

# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Том 2



Санкт-Петербург  
СпецЛит

УДК 616.4  
Э64

Серия «Руководство для врачей»  
под общей редакцией С. И. Рябова

Авторы:

Баранов В. Л., Боровик Н. В., Волкова Е. А., Ворохобина Н. В., Габелова К. А.,  
Иванов Н. В., Кадин Д. В., Кадин С. В., Майстренко Н. А., Потин В. В.,  
Ромашевский Б. В., Сильницкий П. А., Тарасова М. А., Халимов Ю. Ш., Шустов С. Б.

Рецензенты:

**Мазуров Вадим Иванович** — член-корреспондент РАМН,  
заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий кафедрой терапии Санкт-Петербургской  
медицинской академии последипломного образования;  
**Свистов Александр Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор,  
начальник кафедры военно-морской госпитальной терапии  
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова

**Эндокринология** : руководство для врачей : в 2 т. / под ред. С. Б. Шус-  
Э64 това. — СПб. : СпецЛит, 2011. — Т. 2 : Заболевания поджелудочной желе-  
зы, паразитовидных и половых желез. — 432 с. : ил.

ISBN 978-5-299-00363-5

В руководстве представлены современные сведения об этиологии, патогенезе, диагностике, лечении и профилактике заболеваний островкового аппарата поджелудочной железы, паразитовидных и половых желез, ожирения, полиэндокринопатий. Подробно рассмотрены вопросы коррекции нарушений углеводного обмена у больных сахарным диабетом, лечения диабетических микро- и макроангиопатий. Большое внимание уделено клинической оценке результатов лабораторных функциональных тестов, вопросам дифференциальной диагностики и рационального выбора методов лечения эндокринопатий, в том числе неотложных состояний при эндокринных заболеваниях.

Руководство предназначено для врачей различных специальностей: эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики, хирургов, а также врачей-интернов.

УДК 616.4

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Том 2

**Заболевания поджелудочной железы,  
паразитовидных и половых желез**

Серия «Руководство для врачей»  
под общей редакцией С. И. Рябова

Подписано в печать 21.06.2010. Формат 70 × 100<sup>1/16</sup>.  
Печ. л. 27,0 + 0,0625 вкл. Усл. печ. л. 35,1 + 0,08 вкл.  
Тираж 1300. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“»,  
190005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29,  
тел./факс: (812) 251-66-54, 251-16-94,  
<http://www.speclit.spb.ru>.

Отпечатано с диапозитивов в ГУП «Типография „Наука“»  
199034, Санкт-Петербург, 9 линия, 12

ISBN 978-5-299-00363-5 (т. 2)  
ISBN 978-5-299-00364-2

© ООО «Издательство „СпецЛит“», 2004

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	6
Предисловие	9
<b>Глава 1. Заболевания островкового аппарата поджелудочной железы</b> (С. Б. Шустов, Н. А. Майстренко, Ю. Ш. Халимов, В. Л. Баранов, Б. В. Ромашевский)	11
1.1. Краткие анатомо-физиологические сведения	11
1.2. Диагностика заболеваний поджелудочной железы	14
1.2.1. Оценка состояния инкреторной функции поджелудочной железы	14
1.2.2. Топическая диагностика островковоклеточных опухолей поджелудочной железы	29
1.3. Сахарный диабет	35
1.3.1. Краткая историческая справка	35
1.3.2. Определение и классификация	39
1.3.3. Распространенность	43
1.3.4. Этиология и патогенез сахарного диабета 1-го типа	46
1.3.5. Этиология и патогенез сахарного диабета 2-го типа	52
1.3.6. Клиника	56
1.3.7. Диагностика	60
1.3.8. Лечение	63
1.3.9. Течение, прогноз и профилактика	93
1.3.10. Острые осложнения	95
1.3.11. Хронические осложнения	117
1.3.12. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины (В. В. Потин, Н. В. Боровик)	175
1.4. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы	186
1.4.1. Общая характеристика и классификация	186
1.4.2. Инсулинома	192
1.4.3. Гастриннома (синдром Золлингера—Эллисона)	203
1.4.4. Редкие нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы	216
Литература	224
<b>Глава 2. Заболевания парашитовидных желез</b> (Ю. Ш. Халимов, С. В. Кадин)	226
2.1. Анатомия, физиология и методы диагностики	226
2.2. Гиперпаратиреоз	238
2.2.1. Первичный гиперпаратиреоз	239
2.2.2. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз	252
2.3. Гипопаратиреоз	254
2.4. Синдромы резистентности к паратиреоидному гормону	263
Литература	268
<b>Глава 3. Полиэндокринопатии</b> (В. Л. Баранов, Д. В. Кадин)	270
3.1. Множественные эндокринные неоплазии	271
3.2. Аутоиммунные полиэндокринные синдромы	279
Литература	283

<b>Глава 4. Болезни яичников</b> (В. В. Потин, К. А. Габелова, М. А. Тарасова) . . .	284
4.1. Анатомия и физиология яичников . . . . .	284
4.1.1. Краткие анатомические сведения . . . . .	284
4.1.2. Эмбриогенез яичников . . . . .	288
4.1.3. Биосинтез, транспорт и деградация гормонов . . . . .	289
4.1.4. Биологическое действие половых стероидных гормонов . . . . .	290
4.1.5. Гипоталамо-гипофизарно-овариальная система . . . . .	292
4.2. Методы обследования функции яичников . . . . .	297
4.2.1. Определение уровня половых стероидных гормонов, гонадотропинов и пролактина в крови . . . . .	297
4.2.2. Функциональные пробы и тесты . . . . .	300
4.2.3. Ультразвуковое исследование . . . . .	302
4.2.4. Диагностическая лапароскопия . . . . .	304
4.2.5. Диагностика овариальной недостаточности . . . . .	304
4.3. Гипогонадотропная недостаточность яичников . . . . .	308
4.3.1. Первично-гипофизарная гонадотропная недостаточность . . . . .	308
4.3.2. Гипоталамическая гонадотропная недостаточность . . . . .	311
4.3.3. Гипогонадотропная недостаточность яичников при гиперпролактинемии и дефиците массы тела . . . . .	314
4.3.4. Эстрогенсекретирующие опухоли . . . . .	316
4.3.5. Полиостозная фиброзная дисплазия (синдром Мак-Кьюна—Олбрайта) . . . . .	317
4.4. Гипергонадотропная недостаточность яичников . . . . .	317
4.4.1. Этиология и патогенез . . . . .	317
4.4.2. Типичная форма дисгенезии гонад . . . . .	318
4.4.3. Чистая дисгенезия гонад (синдром Свайера) . . . . .	319
4.4.4. Смешанная дисгенезия гонад . . . . .	319
4.4.5. Синдром тестикулярной феминизации . . . . .	321
4.4.6. Ятрогенная первично-яичниковая недостаточность . . . . .	321
4.4.7. Гипергонадотропная форма аутоиммунного оофорита . . . . .	322
4.4.8. Гонадотропинсекретирующая аденома гипофиза . . . . .	326
4.5. Нормогонадотропная недостаточность яичников . . . . .	328
4.5.1. Ожирение . . . . .	328
4.5.2. Синдром поликистозных яичников . . . . .	330
4.5.3. Андрогенсекретирующие опухоли яичников . . . . .	334
4.5.4. Надпочечниковая гиперандрогенемия — аденогениальный синдром . . . . .	335
4.5.5. Гипотиреоз . . . . .	339
4.5.6. Сахарный диабет . . . . .	340
4.5.7. Эндометриоз . . . . .	340
4.5.8. Нормогонадотропная первично-яичниковая недостаточность . . . . .	341
4.5.9. Дисфункциональные маточные кровотечения . . . . .	344
4.6. Патология климактерического периода . . . . .	345
4.6.1. Дисфункциональные маточные кровотечения в климактерическом периоде . . . . .	346
4.6.2. Климактерический невроз . . . . .	348
4.6.3. Патология постменопаузального возраста . . . . .	350
Литература . . . . .	352
<b>Глава 5. Заболевания мужских половых желез</b> (Н. В. Ворохобина, П. А. Сильницкий, Н. В. Иванов) . . . . .	353
5.1. Онтогенез системы мужского гонадостата . . . . .	353
5.2. Физиология системы гипоталамус-гипофиз-гонады у мужчин . . . . .	356

