию со степенью инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность может быть связана с образованием антител к инсулину или рецепторам инсулина. Более подробно о значимости инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета рассказано выше.

Врачебная тактика состоит прежде всего в определении природы инсулинорезистентности. Санация очагов хронической инфекции (отит, гайморит, холецистит и др.), замена одного вида инсулина другим или совместное с инсулином применение одного из пероральных сахароснижающих препаратов, активное лечение имеющихся заболеваний желез внутренней секреции дают хорошие результаты. Иногда прибегают к применению глюкокортикоидов: несколько увеличивая суточную дозу инсулина, сочетают его введение с приемом преднизолона в дозе около 1 мг на 1 кг массы тела больного в день в течение не менее 10 дней. В дальнейшем в соответствии с имеющимися гликемией и глюкозурией постепенно снижают дозы преднизолона и инсулина. В некоторых случаях возникает необходимость более длительного (до месяца и более) применения малых (10-15 мг в день) доз преднизолона.

Постинсулиновые липодистрофии. С клинической точки зрения различают липодистрофии гипертрофические и атрофические. В некоторых случаях атрофические липодистрофии развиваются после более или менее длительного существования гипертрофических липодистрофий. Механизм возникновения этих постинъекционных дефектов, захватывающих подкожную клетчатку и распространяющихся иногда на несколько сантиметров в диаметре, до настоящего времени полностью еще не выяснен. Предполагают, что в их основе лежит длительная травматизация мелких ветвей периферических нервов с последующими местами нейротрофическими нарушениями или использование для инъекций недостаточно очищенного инсулина. При применении монокомпонентных препаратов инсулина свиньи и человека частота липодистрофий резко снизилась, что косвенно свидетельствует об иммунных механизмах патогенеза липоатрофий. В участках липоатрофии выявляется отложение комплексов инсулин-антитела. Несомненно, определенное значение имеет при этом неправильное введение инсулина (частые инъекции в одни и те же области, введение холодного инсулина и последующее охлаждение области его введения, недостаточное массирование после инъекции и т.п.). Иногда липодистрофии сопровождаются более или менее выраженной инсулинорезистентностью.

При склонности к образованию липодистрофий следует с особой педантичностью соблюдать правила введения инсулина, правильно чередовать места его ежедневных инъекций. Предотвращению возникновения липодистрофий может способствовать также введение смешанного в одном шприце инсулина с равным количеством 0,5 % раствора новокаина. Применение новокаина рекомендуют также для лечения уже возникших липодистрофий. Сообщалось об успешной терапии липоатрофий обкалыванием инсулином человека.

Что касается липогипертрофии (локальная гипертрофия жировой ткани), то ее образование связано с анаболическим действием инсулина при осуществлении инъекций инсулина в одно и то же место в течение длительного времени. Поэтому ежедневная смена места введения инсулина является профилактикой развития липогипертрофии.

Как отмечалось выше, аутоиммунный генез развития сахарного диабета типа 1 не вызывает сомнений. Применяемая в настоящее время для лечения сахарного диабета инсулинотерапия является лишь заместительной. Поэтому идет постоянный поиск средств и методов лечения и возможного излечения диабета типа 1. В этом направлении пред-

ложены несколько групп лекарств и различных воздействий, которые направлены на восстановление нормального иммунного ответа. Речь идет о репрограммировании иммунной системы организма, т. е. о ликвидации программы иммунной системы, которая формируется в организме еще в донатальном периоде и направлена на инициацию аутоиммунных процессов, приводящих к развитию диабета типа 1. Второе перспективное направление излечения сахарного диабета типа 1 заключается в трансплантации островков поджелудочной железы, полученных из эпителия протоков собственной поджелудочной железы *in vitro* и пересаженных в печень. Отторжения таких пересаженных островков не происходит, так как последние являются производными собственных тканей. Такая дифференцировка островков поджелудочной железы из эпителия протоков поджелудочной железы стала возможной благодаря использованию транскрипционных факторов, таких как PDX-1 и др., под влиянием которых в ранний эмбриональный период происходит дифференцировка эпителиальных клеток и островков поджелудочной железы из стволовых клеток выпячивания (дуоденального и печеночного дивертикула) энтодермы первичной кишечной трубки.

