иды. Концентрация их в крови значительно ниже нормальных значений.

2. Уровень стероидных гормонов в периферической крови, как правило, не подчиняется суточному ритму, а реакция на функциональную пробу с дексаметазоном отличается от таковой интактных надпочечников.

3. При односторонней адреналэктомии по поводу опухоли надпочечника оставшаяся железа продуцирует кортизол на уровне нижней границы нормы, тогда как секреция стероидов, образующихся преимущественно в клубочковой (В) и сетчатой (DHEA-S) зонах коры надпочечников, снижена значительно.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Трофимов В. М., Вавилов А. Г.* и др. // Физиология гипофизарно-адренокортикальной системы. — Л., 1990. — С. 191—192.
2. *Fehm H. L.* et al. // J. clin. Invest. — 1979.— Vol. 64. — P. 102—107.
3. *Goncharov N., Aso T.* et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1976. — Vol. 82.— P. 396—412.
4. *Graham L. S.* // Cancer (Philad.).— 1953. — Vol. 6. — P.149—153.
5. *Kozak G. P.* et al. // Ann. intern. Med. — 1966. — Vol. 64. — P. 778.
6. *Parker J. N., Odell W. D.* // Endocr. Rev. — 1980. — Vol. 1. — P.392—410.
7. *Refetoff S.* et al. // J. clin. Endocr. — 1985. — Vol. 60. — P. 527—532.
8. *Worgul T. J.* // Endocrine Society. Annual Meeting, 61-st: Programme. — Anaheim, CA, 1979.— P. 297.
9. *Worgul T. J.* et al. // J. clin. Endocr. — 1982. — Vol. 54. — P. 22—26.

Поступила 15.11.94

N. P. Goncharov, V. M. Trofimov, A. G. Gavrilov, V. I. Vorontsov, G. S. Kolesnikova - LEVELS OF GLUCOCORTICOIDS AND ADRENAL ANDROGENS IN REMOTE PERIODS AFTER ADRENALECTOMY

Summary. The levels of the major exogenous glucocorticoids, hydrocortisone and corticosterone, and adrenal androgens, dehydroepiandrosterone and its sulfate, were measured in the blood plasma of patients with Icenko-Cushing's disease and syndrome 3 and 10 years after uni- or bilateral adrenalectomy. Secretion of both C_{21} and C_{19} steroids, although lower than in health, was observed in all the patients. Daily rhythm of steroid release into the blood was as a rule impaired in patients after bilateral adrenalectomy, whereas in those after unilateral adrenalectomy a normal daily time course of the tested steroid levels in the blood was observed. Functional dexamethasone test showed differences in the time course of steroid response in patients subjected to bilateral adrenalectomy *vs.* that in normal subjects, whereas the adrenal left after unilateral adrenalectomy reacted to dexamethasone similarly as in health. These data reliably evidence the presence of functioning "extra" tissue in patients with Icenko-Cushing's disease after bilateral adrenalectomy.

♦ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Т. Л. КУРАЕВА, О. В. РЕМИЗОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-053.2-06:616.153.455.623]-008.64

Т. Л. Кураева, О. В. Ремизов

ГИПОГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПРЕДНАМЕРЕННО ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИНСУЛИНОМ

Институт диабета (дир. — проф. М. И. Балаболкин) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Гипогликемические состояния являются одной из сложных проблем в современной медицине.

Первые сообщения о гипогликемиях, как связанных, так и не связанных с инсулинотерапией,опубликованы Seale Harris (University of Alabama) в 1924 г. Он же впервые ввел термин "гиперинсулинизм" [15].

Среди больных сахарным диабетом (СД) явные и бессимптомные гипогликемии, по данным разных авторов, регистрируются у 25—58% больных [7, 13, 14]. Бессимптомные гипогликемии чаще отмечаются в 3 ч [14]. Тяжелые гипогликемии как причина смерти встречаются в 0,25—0,05% случаев инсулинотерапии [7].

Факторами риска являются нарушение диеты, большие физические нагрузки, продолжительность заболевания, передозировка инсулина, а также наличие сопутствующих заболеваний, в частности желудочно-кишечного тракта, приводящих к нарушению всасывания углеводов [2, 7, 16]. Дискутируется вопрос о частоте легких и тяжелых гипогликемий при традиционном и интенсифицированном режимах инсулинотерапии. Сообщается как об отсутствии каких-либо различий [12], так и о снижении [3, 5, 22] или повышении [10, 11, 20] частоты введения инсулина при переходе на интенсифицированную инсулинотерапию.