5.3. Методы исследования системы мужского гонадостата . . . . .	358
5.4. Задержка полового развития у мальчиков и подростков . . . . .	361
5.5. Мужской гипогонадизм . . . . .	366
5.5.1. Первичный гипогонадизм . . . . .	366
5.5.2. Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм . . . . .	371
5.5.3. Нормогонадотропный гипогонадизм . . . . .	375
5.6. Эректильная дисфункция . . . . .	375
5.7. Нарушения половой функции у мужчин с сахарным диабетом . . . . .	379
5.8. Нарушения половой функции у мужчин с заболеваниями щитовидной железы . . . . .	383
5.9. Нарушения половой функции у мужчин с заболеваниями паращитовидных желез . . . . .	385
5.10. Нарушения половой функции у мужчин с ожирением . . . . .	385
5.11. Нарушения половой функции у мужчин при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями продукции соматотропного гормона . . . . .	387
5.12. Нарушения половой функции у мужчин с заболеваниями надпочечников . . . . .	388
5.13. Гиперпролактинемический гипогонадизм у мужчин с нарушением секреции пролактина . . . . .	390
Литература . . . . .	391
<b>Глава 6. Ожирение (Н. В. Ворохобина, Е. А. Волкова) . . . . .</b>	<b>392</b>
6.1. Эпидемиология ожирения . . . . .	392
6.2. Этиология и патогенез ожирения . . . . .	396
6.3. Классификация ожирения . . . . .	402
6.4. Ожирение и метаболический синдром . . . . .	405
6.5. Клиника ожирения . . . . .	406
6.6. Ожирение и гипоталамический синдром пубертатного периода . . . . .	413
6.7. Лечение ожирения . . . . .	418
6.8. Профилактика и прогноз ожирения . . . . .	430
Литература . . . . .	432

## Глава 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 1.1. КРАТКИЕ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Поджелудочная железа — вторая по величине пищеварительная железа, в то же время выполняющая важные эндокринные функции. Она расположена в брюшной полости на уровне тел 1—2 поясничных позвонков позади желудка, от которого отделена сальниковой сумкой. Поджелудочная железа взрослого человека весит в среднем 80—100 г; ее длина составляет 14—18 см, ширина — 3—9 см, толщина — 2—3 см. Железа состоит из головки, тела и хвоста, имеет тонкую соединительнотканную капсулу и снаружи покрыта брюшиной.

Зачаток поджелудочной железы появляется в конце 3-й недели эмбриогенеза, когда образуются дорсальное и вентральное выпячивания стенки туловищной кишки, которые в дальнейшем срастаются в одну закладку органа. Разделение на экзокринную и эндокринную части железы происходит на 3-м месяце эмбриогенеза. Из эпителиальных разрастаний образуются ацинусы и выводные протоки. На концевых отделах последних появляются выпячивания в виде почек, которые отшнуровываются, образуя панкреатические островки. К моменту рождения обе части поджелудочной железы имеют достаточно дифференцированное строение, которое структурно и функционально усложняется в постнатальном периоде.

Эндокринная часть *pancreas* представлена группами эпителиальных клеток — инсулоцитов, скопления которых, отделенные от экзокринной части тонкой прослойкой соединительной ткани, получили название панкреатических островков (островки Лангерганса). Величина островков составляет 0,1—0,3 мм, а их общий вес не превышает  $\frac{1}{100}$  массы железы. Больше всего островков расположено в хвосте поджелудочной железы. Островки пронизаны кровеносными капиллярами, эндотелий которых имеет фенестры, облегчающие поступление гормонов из островковых клеток в кровь через перикапиллярное пространство. В островковом эпителии выделяют 5 типов клеток:  $\alpha$ -клетки,  $\beta$ -клетки,  $\delta$ -клетки,  $\delta_1$ -клетки, PP-клетки.

$\alpha$ -Клетки (ацидофильные инсулоциты) вырабатывают глюкагон, имеют округлую форму, крупное круглое ядро и цитоплазму, содержащую ацидофильные гранулы. Эти клетки составляют около 20—25 % от всех инсулоцитов и располагаются по всему островку, иногда образуя скопления в его центральной части.

$\beta$ -Клетки секретируют инсулин, имеют кубическую или призматическую форму, крупное темное ядро, содержат в цитоплазме осмиофильные, покрытые

мембраной гранулы и составляют основную массу клеток островка (70–75 % от общего количества инсулоцитов).

$\delta$ -Клетки вырабатывают соматостатин, имеют звездчатую форму с отростками (дендритические инсулоциты), содержат в цитоплазме гранулы средних размеров и плотности и составляют 5–10 % среди всех островковых клеток.

$\delta_1$ -Аргирофильные клетки встречаются в островках в небольшом количестве, имеют в цитоплазме плотные аргирофильные гранулы, содержащие вазоактивный интестинальный полипептид.

PP-клетки вырабатывают панкреатический полипептид, расположены преимущественно по периферии островка, имеют полигональную форму и содержат в цитоплазме мелкие гранулы.

Поджелудочная железа кровоснабжается передней и задней верхними и нижней панкреатодуоденальными артериями, а также панкреатическими ветвями селезеночной артерии. Венозный отток осуществляется через селезеночную, верхнюю и нижнюю брыжеечные, а также левую желудочную вены.

Ткани поджелудочной железы иннервируются ветвями блуждающих (преимущественно правого) нервов и симпатическими нервами из чревного сплетения. В интрамуральных вегетативных ганглиях находятся холинергические и пептидергические нейроны, волокна которых заканчиваются на островковых клетках с образованием нейроинсулярных комплексов.

Инсулин образуется в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Предшественником гормона является проинсулин, состоящий из А- (21 аминокислотных остатка), В- (30) и С- (27–33) пептидных цепочек. Синтезированный проинсулин подвергается в аппарате Гольджи инсулоцитов протеолитическому расщеплению с образованием эквимолярных количеств С-пептида и инсулина, которые поступают в везикулы и в дальнейшем под влиянием различных стимулов выделяются через перикапиллярное пространство в кровь. Часть гормона находится в крови в свободном состоянии (иммунореактивный инсулин), а другая — связывается с белками плазмы.

Основным стимулятором секреции инсулина является глюкоза. Выделяют две фазы секреции инсулина в ответ на стимул: первая (быстрая) длится 2–3 мин и заключается в выбросе в кровь уже синтезированного инсулина (1-й пул); вторая фаза, более медленная, длится 25–30 мин, отражая скорость продукции гормона (2-й пул). Механизмы физиологической регуляции секреции инсулина представлены на рис. 1.1.

Главное действие инсулина заключается в усилении транспорта глюкозы через клеточную мембрану в инсулинзависимых тканях (печень, мышцы, жировая ткань). В отличие от других полипептидных гормонов, вторичным мессенджером инсулина является не цАМФ, а инозитолтрифосфат и диацилглицерин, которые образуются в результате активации протеинкиназы С и последующего каскада внутриклеточных реакций, наступающих после взаимодействия инсулина со специфическим рецептором. Транспорт глюкозы через клеточную мембрану происходит с помощью белков-транспортёров двух классов:  $\text{Na}^+$  — глюкозного транспортёра и пяти изоформ мембранных белков — собственных транспортёров глюкозы (ГЛЮТ-5), расположенных в различных органах и тканях.

Инсулин стимулирует синтез гликогена в печени и подавляет процессы глюконеогенеза и гликогенолиза. Результатом действия инсулина на углеводный обмен является снижение уровня глюкозы в крови.