Лечение пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП)

В настоящее время применяются пероральные сахароснижающие препараты:

- производные сульфонилмочевины;
- прандиальные регуляторы гликемии;
- бигуаниды;
- комбинированные препараты;
- ингибиторы альфа-глюкозидаз;
- инсулиновые сенситайзеры.

Основное значение в лечении сахарного диабета типа 2 принадлежит препаратам сульфонилмочевины, которые начали применять в клинической практике с середины 60-х годов (толбутамид — с 1956 г., хлорпропамид — с 1957 г.).

Большое разнообразие сахароснижающих препаратов *производных сульфонилмочевины* связано с различием радикалов у фенольного кольца. Сульфонилмочевинные препараты подразделяются на препараты первой и второй генерации. В настоящее время в России препараты сульфонилмочевины I генерации (толбутамид, хлорпропамид) практически не применяют.

С 1969 г. для лечения сахарного диабета применяется глибенкламид (Манинил®), который был первым препаратом сульфонилмочевины второй генерации (второго поколения). В 1970 г. был применен глиборнурид, а с 1972 г. — глипизид. Почти одновременно были предложены гликлазид и гликвидон. Основное отличие сульфонилмочевинных препаратов второй генерации в том, что они в 50-100 раз более активны по своему сахаропонижающему действию, чем препараты первой генерации, и поэтому применяются в тысячных долях грамма. В этой связи различные побочные действия при их использовании встречаются значительно реже. Некоторые вещества (в частности, хлорпропамид) циркулируют в крови и выделяются с мочой в неизменном виде, однако большинство из них распадается в печени и уже в виде неактивных или малоактивных по отношению к углеводному обмену соединений выделяется почками. Препараты второй генерации в основном экскретируются почками (50-65%).

Сахароснижающий эффект препаратов сульфонилмочевины обусловлен их центральным и периферическим дей-

Манинил®
ГЛИБЕНКЛАМИД

Выбор большинства
при сахарном диабете 2 типа

Манинил® 1.75
Манинил® 5
Манинил® 3.5

Золотой
стандарт лечения
сахарного диабета 2 типа

Цель
компенсация у каждого
Результат
компенсация у всех

BERLIN-HEIMI
ПРЕПАРАТЫ

ствием. Влияние препаратов сульфонилмочевины менее выражено в отсутствии глюкозы. При кратковременном применении они повышают чувствительность β -клеток к глюкозе и стимулируют таким образом высвобождение инсулина. Центральное действие препаратов сульфонилмочевины на островки поджелудочной железы объясняется стимуляцией секреции инсулина, улучшением чувствительности β -клеток к гликемии, что приводит в конечном итоге к улучшению секреции инсулина. Установлено, что мембрана β -клеток содержит высокоаффинный рецептор к сульфонилмочевинным препаратам, состоящий из двух субъединиц: SUR1 (рецептор к сульфонилмочевине — белок с мол. м. 177 kDa) и Kir 6,2 (белок с мол. м. 43 kDa). Комплексирование препаратов сульфонилмочевины с рецепторами мембраны бета-клеток или метаболизм глюкозы внутри β -клетки приводит к генерации АТФ, изменяя соотношение АТФ к АДФ в пользу АТФ, что сопровождается закрытием АТФ-чувствительных K^+ -каналов. Повышение внутриклеточного калия способствует деполяризации мембраны β -клетки и открытию вольтаж-чувствительных Ca^{++} -каналов и вхождению в клетку ионов кальция и повышению его концентрации, что в свою очередь стимулирует высвобождение инсулина из β -клеток процессом экзоцитоза (экзоцитоза). Механизм инсулин-стимулирующего действия различных препаратов сульфонилмочевины имеет незначительные различия. Показано, что глибенкламид оказывает синергическое с глюкозой действие на стимуля-