Большинство исследователей высказывают мнение, что в качестве основного фактора, компенсирующего избыточный сахаропонижающий эффект инсулина, выступает секреторная реакция глюкагона [21].

Нарушение компенсаторных реакций организма на гипогликемию длительное время связывали только с автономной нейропатией, приводящей к снижению секреции глюкагона вследствие качественных изменений α-адренергических структур [17, 19]. Однако клинические наблюдения "внезапных" гипогликемий (hypoglycemia unawareness), не ассоциированных с классической диабетической автономной нейропатией, явились одной из причин углубленных исследований по данному вопросу. В настоящее время выделены три синдрома, ассоциированных с гипогликемией: "внезапные" гипогликемии; дефект контринсулярной системы (синдром "контррегуляторной неудачи", по J. Boden, 1981); повышение гипогликемического порога [6, 9].

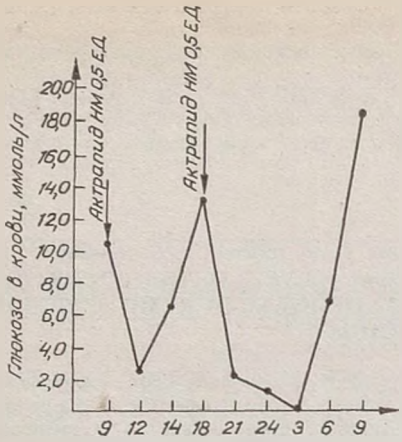
Патогенетические механизмы этих синдромов неизвестны [9, 21].

P. Cryer [8] высказал мнение,что сами гипогликемии могут ослаблять ответную реакцию организма на последующие гипогликемии — гипотеза гипогликемического порочного круга.

В литературе описаны наблюдения инсулиномы у больных инсулиннезависимым СД. В таких случаях по мере развития опухоли ослабляются проявления СД и, наконец, сменяются приступами гипогликемий [1].

О преднамеренно индуцированных гипогликемиях больными СД имеются единичные сообщения. Это чаще наблюдается у молодых девушек и рассматривается как один из вариантов синдрома Мюнхгаузена [18]. Мы не встречали описаний у детей с СД гипогликемий, преднамеренно индуцированных инсулином. В детской клинике ЭНЦ РАМН мы наблюдали трех таких больных. Приводим одно из наблюдений.

Больной Н., 10 лет, поступил в детское отделение Института диабета ЭНЦ РАМН 03.10.92 с жалобами на час-



Гликемический профиль больного Н.

тые гипогликемические состояния (гликемия до 2 ммоль/л), возникающие преимущественно в ночное время и нередко протекающие с потерей сознания, судорогами.

Акушерский, генеалогический, аллергологический анамнезы без особенностей, Перенесенные заболевания: аденовирусная инфекция с нейротоксикозом в 11 мес жизни, ветряная оспа в возрасте 3 лет.

Нарушение толерантности к углеводам выявлено в январе 1991 г. при обследовании по поводу экзогенно-конституционального ожирения II степени. В марте—апреле 1991 г. появились симптомы манифестации заболевания. Гликемия натощак 8,9 ммоль/л, глюкоза в моче до 3%, реакция на ацетон положительная. От проведения инсулинотерапии родители отказались. В течение последующих 3 мес находился на диетотерапии, принимал адебит. За это время резко похудел. В июле 1991 г. госпитализирован в состоянии кетоацидотической комы. Начата инсулинотерапия. При выписке доза инсулина 28 ЕД в сутки, в последующем она повысилась до 36 ЕД в сутки. С января 1992 г. отмечаются частые гипогликемические состояния. Проводилось постепенное снижение дозы инсулина до 4 ЕД в сутки. В мае 1992 г. госпитализирован в состоянии кетоацидоза. Суточная доза была увеличена до 32 ЕД в сутки. После выписки вновь появились гипогликемические состояния. Суточная доза инсулина к августу снижена до 4 ЕД в сутки, а к сентябрю — до 1—2 ЕД. Гликемия в течение 1992 г. варьировала от 2 до 22 ммоль/л, в моче глюкоза от 0 до 6%, диурез от 600 до 3000 мл, реакция на ацетон почти постоянно положительная. Первая гипогликемия с потерей сознания в феврале 1992 г. (в 22 ч), последние месяцы — 1—2 раза в неделю.