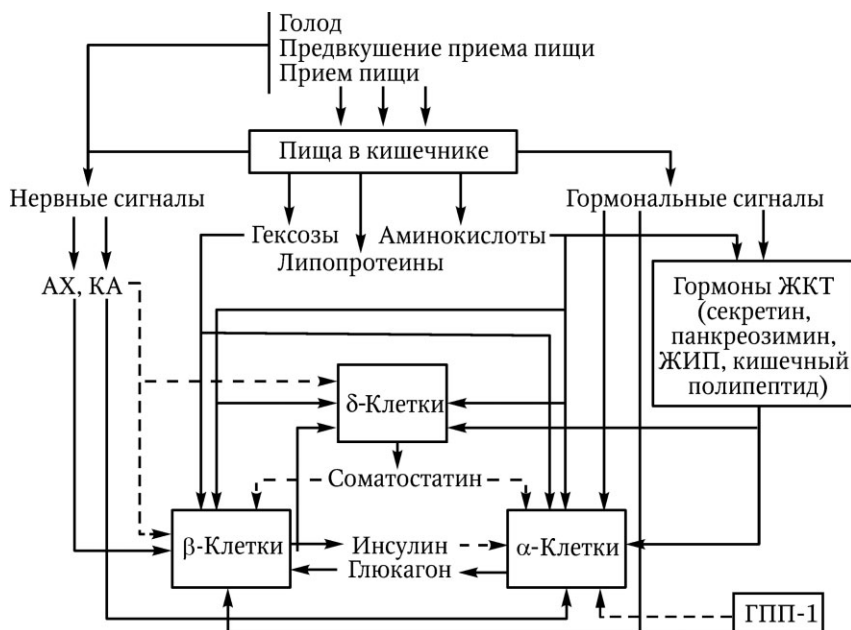


Рис. 1.1. Схема регуляции секреции инсулина, глюкагона, соматостатина (по: Теппермен Дж., Теппермен Д. Д., 1989 г., с изменениями):

→ стимулирующее влияние; -----→ ингибирующее влияние; АХ — ацетилхолин; КА — катехоламины; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЖИП — желудочный интестинальный пептид; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1

Инсулин является мощным анаболическим гормоном, усиливающим синтез белков и липидов. Влияние инсулина на белковый обмен характеризуется стимулирующим эффектом на транспорт аминокислот через клеточную мембрану и синтез белка, а также торможением процессов протеолиза. Роль инсулина в липидном обмене определяется активацией процесса синтеза жиров и, напротив, подавлением липолиза.

К инсулиннезависимым тканям (в которых обмен глюкозы происходит без непосредственного участия инсулина) относятся почечная и нервная ткань, эндотелий сосудов, хрусталик, эритроциты.

До 40–60 % циркулирующего в крови инсулина метаболизируется в печени под влиянием глутатионтрансферазы и глутатионредуктазы, а остальная часть гормона подвергается деградации в почках (под действием инсулиназы), а также в жировой ткани (с помощью протеолитических ферментов).

Глюкагон продуцируется  $\alpha$ -клетками панкреатических островков, является одноцепочечным полипептидом, состоящим из 29 аминокислотных остатков. Помимо глюкозы в регуляции секреции глюкагона принимают участие соматостатин, аминокислоты, свободные жирные кислоты, симпатическая нервная система и гормоны желудочно-кишечного тракта (см. рис. 1.1).

К глюкагонзависимым тканям относятся печень и жировая ткань. Клеточные эффекты глюкагона опосредуются системой аденилатциклазы (цАМФ). Глюкагон обладает выраженным контринсулярным действием, которое реализуется через активацию процессов гликогенолиза, глюконеогенеза в гепатоцитах, а также липолиза, вследствие подавления образования основных гликолитических



ферментов и, напротив, стимуляции энзимов, участвующих в процессе глюконеогенеза и гормончувствительной липазы в жировой ткани. Глюкагон вызывает повышение уровня глюкозы, свободных жирных кислот в крови и активизирует процесс образования кетоновых тел в печени. Кроме того, глюкагон стимулирует гликогенолиз в сердечной мышце, что способствует увеличению сердечного выброса, расширению артериол, уменьшению периферического сосудистого сопротивления и усилению термогенеза. Под влиянием глюкагона повышается секреция инсулина, катехоламинов, СТГ, кальцитонина и экскреция с мочой электролитов. Инактивация глюкагона происходит преимущественно в печени и почках под влиянием карбоксипептидазы, трипсина, химоотрипсина и других протеолитических ферментов.

Соматостатин образуется в  $\delta$ -клетках поджелудочной железы, переднем гипоталамусе и в меньших количествах — в желудочно-кишечном тракте, щитовидной железе, сетчатке глаза. Этот гормон представляет собой тетрадекапептид, состоящий из 13 аминокислотных остатков. Основная биологическая роль соматостатина заключается в подавлении секреции некоторых тропных гормонов гипофиза (СТГ, АКТГ, ТТГ), внутри- и внешнесекреторной функции поджелудочной железы, желудочного сока. Соматостатин снижает сократимость желчного пузыря и перистальтику кишечника, уменьшает активность парасимпатической нервной системы. В то же время следует отметить, что механизм клеточного действия соматостатина изучен недостаточно.

Панкреатический полипептид секретируется РР-клетками островков поджелудочной железы, состоит из 36 аминокислотных остатков и оказывает стимулирующее действие на секрецию желудочного сока, а также подавляет секрецию ферментов поджелудочной железы, являясь антагонистом холецистокинина. Физиологическим стимулятором панкреатического полипептида является пища (жиры, белки, углеводы). Секреция панкреатического полипептида возрастает при стимуляции блуждающего нерва и введении гастрин, секретин, холецистокинина, однако функциональные и метаболические аспекты действия этого гормона изучены недостаточно.

## 1.2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 1.2.1. Оценка состояния инкреторной функции поджелудочной железы

Для лабораторной оценки функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы используются:

- исследование уровня глюкозы в крови натощак и после еды;
- определение экскреции глюкозы с мочой;
- изучение динамики уровня гликемии после нагрузки глюкозой или приема глюкокортикоидов, толбутамида;
  - определение содержания в крови инсулина, С-пептида, глюкагона и других гормонов, инкретируемых поджелудочной железой;
  - исследование в крови и моче различных биохимических параметров, зависящих от эндокринной функции поджелудочной железы (гликированный гемоглобин, фруктозамин, кетоновые тела, лактат и т. д.);
  - проведение функциональных тестов для диагностики гипогликемических состояний.

**Глюкоза крови.** Разработано большое количество методов определения глюкозы в крови, их можно разделить на три группы: ферментативные, редуктометрические и методы с использованием цветных реакций. общепризнанным в настоящее время является глюкозооксидазный метод. Применение ортотолуидина в большинстве развитых стран запрещено из-за его канцерогенности. Все международные стандарты диагностики нарушений углеводного обмена разработаны для плазмы венозной крови. Существуют формулы для пересчета уровня глюкозы, определяемой в капиллярной, цельной венозной и сыворотке крови на уровень в плазме венозной крови (Шустов С. Б. [и др.], 2001). Нормальное содержание глюкозы в капиллярной крови натощак варьирует от 3,4 до 5,6 ммоль/л.

Иногда уровень глюкозы выражают в мг % (в некоторых глюкозоанализаторах и наборах тест-полосок) или в ммоль/л. Пересчет из одной размерности в другую можно осуществить с помощью формул:

$$\text{Уровень глюкозы (мг \%)} = \text{уровень глюкозы (ммоль/л)} \times 18;$$

$$\text{Уровень глюкозы (ммоль/л)} = \text{уровень глюкозы (мг \%)} : 18.$$

Согласно исследованиям последних лет, у пожилых людей с возрастом происходит постепенное повышение уровня глюкозы крови, в связи с чем для правильной оценки нормальных значений уровня гликемии необходимо учитывать поправку, составляющую 0,056 ммоль/л (1 мг %) на каждый год жизни после 60 лет. Так, у лиц без нарушений углеводного обмена в возрасте 60–90 лет колебания гликемии натощак могут составлять 4,4–6,4 ммоль/л, а если возраст превышает 90 лет – 4,2–8,0 ммоль/л. Вместе с тем до настоящего времени неясно, является ли возрастное повышение гликемии физиологическим, и по международным критериям диагноз сахарного диабета и нарушенного уровня глюкозы, взятой натощак, устанавливается безотносительно к возрасту пациента.