цию секреции инсулина, которое опосредуется глюкозозависимым инсулиноотропным пептидом. В отличие от толбутамида, оказывающего быстрое, но непродолжительное стимулирующее влияние на высвобождение инсулина, после приема глибенкламида отмечается более продолжительная его секреция. Кроме того, установлено, что высвобождение инсулина происходит продолжительнее после введения глюкозы и глибенкламида в отличие от глюкозы и толбутамида. Сульфомочевинные препараты являются специфическим стимулятором для β -клеток инсулярного аппарата и усиливают высвобождение инсулина из поджелудочной железы. Кроме того, препараты сульфонилмочевины восстанавливают физиологическую чувствительность β -клеток к гликемии и являются как бы своеобразным пусковым фактором, после чего секреция инсулина находится уже под влиянием гликемии.

Препараты сульфонилмочевины оказывают также внепанкреатическое действие. Они увеличивают утилизацию глюкозы в печени и мышцах с усилением образования в них гликогена, т. е. уменьшается выход глюкозы из печени и увеличивается эффективность действия эндогенного инсулина. Механизм действия этих препаратов на углеводный обмен объясняется также потенцированием ими действия как эндогенного, так и экзогенного инсулина путем улучшения инсулин-рецепторного взаимодействия, увеличения рецепторов к инсулину и восстановлением трансдукции пострецепторного сигнала. Правда, последняя точка зрения разделяется не всеми исследователями.

Несмотря на существующие полярные мнения о периферических эффектах препаратов сульфонилмочевины, можно согласиться с тем, что основной терапевтический эффект этих препаратов обусловлен их центральным действием.

Глибенкламид (Манинил®) — первый представитель препаратов сульфонилмочевины второй генерации. В 1999 г. эндокринологическая общественность отмечала 30-летие применения глибенкламида, который обладает наиболее выраженным сахароснижающим эффектом и до последних лет используется как «золотой стандарт» для оценки соответствующего действия всех вновь синтезируемых сахароснижающих препаратов. Высокая его терапевтическая эффективность объясняется наивысшей аффинностью к комплексированию с рецептором β -клеток по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины, что подтверждается и нашими исследованиями (В.Н. Бабичев и др., 1994). Установлено, что глибенкламид имеет высокую аффинность к комплексированию с рецептором ($K_d=0,3$ нМ) с максимальной связывающей способностью (B_{max}), равной 150 фмоль на 1 мг белка при 4°C. Аффинность глипизида и гликлазида к соответствующим рецепторам была несколько ниже по сравнению с глибенкламидом.

Помимо центрального, Манинил® обладает периферическим действием, которое объясняется увеличением под влиянием глибенкламида количества рецепторов к инсулину и повышением их аффинности (сродства). Повышение чувствительности к инсулину опосредуется возрастанием активности рецепторной тирозинкиназы, которая является одним из сигнальных путей, участвующих в трансдукции биологических эффектов инсулина во внутрь клетки. При этом в мышечной ткани четко отмечается повышение активности гликогенсинтазы, контролирующей утилизацию глюкозы и образование гликогена. Этот эффект сопровождается снижением скорости образования глюкозы печенью.