При поступлении в ЭНЦ РАМН получал в 9 ч Актрапид НМ 1—2 ЕД в сутки. Рост 151 см (95 перцентиль), масса 44 кг (95 перцентиль). Отмечается увеличение печени, выступающей на 5 см из-под края реберной дуги по срединно-ключичной линии. Край плотный, гладкий, заостренный, болезненный. Мальчик легковозбудимый. Брюшные рефлексы снижены. Положительный рефлекс Бабинского с обеих сторон.

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови без патологических изменений. ЭКГ: умеренные метаболические изменения. ЭЭГ: умеренные диффузные изменения с признаками раздражения субкортикальных структур мозга (стволово-диэнцефальные отделы). Гипервентиляция усиливает проявления раздражения в теменно-затылочных отделах полушарий, по-видимому, стволового генеза. ЭхоЭГ: признаки внутрижелудочковой гипертензии. УЗИ: печень увеличена в размерах (правая доля — 13,5 см, левая — 5,4 см), эхогенность равномерно повышена. Неврологический статус: двусторонняя органическая патология. Осмотр окулиста: признаки повышения внутричерепного давления.

При поступлении гликемия 18—26 ммоль/л. Назначен дробно Актрапид НМ в суточной дозе до 9 ЕД. На 3-и сутки гликемия снизилась до 2,7—1,6 ммоль/л. Ребенок при этом вялый, заторможенный. В дальнейшем гипогликемические состояния — в течение суток — многократно. Для купирования приступов дополнительно получал по 4—6 ХЕ (хлебные единицы). За несколько дней прибавил в массе 3 кг. Гликемия от 0 до 9 ммоль/л с периодическим повышением до 16—26 ммоль/л. Доза вводимого медицинским персоналом инсулина составляла 0,5 ЕД при гликемии более 10 ммоль/л (см. рисунок). Уровень ИРИ при гликемии 5—6 ммоль/л составлял 14 мкЕД/мл (тест-набор ИБОХ, Минск, норма 3—25 мкЕД/мл), при гипогликемии 1,5 ммоль/л равнялся 26 мкЕд/мл. Показатели С-пептида в обоих случаях 0 нмоль/л (тест-набор фирмы "Hoechst", норма 0,1—1,79 нмоль/л).

С учетом отсутствия С-пептида в крови был исключен предполагавшийся диагноз инсулиномы. Заподозрены самостоятельные, тайные инъекции инсулина больным.

В беседе с психотерапевтом мальчик сознался в этом. Для инъекций он пользовался Актрапидом НМ Penfill (для шприц-ручки). При этом в качестве поршня использовался карандаш. При таком способе введения доза инсулина была значительной и абсолютно неконтролируемой. Первоначально эти инъекции делались с целью снизить гипогликемию, вызванную приемом сладостей. Кажущееся снижение потребности в инсулине вызвало надежду у родителей на выздоровление и подтолкнуло мальчика к увеличению дозы скрыто вводимого инсулина. В дальнейшем ребенок стал получать удовольствие от гипогликемических состояний, проявляющееся в виде эйфории, заторможенности, снижения критики и пр.

Анализируя подобные наблюдения, можно выделить следующие закономерности, характерные для преднамеренно индуцированных гипогликемий:

1) значительные колебания уровня глюкозы в крови от гипогликемических показателей до 20 ммоль/л и выше;

2) введение очень малых доз инсулина "вызывало" резкое снижение уровня глюкозы в крови;

3) при тщательном наблюдении за больными с исключением возможности самостоятельных инъекций инсулина гипогликемические состояния прекращались, отмечалась стабильная гипергликемия;

4) при тщательном сборе анамнеза выяснилось, что у больных имелись случаи непонятно быстрого расхода инсулина или пропажи флаконов с этим препаратом;

5) низкий уровень или полное отсутствие С-пептида в крови.

Мотивы таких инъекций обусловлены характерологическими, социальными и ситуационными особенностями. В каждом случае требуется индивидуальный подход, нередко — консультация психотерапевта. Следует отметить большую изобретательность больных в изыскании методов введения инсулина при, казалось бы, полном исключении какой-либо возможности этого.