Снижение содержания глюкозы в крови (гипогликемия) возникает при длительном голодании, нарушении всасывания углеводов (заболевания желудка и кишечника, демпинг-синдром), при хронических заболеваниях печени вследствие нарушения синтеза гликогена и уменьшения печеночного депо углеводов; при заболеваниях, связанных с нарушением секреции контринсулярных гормонов (гипопитуитаризма, хронической недостаточности коры надпочечников, гипотиреозе); при передозировке или неоправданном назначении инсулина и пероральных противодиабетических препаратов. У больных сахарным диабетом, получающих инсулин, наиболее тяжелые гипогликемические состояния, вплоть до наступления гипогликемической комы, обычно развиваются при нарушении режима питания – пропуске приема пищи, приеме больших доз алкоголя или чрезмерных физических нагрузках. Легкие гипогликемические состояния могут наблюдаться при заболеваниях, протекающих с так называемой «функциональной» гиперинсулинемией: ожирении, сахарном диабете 2-го типа легкой степени. Для последнего характерно чередование эпизодов умеренной гипергликемии и небольшой гипогликемии через 3–4 ч после приема пищи, когда у некоторых больных еще сохраняется максимальный эффект от секреции инсулина в ответ на алиментарную нагрузку.

Иногда гипогликемические состояния отмечаются у лиц с заболеваниями центральной нервной системы: распространенных сосудистых нарушениях, последствиях инсультов. Механизм снижения уровня глюкозы у этих больных не вполне ясен. Наиболее тяжелые гипогликемии (за исключением случаев передозировки экзогенного инсулина) наблюдаются при органическом гиперинсулинизме вследствие инсулиномы или гиперплазии  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы. В некоторых случаях содержание глюкозы в крови больных ги-

перинсулинизмом составляет менее 1 ммоль/л. Повышение уровня глюкозы в крови (гипергликемия) отмечается у больных с различными формами сахарного диабета.

При использовании ферментных методов диагноз сахарного диабета правомерен, если содержание глюкозы в цельной капиллярной или венозной крови натощак составляет 6,1 ммоль/л и более, а при случайном взятии пробы крови — 11,1 ммоль/л и более (ВОЗ, 1999), подтвержденное при повторном исследовании через определенный промежуток времени.

В тех случаях, когда уровень глюкозы натощак превышает нормальные значения, но меньше 6,1 ммоль/л — в цельной или 7,0 ммоль/л — в плазме крови, а также лицам с выявленными факторами риска в отношении развития сахарного диабета (дети двух больных диабетом родителей; здоровый близнец из пары однойяцевых, если второй болен диабетом; матери, родившие детей массой 4 кг и более; пациенты с наличием генетического маркера сахарного диабета 1-го типа; лица с нарушениями толерантности к глюкозе в анамнезе) проводится *оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ)*.

До проведения пробы обследуемый должен получать диету, содержащую не менее 125 г углеводов (этому требованию отвечают все столы госпитального пайка в России). Если пациент потреблял меньшее количество, в течение трех дней ему назначается диета с 150–200 г углеводов. Проба проводится утром натощак после 10–14 ч голодания (но не более 16 ч) на фоне обычной физической активности в положении сидя или лежа. У обследуемого берется капиллярная (венозная) кровь для определения уровня гликемии, после чего он принимает перорально 75 г глюкозы в 250–300 мл воды. Для детей доза составляет 1,75 г/кг массы тела, но не более 75 г. Второй раз кровь берут через 2 ч после приема глюкозы. Во время проведения пробы запрещается курить, пить кофе. Данный тест не проводится во время инфекционного заболевания, при повышении температуры тела.

Обследуемому устанавливается диагноз *сахарного диабета*, если уровень глюкозы цельной капиллярной (венозной) крови натощак составляет 6,1 ммоль/л и выше, а через 2 ч после приема глюкозы — 11,1 ммоль/л и выше (табл. 1.1).

Таблица 1.1

**Критерии диагностики сахарного диабета по результатам ОГТТ у взрослых (рекомендации экспертов ВОЗ, 1999)**

Время определения	Глюкоза крови, ммоль/л			
	Плазма		Цельная кровь	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
Сахарный диабет				
Натощак	≥ 7,0	≥ 7,0	≥ 6,1	≥ 6,1
Через 2 ч	≥ 11,1	≥ 12,2	≥ 10,0	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе				
Натощак	< 7,0	< 7,0	< 6,1	< 6,1
Через 2 ч	7,8–11,1	8,9–12,2	6,7–10,0	7,8–11,1

В том случае, если уровень глюкозы цельной капиллярной крови натощак менее 6,1 ммоль/л, а через 2 ч находится в интервале от 7,8 до 11,1 ммоль/л, результат ОГТТ трактуется как нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), что соответствует латентной (скрытой) форме сахарного диабета по ранее применявшейся классификации (Баранов В. Г., Оркодашвили Л. Ш., 1977). Особенностью современной трактовки таких результатов является то, что НТГ не является одной из форм сахарного диабета, а оценивается как предболезнь, т. е. состояние, при котором у пациента имеется высокий риск развития диабета в ближайшие годы.

Натощаковый уровень глюкозы плазмы венозной крови в диапазоне от 6,1 до 7,0 ммоль/л по рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA) называется нарушенной гликемией натощак и свидетельствует о высоком риске развития сахарного диабета у пациента в ближайшие годы.

Проба обычно хорошо переносится, лишь в отдельных случаях могут наблюдаться тошнота, рвота, сердцебиение, слабость, головокружение. По мнению некоторых авторов, повторное проведение ОГТТ у детей и подростков при необходимости целесообразно проводить не раньше, чем через 1 мес. В тех случаях, когда есть основания ожидать нарушения всасывания глюкозы в кишечнике пациента (гипотиреоз, заболевания, сопровождающиеся стеатореей), может проводиться *тест с внутривенным введением глюкозы*.

Подготовка больного к тесту аналогична подготовке при проведении ОГТТ. Обследуемому в течение 5 мин внутривенно вводится глюкоза из расчета 0,5 г/кг массы тела в виде 25 % раствора. Кровь для определения уровня гликемии берется натощак, а также через 10, 20, 30, 45, 60 и 90 мин после введения глюкозы.

Для оценки пробы рассчитывается показатель  $K$  одним из следующих способов:  $K = 70/T_{1/2}$ , где  $T_{1/2}$  — число минут, требуемых для снижения в 2 раза уровня гликемии, определенного через 10 мин после введения глюкозы;  $K$  — скорость исчезновения глюкозы из крови, выраженная в процентах за минуту от уровня, определенного через 10 мин после введения глюкозы;  $K$  — полулогарифмическая скорость снижения концентрации глюкозы от уровня, определенного через 10 мин и через 30 мин после введения глюкозы.

У здоровых людей показатель  $K$  составляет 1,2–2,2 и более. Если  $1,0 < K < 1,2$ , проба оценивается как сомнительная, а величина  $K < 1,0$  предположительно указывает на сахарный диабет (Мазовецкий А. Г., Беликов В. К., 1987).

Наиболее ранние стадии нарушений углеводного обмена удается выявить с помощью *кортизон-* или *преднизолон-глюкозной пробы*. Проба проводится так же, как ОГТТ, однако за 8, 5 и 2 ч до ее начала обследуемый принимает *per os* по 50 мг кортизона или по 10 мг преднизолона. По данным В. Г. Баранова и Л. Ш. Оркодашвили (1977), если уровень гликемии через 1 ч после приема глюкозы превышает 11,1 ммоль/л, а через 2 ч — 8,5 ммоль/л, у больного диагностируется нарушенная толерантность к глюкозе. Диабетический характер пробы наиболее убедителен, если через 2 ч уровень глюкозы крови больше 10 ммоль/л. Следует отметить, что в литературе нет однозначных критериев трактовки результатов кортизон- и преднизолон-глюкозной пробы. Более того, в настоящее время данная проба не рекомендована к клиническому применению и используется, в основном, для научных исследований.

Диагностика гестационного сахарного диабета (диабет беременных), который возникает обычно в начале III триместра беременности, имеет свои особенности. При подозрении на скрытый сахарный диабет или при наличии факторов риска у беременных исследование глюкозы крови проводят сразу после наступления беременности. Показанием для углубленного изучения углеводного обмена служит уровень глюкозы натощак  $\geq 5,8$  ммоль/л в плазме венозной крови или  $\geq 5,0$  ммоль/л в цельной капиллярной или венозной крови. Согласно рекомендациям ADA, исследование уровня гликемии следует проводить всем лицам между 24 и 28 неделями беременности. Обследование проводится в два этапа: на первом этапе выполняется часовой ОГТТ с 50 г глюкозы, а на втором — диагноз подтверждается с помощью трехчасового ОГТТ со 100 г глюкозы.