Биологический период полураспада составляет около 3-4 часов (по некоторым данным 5 часов), период полувыведения — 10-12 часов, а длительность гипогликемического действия — 20-24 часа. Метаболизм препарата происходит в основном в печени путем превращения в два неактивных метаболита. Один из метаболитов экскретируется с мочой, второй — через желудочно-кишечный тракт с калом. Суточная доза глибенкламида составляет 1,25-20 мг (максимальная суточная доза — 20 мг), которую назначают в два приема за 30 минут до еды. На отечественном рынке хорошо зарекомендовал себя Манинил®, более 20 лет представляющий глибенкламид на нашем рынке и пользующийся заслуженным авторитетом у врачей. Препарат выпускается в таблетках по 5 мг. Фирма Берлин-Хеми в последнее время разработала новую микронизированную форму препарата в таблетках по 1,75 и 3,5 мг. Прием Манинила® следует начинать с 2,5 мг в утренние часы. В случае недостаточного эффекта через 7-10 дней доза может быть увеличена. Микронизированные формы Манинила® обеспечивают полное высвобождение действующего вещества в течение 5 минут после растворения препарата и обладают 100% биодоступностью. В этой связи терапевтическая концентрация Манинила® в крови достигается через 1,5-2,5 часа после приема, что полностью совпадает с постпрандиальной гипергликемией. Поэтому микронизированный Манинил® 1,75 или 3,5 принимается за 5 минут до приема пищи. Период полувыведения микронизированного Манинила® составляет 10 часов, а длительность действия соответствует немикронизированному глибенкламиду. Доза микронизированного Манинила® обычно на 30-40% меньше в связи с тем, что биодоступность таких лекарственных форм составляет 100% при сохранении длительности сахароснижающего эффекта, а максимум его концентрации в крови приходится на постпрандиальный период. Практика показывает, что частота гипогликемических состояний при применении микронизированных форм Манинила® ничтожно мала.

Глилизид полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биологический период полураспада в плазме составляет 2-4 часа, а гипогликемическое действие продолжается 6-14 часов.

Гликлазид является также препаратом второго поколения. Он происходит от комбинации радикала сульфонилмочевинной и азотсодержащего гетероциклического кольца с внутрикольцевой мостиковой связью. Гликлазид полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация его в крови выявляется через 2-6 ч после приема препарата и период полураспада в циркуляции — 6-15 часов, длительность эффекта — 10-15 часов. Терапевтическая доза гликлазида составляет 40-320 мг/сут. Прием пролонгированной формы препарата сопровождается сахароснижающим действием на протяжении суток.

Глиметидин является также производным сульфонилмочевинной. Особенностью препарата является также сравнительно небольшая длительность его действия (период полураспада — 1,5 ч).

Глимепирид является сульфонилмочевинным препаратом, который применяется в нашей стране с 1998 г. После приема глимепирида полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация препарата в сыворотке крови наблюдается через 2,5 часа. Период полураспада в сыворотке крови составляет 5-8 ча-

Берлитион®
 α-ЛИПОЕВАЯ (ТРИОКТОВАЯ) КИСЛОТА
 Ваш выбор при диабетической и алкогольной нейропатии

- Устраняет симптомы полинейропатии
- Восстанавливает температурную, тактильную, болевую чувствительность
- Улучшает трофику нейронов
- Оказывает гепатопротективное, антиоксидантное, дезинтоксикационное действие

Радость движения и ощущений

М
 БЕРЛИН-ХЕМИ
 ГРЕНА МАДРИШ

сов. Глимепирид метаболизируется в печени, трансформируясь в два метаболита (производное циклогексил гидроксиметила и производное карбоксила), один из которых (производное циклогексил гидроксиметила) обладает биологической активностью. В процессе дальнейшего обмена это соединение конвертируется в неактивное — производное карбоксила. Около 40-50% препарата в виде метаболитов выводится из организма почками, остальная часть — через желудочно-кишечный тракт. Препарат назначается в дозе 1-2-3 или 4 мг 1 раз в день. В случае отсутствия компенсации углеводного обмена на минимальной дозе (1-2 мг в день) повышение дозы препарата следует проводить с интервалом 7-10 дней. Максимально рекомендованная доза — 8 мг.

Препараты сульфонилмочевинной назначают по следующим показаниям: 1) впервые выявленный сахарный диабет типа 2 с гликемией натощак свыше 10 ммоль/л; 2) в случае невозможности достичь компенсации углеводного обмена применением диеты и дозированной физической нагрузкой; 3) больным диабетом типа 2 с нормальной или избыточной массой тела, у которых компенсация углеводного обмена была достигнута при назначении не более 20-30 ЕД/сут инсулина и у которых никогда не наблюдался выраженный кетоацидоз. При этом следует иметь в виду, что максимальный эффект соответствующей дозы препарата сульфонилмочевинной проявляется примерно на 7-й день приема препарата. Особую осторожность следует соблюдать при

назначении дозы больному, имеющему в анамнезе заболевания печени, так как снижение функции печени (в частности, антитоксической) может быть причиной не только дальнейшего ее поражения, но и развития тяжелой общей интоксикации.