По мнению R. Sherwin, Ph. Felig, особенно трудную проблему представляют искусственно вызванные гипогликемии у больных инсулинзависимым СД в первые годы заболевания, когда связанный с антителами проинсулин может обусловить ложное впечатление о повышении уровня С-пептида [4]. В связи с этим описанный нами комплекс клинических проявлений искусственно вызванных гипогликемий может быть полезным практическим врачам для диагностики этих состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Генес С. Г.* Гипогликемия. Гипогликемический симптомокомплекс. — М., 1970. — С. 108.
2. *Касаткина Э. П., Волкова Т. Н., Матковская А. И.* // Вопр. охр. мат. — 1982. — № 4. — С. 42—45.
3. *Старостина Е. Г., Перелыгина А. А., Магомедова А. К.* и др. // Сов. мед. — 1991. — № 2. — С. 82—84.
4. Эндокринология и метаболизм / Под ред. Ф. Фелига, Дж. Д. Бакстера, А. Е. Бродуса, Л. А. Фромена: Пер. с англ. — М., 1985. — Т. 2. — С. 244—246.
5. *Bending J., Pickup J., Kun H.* // Amer. J. Med. — 1985. — Vol. 79, N 7. — P. 685—691.
6. *Boden J., Reichard G. A. Hoeldtke R. D. Jr.* et al. // New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305, N 14. — P. 1200—1205.
7. *Caduff F., Vonesch H. S., Klopfstein M., Berger W.* // Schweiz. med. Wochenschr. —1989. — Bd 119, N 1. — S. 9—15.
8. *Cryer P. E.* // Diabetes. — 1992. —Vol. 41, N 2. — P. 255—260.
9. *Cryer P. E.* // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16, Suppl. 3. — P. 40—48.
10. DCCT Research Group: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study // Ibid. — 1987. — Vol. 10, N 1. — P. 1—19.
11. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the DCCT // Amer. J. Med. — 1991. — Vol. 90, N 4. — P. 450—459.
12. Editorial Hypoglycemia and diabetes control // Lancet. — 1991. — Vol. 338, N 8771. — P. 853—855.
13. *Goldgewicht C., Slama G., Papoz L., Tchobroutsky G.* // Diabetologia. — 1983. — Vol. 24, N 1. — P. 95—99.

14. *Kump A., Staht M., Chduff F., Berger W.* // Dtsch. med. Wochenschr. — 1987. — Bd 112, N 6. — S. 28—29.
15. *Kushi M.* Diabetes and Hypoglycemia. — Tokyo, 1985. — P. 67—68.
16. *Nilsson A., Tideholm B., Kalen J., Katzman P.* // Acta med. scand. — 1988. — Vol. 3, N 2. — P. 257—262.
17. *Reynolds C., Molnar G., Horwitz D.* et al. // Diabetes. — 1977. — Vol. 21, N 1. — P. 36—45.
18. *Scarlett J. A., Mako M., Rubinstein A. H.* et al. // New Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 297, N 14. — P. 1029—1031.
19. *Shima R., Tanaka R., Morishita S.* et al. // Diabetes.— 1977. — Vol. 26, N 8. — P. 717—725.
20. *Thorsteinsson B., Pramming S., Lauritzen T.* et al. // Diabet. Med. — 1986. — Vol. 3, N 1. — P. 147—151.
21. *Unger R. H.*// Diabetes. — 1983. — Vol. 32, N 6. — Pt 1. — P. 575—583.
22. *Ziegler D.* // Klin. Wochenschr. — 1988. — Bd 66, N 3. — S. 388—396.

Поступила 06.12.94

♦ **В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

© А. В. ДРЕВАЛЬ, 1995

УДК 616.13-004.6-06:616.379-008.64-085+84

А. В. Древаль

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКРОАНГИОПАТИИ (ЛЕКЦИЯ)

Отделение терапевтической эндокринологии Московского областного клинического института

Одним из основных осложнений, ведущих к высокой инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом, является атеросклеротическое поражение сосудов (диабетическая макроангиопатия). При этом на частоту атеросклероза среди больных сахарным диабетом существенно влияют так называемые факторы риска атеросклероза[1]. В частности, частота атеросклероза как среди населения в целом, так и среди больных сахарным диабетом возрастает с повышением уровня холестерина (ХС) в крови, артериального давления, у курящих и при ожирении. Однако у больных сахарным диабетом смертность, например, от ишемической болезни сердца (ИБС) возрастает в 3 раза на фоне любого из известных факторов ее риска. Но и без факторов риска частота атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом намного выше, чем у не страдающих диабетом, т.е. сахарный диабет сам по себе является фактором риска атеросклероза. Способствуют развитию атеросклероза такие специфические для сахарного диабета нарушения, как гиперинсулинемия, гипергликемия, изменения со стороны свертывающей системы крови, особенно фибриногена, повышение активности тромбоцитов и диабетическая нефропатия.