*Часовой ОГТТ с 50 г глюкозы.* Проба может проводиться в любое дневное время суток, а также после приема пищи. Обследуемая принимает 50 г глюкозы внутрь в виде раствора. Через 1 ч определяют уровень глюкозы в крови. В норме у беременных уровень глюкозы через час после нагрузки составляет  $< 7,8$  ммоль/л. При наличии факторов риска рекомендуется повторение пробы через 4 недели. При гликемии от 7,8 до 11,1 ммоль/л показано проведение трехчасового ОГТТ. При гликемии, превышающей 11,1 ммоль/л, выставляется предварительный диагноз сахарного диабета, который требует подтверждения с помощью трехчасового ОГТТ.

*Трехчасовой ОГТТ со 100 г глюкозы.* Проба проводится утром натощак, через 12 ч после приема пищи. Обследуемая принимает внутрь 100 г глюкозы в виде раствора. При оценке проб венозной крови в вену предварительно устанавливается катетер. Взятие проб для определения уровня гликемии в плазме венозной или цельной капиллярной крови производится до, а также через 1, 2 и 3 ч после приема глюкозы. Диагноз гестационного сахарного диабета устанавливается в том случае, если в двух различных пробах крови содержание глюкозы превышает норму (табл. 1.2).

Таблица 1.2

**Нормальные показатели уровня глюкозы крови у беременных по данным трехчасового ОГТТ (рекомендации ADA, 2001)**

Время определения	Глюкоза крови, ммоль/л
	Плазма венозной крови
Натощак	$< 5,3$
Через 1 ч	$< 10,0$
Через 2 ч	$< 8,6$
Через 3 ч	$< 7,8$

**Глюкоза мочи.** Существует значительное число качественных и количественных методов определения глюкозы в моче, однако наиболее широко используется поляриметрический метод, а также методы с применением индикаторных тест-полосок различных фирм-изготовителей.

У здорового человека глюкоза, попадающая в первичную мочу, полностью реабсорбируется в почечных канальцах. Величина гликемии, при которой глюкоза начинает выделяться с мочой, называется почечным порогом глюкозы,

который составляет 9,0 ммоль/л и несколько увеличивается с возрастом. Таким образом, глюкоза может обнаруживаться в моче в двух случаях: при значительном увеличении гликемии и при нормальном содержании глюкозы в крови, но сниженном почечном пороге глюкозы (почечный диабет).

Нормогликемическая глюкозурия может быть первичной (идиопатической) или вторичной (на фоне почечной патологии), а также развиваться у лиц с синдромом де Тони — Дебре — Фанкони — наследственной тубулопатией, обусловленной дефектом ферментативных систем проксимального отдела канальцев почек, обеспечивающих процессы реабсорбции глюкозы, аминокислот, фосфатов и бикарбонатов. Крайне редко эпизоды умеренной глюкозурии могут наблюдаться у здоровых людей после значительной алиментарной нагрузки продуктами с высоким содержанием углеводов.

Учитывая вышеизложенное, все лица с глюкозурией должны исследовать уровень глюкозы в крови и по показаниям проводить ОГТТ для исключения сахарного диабета. У больных с установленным диагнозом сахарного диабета исследование глюкозурии проводится для оценки эффективности проводимого лечения и в качестве дополнительного критерия компенсации сахарного диабета. При этом процентное содержание глюкозы в моче само по себе не несет сколь-нибудь значимой информации, поскольку величина диуреза и, соответственно, истинная потеря глюкозы с мочой может широко варьировать при одной и той же ее концентрации. Необходимо рассчитывать суточную глюкозурию или глюкозурию в отдельных порциях мочи по формуле:

$$\text{Глюкозурия (г)} = [\text{об. мочи (мл)} \times \text{уровень глюкозы в моче (\%)}] : 100.$$

Уменьшение суточной глюкозурии свидетельствует об эффективности лечебных мероприятий. Следует отметить, что у больных сахарным диабетом может значительно изменяться почечный порог глюкозы, что затрудняет использование данного критерия. Иногда при стойкой нормогликемии сохраняется глюкозурия. В такой ситуации не следует усиливать противодиабетическую терапию из-за опасности возникновения гипогликемических состояний. Напротив, при развитии диабетического гломерулосклероза почечный порог глюкозы возрастает и глюкозурии может не быть при весьма выраженной гипергликемии.

В целях выбора правильного режима сахароснижающей терапии целесообразно исследовать глюкозурию в трех порциях мочи (при необходимости число порций может быть больше). Первая порция собирается с 8 до 16 ч, вторая — с 16 до 24 ч и третья — с 0 до 8 ч следующего дня. В каждой порции вычисляется глюкозурия в граммах по формуле, указанной выше. На основании полученного суточного профиля глюкозурии увеличивается (или назначается) доза противодиабетического препарата, максимум действия которого будет приходиться на период наибольшей глюкозурии. Например, больной получает интенсифицированную инсулинотерапию, включающую инъекции инсулина пролонгированного действия утром и вечером (базисная терапия) в сочетании с введением простого инсулина по 4 ЕД перед каждым приемом пищи. Содержание глюкозы в первой порции мочи 16 г, во второй — 10 г, в третьей порции — аглюкозурия. Очевидно, что глюкозурия в первых двух порциях мочи обусловлена, главным образом, посталиментарными пиками гликемии после завтрака и обеда, в связи с чем необходимо повысить утреннюю и дневную дозу простого инсулина.

Несмотря на широкую доступность средств контроля гликемии в настоящее время, коррекция лечения по глюкозурии продолжает сохранять определенное значение.

**Гликированный гемоглобин.** Гемоглобин, как и другие белки, находясь в растворе глюкозы, присоединяет к своей белковой части молекулы глюкозы за счет химических (неэнзиматических) связей. Эта реакция необратима. Количество гликированного белка пропорционально концентрации глюкозы и длительности инкубации. Поэтому уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в эритроцитах человека является интегральным показателем состояния углеводного обмена за предшествующие 90–120 дней, что соответствует длительности жизни эритроцита в организме (Гриншпун М. Н. [и др.], 1983).

Существует множество методов определения гликированного гемоглобина, наиболее точными из них являются хроматографические методы. В норме содержание HbA<sub>1c</sub> составляет 4–5,5 % (нормальные показатели несколько варьируют при использовании различных методов определения HbA<sub>1c</sub>). Уровень гликированного гемоглобина менее 6,5 % свидетельствует о хорошей компенсации заболевания в последние 3 месяца, 6,5–7,5 % — о субкомпенсации и более 7,5 % — о декомпенсации сахарного диабета (табл. 1.3).

В 1998 г. European Diabetes Policy Group ввела новые терапевтические цели в лечении сахарного диабета 1-го и 2-го типа (табл. 1.4–1.6). Как видно из табл. 1.4–1.6, ликвидировано понятие субкомпенсации сахарного диабета, а также ужесточены нормативы по показателям липидного обмена и артериальному давлению. Различные уровни липидов и кровяного давления градируются не по принципу «компенсация — субкомпенсация — декомпенсация», а с точки зрения риска развития макро- и микроангиопатий, что в большей степени соответствует требованиям их первичной и вторичной профилактики, а также позволяет правильно оценить прогноз заболевания.