Разовые и суточные дозы препаратов сульфонилмочевины подбирают индивидуально, с проведением гликемического профиля и суточной глюкозурии. Правильность выбора и дозы препарата можно оценить к концу 1-й недели лечения. Критериями эффективности препарата являются нормогликемия и аглюкозурия при хорошей переносимости препарата.

Несколько иначе проводят лечение больного диабетом типа 2, получавшего до этого по различным причинам инсулинотерапию. Если суточная доза инсулина не превышает 20 ЕД, то на лечение сульфонилмочевинными препаратами переходят сразу, назначая при этом, как правило, 2 таблетки в день (за исключением препаратов длительного действия). Если углеводный обмен у больного диабетом типа 2 был компенсирован инсулином в суточной дозе 40-60 ЕД в сутки, то вначале переходят на комбинированную терапию (снижая дозу инсулина на 1/3 через каждые 5-7 дней и увеличивая при этом дозу препарата сульфонилмочевины) и обычно через 14 дней больного полностью переводится на лечение препаратами сульфонилмочевины. Перевод больного с инсулинотерапии можно проводить в поликлинических условиях, но лучше в условиях стационара, особенно если больной получал большие дозы инсулина. Соблюдение физиологической диеты является обязательным, независимо от того, каким препаратом (или в каком сочетании) достигнута компенсация диабета.

Противопоказаниями для назначения препаратов сульфонилмочевины являются прекоматозные состояния и диабетическая кома, а также кетоацидоз, если до этого у больного была достигнута компенсация углеводного обмена приемом одного из препаратов сульфонилмочевины. При беременности, а в дальнейшем и при лактации также следует отказаться от лечения препаратами сульфонилмочевины независимо от их предшествующего эффекта. Присоединение инфекционного заболевания, необходимость оперативного вмешательства (операция на органах брюшной полости, грудной полости, ампутация и др.), почечная и печеночная недостаточность, а также прогрессирующее снижение массы тела больного являются противопоказаниями для дальнейшего продолжения лечения препаратами сульфонилмочевины.

Следует отметить, что оперативное вмешательство, проводимое в поликлинических условиях («малая хирургия») при полной компенсации углеводного обмена, достигнутой препаратами сульфонилмочевины, можно осуществлять без перевода больного на инсулинотерапию при условии постоянного контроля гликемии. В случае ухудшающегося состояния углеводного обмена в послеоперационном периоде, особенно при присоединении вторичной инфекции, требуются комбинированная терапия или даже отмена препаратов сульфонилмочевины и перевод больного на инсулинотерапию.

Осложнения

При правильном подборе больных с учетом всех показаний и противопоказаний для проведения лечения препаратами сульфонилмочевины последние дают побочные эффекты в относительно небольшом количестве случаев.

К ним относятся аллергия и кожные реакции (2,5-3,5%) и угнетение функции костного мозга (1-1,2%), которые встречаются при применении всех препаратов сульфонилмочевины; гипонатриемия (3-4%) и антабусный эффект (25-30%) при приеме хлорпропамида, а также желудочно-кишечные нарушения и холестаза, которые чаще встречаются при применении препаратов сульфонилмочевины первой генерации.

Перечисленные побочные эффекты проявляются уже через несколько недель от начала лечения. Чаще всего наблюдаются диспептические расстройства, развивающиеся, как правило, на фоне уже имеющихся функциональных или органических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Больные отмечают наличие усиленной саливации, тошноты, неприятные ощущения или боли в эпигастриальной области, распространяющиеся иногда схваткообразно по всему животу. Эти явления встречаются, как правило, на фоне приема больших доз препарата в течение длительного времени. В редких случаях могут наблюдаться более выраженные явления в виде профузных поносов, рвоты, желудочно-кишечных кровотечений, требующих немедленной отмены препарата и проведения соответствующего лечения.