Особенности патогенеза атеросклероза при сахарном диабете

Повышенный уровень липидов в плазме и высокое артериальное давление — два основных фактора, вызывающих атеросклеротическое поражение. При этом первостепенное значение придается соотношению ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также общему ХС плазмы: атеросклероз редко развивается у лиц, имеющих уровень общего ХС ниже 4 ммоль/л. В этой связи предложены оптимальные уровни липидов и липопротеинов, достижение которых составляет одну из ведущих целей профилактики атеросклероза при сахарном диабете:

Общий ХС плазмы < 5,2 ммоль/л
ХС ЛПНП < 3,5 ммоль/л
Общие триглицериды (ТГ)
плазмы < 2,3 ммоль/л
ХС ЛПВП > 0,9 ммоль/л

Атеросклероз проявляется изменениями во внутреннем слое артерий, где локально накапливаются липиды, другие компоненты крови и развивается фиброзная ткань. Вследствие прямого влияния гиперхолестеринемии на моноциты и эндотелиальные клетки стимулируется прилипание циркулирующих моноцитов к эндотелию артерий, что составляет пусковой механизм развития атеросклероза. Модифицированные эндотелиальными клетками в перекисном окислении ЛПНП захватываются моноцитами, превращаясь в пенистые клетки. Очевидно, что этот процесс блокируется антиоксидантами. Скопление макрофагов в стенке сосудов ведет к разрушению эндотелия, что сопровождается адгезией и агрегацией тромбоцитов с образованием белых тромбов, высвобождением прокоагулянтов, синтезом и высвобождением различных метаболитов арахидоновой кислоты. Один из них, тромбоксан, является активным сосудосуживающим стимулятором агрегации тромбоцитов. В месте повреждения происходит взаимодействие тромбоцитов, циркулирующих липопротеинов, иммунных комплексов и других субстратов. У больных сахарным диабетом в месте повреждения накапливаются также гликированные белки плазмы и сосудистой стенки. Высвобождаемый в участке повреждения моноцитами, тромбоцитами и эпителиальными клетками фактор роста стимулирует клеточную пролиферацию гладкомышечных клеток и продукцию соединительной ткани. В результате липидная полоска превращается в пролиферирующую атеросклеротическую бляшку, состоящую из покрышки (включающей гладкомышечные клетки и фиброзную ткань под слоем эндотелия) и ядра, содержащего желтоватые жиры.

Частицы ЛПВП способны забирать свободный ХС из других липопротеинов и различных тканей, препятствуя развитию атеросклероза. В целом поток ХС внутрь сосудистой стенки и из нее определяется соотношением частиц ЛПНП и ЛПВП, а потому чем выше уровень ЛПВП, тем риск развития атеросклероза ниже.

Хотя роль ТГ в развитии атеросклеротического поражения сосудов пока остается спорной, однако у больных сахарным диабетом показана прямая связь между уровнем ТГ в плазме и развитием диабетической макроангиопатии. По крайней мере уровень ТГ может рассматриваться как показатель нарушения липидного обмена, требующий терапевтической коррекции.

У больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) нарушения со стороны липидов и липопротеинов существенно коррелируют с уровнем инсулиновой недостаточности: когда гликемия приближается к норме параметры липидного обмена также нормализуются. Однако при декомпенсации сахарного диабета уровень ТГ крови повышается за счет как стимулированной их продукции, так и сниженного клиренса липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). В этом случае уровень ЛПНП также повышается за счет как повышенного образования из ЛПОНП, так и сниженного клиренса ЛПНП, поскольку гликирование липопротеина В в ЛПНП нарушает связывание ЛПНП с рецепторами клеток. Кроме того, инсулиновая недостаточность нарушает экспрессию клеточных рецепторов к ЛПНП. Вместе с тем содержание ЛПВП у больных ИЗСД обычно нормальное или даже слегка повышенное.

Дислипидемия чаще наблюдается при инсулиннезависимом сахарном диабете (ИНСД) и обусловлена инсулинорезистентностью тканей, что ведет к повышению уровня сво-

[1] Фактором риска называют клинический или биохимический признак, наличие которого значительно повышает вероятность развития определенной болезни.