Таблица 1.3

**Критерии компенсации сахарного диабета (European Diabetes Policy Group, 1998)**

Показатель	Уровень компенсации		
	хороший (компенсация)	удовлетворительный (субкомпенсация)	плохой (декомпенсация)
Гликемия, ммоль/л:			
натошак	4,4—6,1	6,2—7,8	> 7,8
через 2 ч после еды	4,4—8,0	< 10,0	> 10,0
Глюкозурия, %	0	< 0,5	> 0,5
HbA <sub>1c</sub> , % (N < 7,5 %)	< 8,0	< 9,5	> 9,5
HbA <sub>1c</sub> , % (N < 6,0 %)	< 6,5	< 7,5	> 7,5
Общий холестерин, ммоль/л	< 5,2	5,2—6,5	> 6,5
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	1,7—2,2	> 2,2
ЛПВП,* ммоль/л	> 1,1	0,9—1,1	< 0,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> :			
мужчины	< 25	< 27	> 27
женщины	< 24	< 26	> 26
АД, мм рт. ст.	< 140/90	< 160/95	> 160/95

\* ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Таблица 1.4

**Показатели углеводного обмена при сахарном диабете 1-го типа**  
(European Diabetes Policy Group, 1998)

Показатель	Норма (без диабета)	Адекватный уровень	Неадекватный уровень
HbA <sub>1c</sub> (%) при норме 4,0—6,0	< 6,1	6,1—7,5	> 7,5
Самоконтроль глюкозы крови, ммоль/л (мг %):			
натощак перед едой	4,0—5,0 (70—90)	5,1—6,5 (91—120)	> 6,5 (>120)
через 2 ч после еды	4,0—7,5 (70—135)	7,6—9,0 (136—160)	> 9,0 (>160)
перед сном	4,0—5,0 (70—90)	6,0—7,5 (110—135)	> 7,5 (>135)

Таблица 1.5

**Показатели липидного обмена при сахарном диабете 1-го типа\***

Показатель, ммоль/л (мг %)	Риск сердечно-сосудистых осложнений			
	Норма	Низкий	Умеренный	Высокий
Холестерин общий	3,3—5,2	< 4,8 (< 185)	4,8—6,0 (185—230)	> 6,0 (> 230)
ХС ЛПНП	0—3,9	< 3,0 (< 115)	3,0—4,0 (115—155)	> 4,0 (> 155)
ХС ЛПВП	0,7—2,0	> 1,2 (> 46)	1,0—1,2 (39—46)	< 1,0 (< 39)
Триглицериды	0,45—1,86	< 1,7 (< 150)	1,7—2,2 (150—200)	> 2,2 (> 200)

\* В последних международных рекомендациях требования по содержанию липидов ужесточены как при СД1, так и СД2. Так, целевым уровнем ХС ЛПНП признан 1,8 ммоль/л.

Таблица 1.6

**Углеводный, липидный обмен и уровень АД при сахарном диабете 2-го типа**  
(European Diabetes Policy Group, 1998)

Показатель	Низкий риск ангиопатии	Умеренный риск ангиопатии	Высокий риск ангиопатии
<b>Углеводный обмен</b>			
HbA <sub>1c</sub> (%)	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак, ммоль/л (мг%):			
в плазме венозной крови	≤ 6,0 (≤ 110)	> 6,0 (> 110)	≥ 7,0 (> 125)
в капиллярной крови (самоконтроль)	≤ 5,5 (≤ 100)	> 5,5 (> 100)	≥ 6,0 (> 110)
Постпрандиальная гликемия (2 ч после еды), ммоль/л (мг%):			
в плазме венозной крови	< 7,5 (> 135)	≥ 7,5 (≥ 135)	> 9,0 (> 160)
в капиллярной крови (самоконтроль)	< 7,5 (> 135)	≥ 7,5 (≥ 135)	> 9,0 (> 160)
<b>Липидный обмен</b>			
Общий холестерин	< 4,8 (< 185)	4,8—6,0 (185—230)	> 6,0 (> 230)
ХС ЛПНП	< 3,0 (< 115)	3,0—4,0 (115—155)	> 4,0 (> 155)
ХС ЛПВП	> 1,2 (> 46)	1,0—1,2 (39—46)	< 1,0 (< 39)
Триглицериды	< 1,7 (< 150)	1,7—2,2 (150—200)	> 2,2 (> 200)
<b>Уровень артериального давления</b>			
АД, мм рт. ст.	< 130/80	130—140/80—85	> 140/85



Кроме  $\text{HbA}_{1c}$ , в крови присутствуют и другие формы гликированного гемоглобина ( $\text{HbA}_{1a}$ ,  $\text{HbA}_{1b}$ ). Определение общего гликированного гемоглобина  $\text{HbA}_1$  ( $\text{HbA}_{1a+b+c}$ ) не менее информативно, чем исследование  $\text{HbA}_{1c}$ . В норме уровень  $\text{HbA}_1$  составляет 6–9 % от общего гемоглобина.

Исследование  $\text{HbA}_{1c}$  и  $\text{HbA}_1$  целесообразно проводить в динамике с интервалами 3–4 мес. для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий. Уровень гликированного гемоглобина не следует использовать для контроля за состоянием углеводного обмена у больных с уремией, находящихся на гемодиализе, больных муковисцидозом, гемолитической анемией, а также при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями синтеза мембраны эритроцитов (микросфероцитоз, талассемия и др.).

Важно подчеркнуть, что надежный контроль за состоянием компенсации сахарного диабета может быть обеспечен лишь при одновременном систематическом определении показателей глюкозы крови и исследовании уровня гликированного гемоглобина, так как величина последнего у больных с плохой компенсацией углеводного обмена и длительными периодами гипогликемии может оказаться в пределах нормы.

**Фруктозамин сыворотки крови.** Фруктозамин является гликированным белком, механизм образования которых аналогичен таковому для  $\text{HbA}_{1c}$ . В отличие от последнего, уровень фруктозамина характеризует состояние углеводного обмена у пациента в течение 1–3 нед., предшествовавших исследованию, что связано с более коротким по сравнению с гемоглобином периодом полужизни белков крови. У здоровых людей уровень фруктозамина в сыворотке крови составляет 2–2,8 ммоль/л, у лиц с удовлетворительной компенсацией сахарного диабета – 2,8–3,2 ммоль/л, а при декомпенсации углеводного обмена происходит его повышение до 3,7 ммоль/л и выше. Исследование фруктозамина в крови является важным показателем для динамической оценки степени компенсации углеводного обмена у беременных и детей, страдающих сахарным диабетом.

**Кетоновые тела крови и мочи.** Кетоновые тела (ацетоуксусная кислота и  $\beta$ -оксимасляная кислота) образуются в печени из продуктов липолиза и кетогенных аминокислот – лейцина, изолейцина, валина. При абсолютной инсулиновой недостаточности происходит выраженная активация липолиза и усиливается активность гепатоцитов в  $\beta$ -окислении жирных кислот. В результате этого наблюдается повышение уровня кетоновых тел в крови и появление их в моче. Для определения кетоновых тел в крови используется йодометрический метод Энгфельда–Пинкуссена в модификации Лейтеса и Одинова и колориметрический метод с использованием салицилового альдегида (метод Нательсона). У здоровых людей уровень кетоновых тел составляет 0,9–1,7 ммоль/л (5–10 мг %) при определении йодометрическим методом и 0,3–0,4 ммоль/л (2–2,5 мг %) – при определении методом Нательсона.

Различные методики исследования кетоновых тел в моче (пробы Ланге, Ротеры, индикаторные полоски, наборы с таблетками для определения кетоновых тел) основаны на реакции нитропрусида натрия с кетоновыми телами в щелочной среде с развитием красно-фиолетового окрашивания. Результат определения обычно выражается полуколичественно: (+) – слабopоложительная реакция, (++) и (+++) – положительная, (++++) – резко положительная.

Повышение концентрации кетоновых тел в крови и появление их в моче может наблюдаться при быстром похудании, в том числе при лечении полным голоданием. Наиболее частая причина кетоацидоза — выраженная декомпенсация сахарного диабета 1-го типа, а также длительно протекающего диабета 2-го типа при истощении  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и развитии абсолютной инсулиновой недостаточности. Очень высокая кетонемия (до 100–170 ммоль/л) и резко положительная реакция мочи на ацетон отмечаются при кетоацидотической диабетической коме (Старостина Е. Г., 2004).

**Молочная кислота крови.** Для определения содержания лактата в крови используется метод по реакции с параоксидифенилом. Нормальный уровень молочной кислоты в крови составляет 0,6–1,3 ммоль/л (5,6–12 мг %). Концентрация молочной кислоты в крови значительно возрастает при лактатацидотической диабетической коме, которая обычно развивается у больных сахарным диабетом в сочетании с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной систем и при наличии хронической почечной недостаточности. Развитию лактатацидоза у таких больных способствует терапия бигуанидами (Старостина Е. Г., 2004).

Лабораторные показатели, перечисленные выше, а также некоторые общеизвестные биохимические тесты используются для дифференциальной диагностики различных видов диабетических ком и гипогликемической комы (табл. 1.7).