Другим относительно частым осложнением, возникающим при лечении препаратами сульфонилмочевины, являются аллергические реакции. Чаще всего у больных появляются невыраженные аллергические реакции в виде слабого зуда кожи, редкой уртикарной сыпи на коже шеи и кистей рук, небольшой слабости.

Одновременное назначение на несколько дней десенсибилизирующих средств — димедрола, пипольфена, хлорида кальция и др. — позволяет продолжить лечение тем же препаратом и в тех же дозах. Только в исключительных случаях приходится рекомендовать больному применять другой препарат или же отказаться от лечения препаратами сульфонилмочевины.

Тяжелые токсико-аллергические реакции в виде эксфолиативного дерматита, агранулоцитоза, панцитопении, тромбоцитопении, поражения печени и ЦНС встречаются крайне редко и описаны при использовании препаратов сульфонилмочевины 1-й генерации в больших дозах.

Бесконтрольный прием препаратов этой группы приводит иногда к возникновению гипогликемических состояний. Чаще всего это осложнение появляется в первые 2 недели от начала лечения и редко бывает тяжелым. Развитие гипогликемии наблюдается при следующих обстоятельствах: 1) одновременный прием некоторых лекарственных средств, потенцирующих действие сульфонилмочевинных препаратов или самостоятельно понижающих содержание глюкозы в крови, например ацетилсалициловой кислоты, бутазолидина, антикоагулянтов, также сочетание двух препаратов; 2) наличие у больного нарушений функции печени и почек, затрудняющих распад и выделение из организма препаратов сульфонилмочевины и их дериватов, в результате чего наблюдается их кумуляция; в таких случаях гипогликемические состояния могут развиваться даже при минимальных суточных дозах; 3) передозировка препаратов, а также применение препаратов длительного действия, при нарушениях диеты (пропуск приема пищи) или физического режима (незапланированная высокая физическая нагрузка); 4) индивидуальная повышенная чувствительность больного к применяемому препарату сульфонилмочевины.

Клинические проявления гипогликемии при этом имеют некоторые особенности по сравнению с развивающейся при лечении инсулином. Так, обычно не бывает потливости, а неврологические симптомы напоминают острые нарушения церебрального кровообращения, еще более затрудняя дифференциальную диагностику, особенно у пожилого человека. Другой важной особенностью гипогликемии при лечении препаратами сульфонилмочевины является ее повторное развитие уже после отмены препарата и введения больному глюкозы. Из этих соображений при появлении симптомов гипогликемии необходимо больного госпитализировать, вывести из гипогликемического состояния, уменьшить дозу препарата и установить за ним наблюдение (клиническое и лабораторное) в течение недели.

Среди других побочных нежелательных эффектов препаратов этой группы следует отметить угнетение функции костного мозга (с развитием лейкопении, тромбоцитопении, агранулоцитоза), токсическое воздействие на печень (с появлением желтухи, токсического гепатита) и почки (с развитием токсической почки, конкрементов).

Не относится к классу препаратов сульфонилмочевины и является производным карбамоил бензойной кислоты репаглинид.

Реваглинид подобно сульфонилмочевинным препаратам стимулирует секрецию инсулина механизмом, который также включает закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов, что приводит к деполяризации мембраны β -клеток, открытию вольтаж-зависимых кальциевых каналов и к повышению уровня цитозольного кальция с последующим высвобождением инсулина.

Реваглинид является постпрандиальным стимулятором секреции инсулина.