Таблица 1.7

**Лабораторные критерии, используемые для дифференциальной диагностики коматозных состояний при сахарном диабете**

Показатель	Вид комы			
	Кетоацидотическая	Гиперосмолярная	Лактатацидотическая	Гипогликемическая
Глюкоза крови	Значительно повышена, обычно выше 30 ммоль/л	Обычно выше 50 ммоль/л, может достигать 100 ммоль/л	Умеренное повышение или норма	Снижена
Глюкоза мочи	Значительная глюкозурия		Умеренная глюкозурия, иногда аглюкозурия	Нет
Кетоновые тела в крови	Резко повышены	Норма	Норма	Норма
Реакция мочи на ацетон	Отрицательная			
pH крови	7,2–7,0 и ниже	Норма	7,2–7,0 и ниже	Норма
Осмолярность плазмы крови	Сначала норма, затем умеренное повышение	Повышена до 400 и более мосмоль/л	Норма	Норма
Молочная кислота крови	Норма	Норма	Значительное повышение	Норма

**Иммунореактивный инсулин (ИРИ) сыворотки крови.** Широко используются радиоиммунологический и иммуноферментный методы определения ИРИ. В норме уровень ИРИ сыворотки крови составляет 3–20 мкЕД/мл (РИА).

Секреция инсулина снижена при сахарном диабете 1-го типа, однако определение ИРИ не позволяет оценить функциональное состояние  $\beta$ -клеток у таких

больных, поскольку реактивы реагируют не только с эндогенным ИРИ, но и с препаратами экзогенно вводимого больному инсулина.

Содержание ИРИ в сыворотке крови значительно повышено, нередко до 60 мкЕД/мл и более, у лиц с органическим гиперинсулинизмом (инсулиномой, гиперплазией  $\beta$ -клеток, незидиобластозом). У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на ранних стадиях болезни уровень ИРИ умеренно повышен, но длительное течение заболевания сопровождается постепенным снижением секреции ИРИ. Гиперинсулинемия также может обнаруживаться у лиц с акромегалией, ожирением, эндогенным гиперкортизолизмом, нарушенной толерантностью к глюкозе.

Определенное диагностическое значение имеет одновременное определение в крови уровня глюкозы и ИРИ с расчетом отношения ИРИ (мкЕД/мл)/глюкоза (мг %). У здоровых людей этот показатель всегда ниже 0,4, а у больных с инсулиномой этот показатель выше 0,4 и нередко достигает 1.

Учитывая, что выделены более 50 этиологических и патогенетических разновидностей гипогликемического синдрома, среди которых органический гиперинсулинизм не является наиболее частой причиной гипогликемии, для диагностики этой формы патологии часто необходимо применять функциональные тесты: пробу с толбутамидом, пробу с голоданием, пробу с глюкагоном.

*Проба с голоданием.* У здоровых лиц голодание сопровождается подавлением секреции инсулина и снижением гликемии до определенного уровня. У больных инсулиномой секреция инсулина не подавляется голодом и более значительно снижается уровень глюкозы в крови, в связи с чем значительно возрастает отношение ИРИ/глюкоза.

Тест проводится только в стационарных условиях. Во время пробы пациенту разрешается пить воду и чай без сахара, при этом его физическая активность не ограничивается. Голодание начинается с 20.00–24.00 ч дня, предшествующего началу пробы, и продолжается в течение 12–24 ч (у взрослых при отсутствии гипогликемии — до 72 ч). Утром больному устанавливается венозный катетер или игла-бабочка и производится взятие крови, которое в последующем повторяется через каждые 1–2 ч для определения глюкозы в плазме и ИРИ — в сыворотке крови. При появлении признаков гипогликемии берут внеочередную пробу крови и прекращают исследование после внутривенного введения 40–60 мл 40 % раствора глюкозы.

У здоровых людей и лиц с гипогликемиями функционального генеза на фоне голодания в течение 24–72 ч гипогликемия, как правило, не развивается, содержание глюкозы в плазме крови может уменьшаться до 1,7 ммоль/л у женщин и до 2,7 ммоль/л — у мужчин; отмечается снижение уровня ИРИ до 4,0 мкЕД/мл и ниже, а также соотношения ИРИ (мкЕД/мл)/глюкоза (ммоль/л)  $\leq 5$ .

У лиц с органическим гиперинсулинизмом развивается тяжелое гипогликемическое состояние (у 70 % больных в 1-е сут., у 25 % — на 2-е сут, у 5 % — на 3-и сут. голодания) со снижением уровня глюкозы  $< 1,7$  ммоль/л. В ходе пробы секреция инсулина не уменьшается и обычно превышает 10 мкЕД/мл, а соотношение ИРИ (мкЕД/мл)/глюкоза (ммоль/л) становится  $> 5$ .

*Проба с глюкагоном.* Эта проба основана на стимулирующем действии глюкагона на функцию  $\beta$ -клеток и процессы гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, что приводит к гипергликемии и увеличению выброса инсулина, более выраженному у больных с органическим инсулинизмом.

Проба проводится в стационарных условиях утром натощак. После постановки венозного катетера и взятия крови для определения исходного уровня глюкозы в плазме и ИРИ — в сыворотке крови обследуемому внутривенно струйно вводится глюкагон в дозе 1 мг. Повторное взятие крови для определения глюкозы и ИРИ осуществляют через 3, 6, 15, 20, 30 и 60 мин после введения глюкагона.

В норме, через 3–15 мин после введения глюкагона возрастает уровень глюкозы, а содержание ИРИ в сыворотке крови увеличивается до 70 мкЕД/мл и выше. Через 30–60 мин после введения глюкагона уровень глюкозы снижается до исходного и ниже, а также нормализуется содержание в крови ИРИ, в связи с чем гипогликемия не развивается.

У 70–80 % больных с органическим гиперинсулинизмом концентрация ИРИ в сыворотке крови через 3–30 мин после введения глюкагона значительно возрастает и превышает 130 мкЕД/мл. В некоторых случаях, чтобы определить максимальную концентрацию ИРИ, приходится брать пробы крови каждые 5 мин в интервале от 6 до 30 мин исследования. У части больных через 30–60 мин после введения глюкагона уровень гликемии становится намного ниже исходного и развивается гипогликемия.

У пациентов с ожирением и лиц, принимающих сульфаниламидные препараты, можно получить ложноположительные, а у больных, получающих тиазидовые диуретики, diaзоксид или фенитоин, напротив, ложноотрицательные результаты.

**С-пептид сыворотки крови.** С-пептид — это фрагмент молекулы проинсулина, в результате отщепления которого из проинсулина образуются эквивалентные количества инсулина и С-пептида, секретируемые в кровь. Учитывая, что лечебные препараты инсулина не содержат С-пептид, определение этого белка в сыворотке крови позволяет оценить функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы у больных сахарного диабета, получающих инсулин. Это в ряде случаев помогает в дифференциальной диагностике диабета 1-го и 2-го типа и иногда дает основания перейти с инсулинотерапии на лечение пероральными препаратами пациентов со 2-м типом сахарного диабета, которым по тем или иным причинам были неоправданно назначены препараты инсулина. Концентрация С-пептида в сыворотке крови здоровых людей при использовании метода РИА варьирует от 0,5 до 3 нг/мл.

Для диагностики органического гиперинсулинизма применяется супрессивная проба с инсулином, которая основана на том, что экзогенный инсулин подавляет продукцию инсулина и С-пептида нормальными  $\beta$ -клетками и не влияет на секреторную активность опухолевых клеток.

Проба проводится только в стационаре. Обследуемому утром натощак или после легкого завтрака устанавливают внутривенную инфузионную систему и берут кровь для определения исходных уровней глюкозы в плазме и С-пептида в сыворотке крови. При уровне гликемии менее 2,7 ммоль/л проведение пробы противопоказано. Обследуемому внутривенно капельно на изотоническом растворе NaCl с постоянной скоростью вводится простой инсулин (актрапид, инсулрап, хумулин Р и др.) в дозе 0,1 ЕД/кг массы тела в течение 60 мин. Взятие крови для повторного определения глюкозы и С-пептида осуществляется через 10, 20, 30, 40, 50, 60 и 90 мин после начала инфузии инсулина.

Результаты считаются достоверными при снижении уровня глюкозы крови до 2,2 ммоль/л и ниже хотя бы в одной из проб. В норме и при медикаментоз-

ной гипогликемии уровень С-пептида снижается более чем в 1,5 раза, достигая 0,4 нмоль/л и ниже. У больных инсулиномой концентрация С-пептида в сыворотке крови не изменяется или снижается менее чем в 1,5 раза и не достигает 0,4 нмоль/л.