Он оказывает стимулирующее влияние на секрецию инсулина только в присутствии глюкозы. Максимальная концентрация препарата в крови составляет 0,6 ч и на скорость его абсорбции в кишечнике прием пищи не оказывает никакого влияния. Реваглинид быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и имеет высокую скорость элиминации, период полураспада составляет менее 1 часа. Препарат метаболизируется в печени в неактивные соединения, которые экскретируются желчью. Препарат применяется в дозе 0,5, 1 и 2 мг перед каждым приемом пищи, суточная доза — 6–10 мг и в случае необходимости может быть увеличена до 16 мг.

Другую важную в клиническом плане группу пероральных сахароснижающих препаратов представляют бигуаниды, которые представлены фенэтилбигуанидом (фенформин), N,N-диметилбигуанидом (метформин) и L-бутилбигуанидом. Выше указывалось, что первый пероральный сахаропонижающий препарат синтелин был производным гуанидинового ряда, но из-за чрезвычайно высокой токсичности он не нашел клинического применения. В 1953–57 гг. были апробированы и предложены для клинического применения фенформин, буформин и метформин.

Различие химического строения названных препаратов мало отражается и на их фармакодинамическом эффекте, обуславливая лишь незначительное отличие в проявлении гипогликемизирующей активности каждого из них. Однако метформин не метаболизируется в организме и экскре-

тируется почками в неизменном виде, тогда как фенформин только на 50 % экскретируется в неизменном виде, а остальная часть метаболизируется в печени. Эти препараты не изменяют секрецию инсулина и не дают эффекта в его отсутствие. Бигуаниды увеличивают в присутствии инсулина периферическую утилизацию глюкозы, уменьшают глюконеогенез, снижают содержание глюкозы в крови, оттекающей от желудочно-кишечного тракта, а также снижают повышенное содержание инсулина в сыворотке крови у больных, страдающих ожирением и сахарным диабетом типа 2.

Бигуаниды оказывают, по данным лишь некоторых авторов, некоторое аноректическое действие. Длительное их применение положительно влияет на липидный обмен (снижение уровня холестерина, триглицеридов). Бигуаниды увеличивают количество ГЛЮТ-4, что проявляется в улучшении транспорта глюкозы через мембрану клетки. Именно этим эффектом объясняется потенцирующее их влияние на действие инсулина. Местом действия бигуанидов, вероятно, является также митохондриальная мембрана. Угнетая глюконеогенез, бигуаниды способствуют увеличению содержания лактата, пирувата, аланина, т. е. веществ, являющихся предшественниками глюкозы в процессе глюконеогенеза.

Сахароснижающее действие метформина обусловлено несколькими механизмами: а) уменьшение скорости образования глюкозы печенью за счет снижения глюконеогенеза путем ингибирования окисления липидов; б) повышение утилизации глюкозы на периферии через активирование пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности тирозинкиназы, фосфотирозинфосфатазы, и повышение активности ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-3 и ГЛЮТ-4; в) повышение утилизации глюкозы слизистой кишечника; г) повышение транспорта глюкозы в эндотелии, гладких мышцах сосудов и в мышце сердца. Кроме того, метформин оказывает нормализующее влияние на содержание липидов в сыворотке крови (холестерина, триглицеридов, холестерина ЛНП и ЛОНП, а также возможно повышает холестерин ЛВП), а также уменьшает инсулинорезистентность, что проявляется снижением уровня инсулина в крови. Терапия метформином сопровождается умеренным снижением массы тела за счет уменьшения жировой ткани. Отмечено положительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы: повышение фибринолиза, снижение ингибитора-1 активатора плазминогена, снижение пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке *in vitro* и снижение скорости атерогенеза у животных.

Ввиду того, что при действии бигуанидов количество увеличивающегося лактата превышает образование пирувата, это может являться основой для развития молочнокислого ацидоза (лактатацидоз). Наиболее часто лактатацидоз встречается при применении фенформина, поэтому он с 1978 г. не используется в клинической практике. По этой же причине и в связи с низкой сахароснижающей активностью практически во всех странах мира не применяется буформин (адебит, силубин).

В России, как и во всех странах мира, из группы бигуанидов применяется только метформин (наиболее часто представленный препаратом Сиофор, производство компании Берлин-Хеми).