**Проинсулин сыворотки крови.** В процессе секреции инсулина в кровь попадают небольшие количества проинсулина. Для определения уровня проинсулина в крови используется радиоиммунологический метод. Пробы крови должны быть отцентрифугированы на ледяной бане, сыворотка немедленно отделена и заморожена. В норме содержание в крови проинсулина не должно превышать 30 % от уровня ИРИ. Повышение уровня проинсулина натошак более 40 % от уровня ИРИ характерно для больных инсулиномой, а также может встречаться у лиц с наследственными дефектами синтеза инсулина.

Исследование секреции проинсулина в сочетании с определением уровней ИРИ, С-пептида и глюкозы в крови полезно при проведении дифференциальной диагностики органического гиперинсулинизма с гипогликемиями, обусловленными приемом сахароснижающих препаратов (табл. 1.8).

Таблица 1.8

**Дифференциально-диагностические лабораторные критерии органического гиперинсулинизма и медикаментозных гипогликемий**

Содержание в крови	Инсулинома	Экзогенное введение инсулина	Прием сульфаниламидных препаратов
ИРИ	↑	↑↑	↑
Отношение ИРИ/глюкоза	↑	↑↑	↑
С-пептид	↑	Н, ↓	↑
Проинсулин	↑	Н, ↓	Н

Обозначения: ИРИ — иммунореактивный инсулин; Н — норма; ↑ — повышение; ↓ — снижение показателей.

В ряде случаев как для научно-исследовательских, так и для клинических целей бывает необходимо оценить чувствительность тканей к инсулину, в частности при оценке степени тканевой инсулинорезистентности. Для решения этой задачи используется *клемп-метод*.

Исследование проводится с помощью биостатора — аппарата искусственной поджелудочной железы. В течение 5 ч осуществляется постоянная внутривенная инфузия простого инсулина со скоростью 40 мЕД/м<sup>2</sup> поверхности тела в минуту на физиологическом растворе с добавлением 20 % раствора альбумина, препятствующего сорбции инсулина на стенках флакона и инфузионной системы. При этой скорости введения инсулина уровень его в плазме составляет от 80 до 113 мкЕД/мл, в результате чего полностью подавляется выработка эндогенного инсулина — для этого обычно достаточна концентрация 50 мкЕД/мл, а также угнетается продукция глюкозы печенью (Старостина Е. Г., Анциферов М. Б., 1991).

Одновременно проводится постоянное вливание глюкозы в количествах, необходимых для поддержания эугликемии. В таких условиях утилизируется только экзогенная глюкоза, и количество вводимой глюкозы характеризует то ее количество, которое усваивается тканями. Рассчитывается коэффициент утилизации глюкозы тканями (УГТ), равный массе глюкозы, метаболизируемой при эугликемии на единицу массы тела больного в минуту. Чем ниже УГТ, тем выра-

женнее инсулинорезистентность у пациента. Для расчета УГТ берут величины, полученные в течение последних 2 ч исследования, так как стабилизация показателей наступает через 2—2,5 ч от начала теста.

В настоящее время существуют методы определения антител к компонентам островковых клеток (GAD<sub>65</sub>, IA-2, IA-2B др.) поджелудочной железы. Известно, что у лиц с диабетом 1-го типа эти антитела появляются за несколько лет до клинической манифестации заболевания и исчезают из циркуляции примерно через 1 год после начала ИЗСД. Имеется два клинических показания к определению АОК. Это исследование следует проводить лицам с высокой вероятностью развития сахарного диабета 1-го типа. Кроме того, выявление АОК у больных сахарным диабетом 1-го типа свидетельствует о целесообразности проведения им плазмафереза и плазмолимфоцитафереза с целью снижения интенсивности аутоиммунного процесса и сохранения резидуальной функции β-клеток. В некоторых случаях определение антител к островковым клеткам может быть дополнительным тестом в дифференциальной диагностике диабета 1-го и 2-го типа при впервые выявленных нарушениях углеводного обмена.

Определенное клиническое значение имеют методы определения других гормонов, продуцируемых островками поджелудочной железы.

**Гастрин плазмы крови.** Гастрин в норме вырабатывается G-клетками, расположенными в антральном отделе желудка и верхних отделах тонкого кишечника. Физиологическое действие гастрина заключается в стимуляции секреции соляной кислоты и пепсина желудочными железами. Разработан радиоиммунологический метод определения гастрина. Нормальный уровень — 20—100 пг/мл. Содержание гастрина в плазме крови значительно повышается (более 500 пг/мл) при гастриноме — опухоли из измененных δ-клеток панкреатических островков (синдром Золлингера—Эллисона). Гипергастринемия также может наблюдаться у больных с В<sub>12</sub>-дефицитной анемией, атрофическим гастритом, раком желудка, хронической почечной недостаточностью (у 50 % больных). Снижение уровня гастрина в крови наблюдается при резекции антрального отдела желудка в сочетании с ваготомией.

Интерпретация данных о секреции гастрина должна проводиться с учетом показателей кислотности желудочного сока. Так, для синдрома Золлингера — Эллисона характерна гипергастринемия с высокой продукцией соляной кислоты. Для других заболеваний, протекающих с повышением секреции гастрина, характерна нормальная или сниженная кислотпродуцирующая функция желудка. В сомнительных случаях (например, при гиперсекреции соляной кислоты и пограничных или несколько повышенных значениях секреции гастрина) используются тесты стимуляции кальцием и секретинном.

*Тест стимуляции кальцием.* Данный тест проводится у больных с подозрением на синдром Золлингера—Эллисона без существенного повышения базального уровня гастрина и в качестве подтверждающего теста после положительной пробы с секретинном. Он основан на неадекватно высоком повышении секреции гастрина опухолевыми клетками в ответ на стимуляцию кальцием.

Обследуемому в утренние часы натощак в кубитальную вену устанавливается инфузионная система, а на контрлатеральной стороне — венозный катетер, из которого берут кровь для определения фонового уровня гастрина в сыворотке. Затем в течение 4 ч больному внутривенно капельно вводится глюконат кальция в дозе 15 мг/кг массы тела, разведенный в 500 мл 0,9 % раствора хлорида

натрия. Повторное взятие крови для определения уровня гастрина производится через 1, 2, 3 и 4 ч после начала введения глюконата кальция.

У здоровых людей в ходе пробы содержание гастрина существенно не изменяется или повышается незначительно. У больных гастриномой отмечается более чем двукратное (обычно > 400 пг/мл) по сравнению с исходным уровнем увеличение содержания гастрина в крови.

*Тест стимуляции секретинном.* Этот тест основан на парадоксальном стимулирующем эффекте секретина, оказываемом на продукцию гастрина опухолевыми клетками, и является наиболее информативной пробой при диагностике гастриномы.

Больному в утренние часы натощак устанавливается венозный катетер, из которого берется кровь для определения фонового уровня гастрина в сыворотке. Затем внутривенно болюсно в течение 30 с вводится секретин в дозе 2–3 ЕД/кг массы тела, разведенный в 0,9 % растворе NaCl. Пробы крови для определения уровня гастрина повторно берут через 15, 30, 45, 60 мин после введения секретина. У здоровых людей содержание в крови гастрина при введении секретина не изменяется или слегка снижается. У больных гастриномой отмечается отчетливое повышение содержания в крови гастрина (более 100–1400 пг/мл в зависимости от исходного уровня) через 5 мин после введения секретина с пиком секреции на 45-й и 60-й минутах пробы.

**Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП).** Для определения ВИП в плазме крови используется радиоиммунологический метод. Нормальное его содержание составляет 23–63 пг/мл. Уровень ВИП значительно повышается у больных опухолями из островковых клеток поджелудочной железы, продуцирующих вазоактивный интестинальный полипептид, клинически проявляющийся синдромом водной диареи–гипокалиемии–ахлоргидрии (синдром Вернера – Моррисона).

**Глюкагон плазмы крови.** Определяется радиоиммунологическим методом. Кровь для исследования глюкагона (так же, как и гастрина, ВИП и соматостатина) берут в пробирку, содержащую небольшое количество 6 % этилендиаминтетраацетата (антикоагулянт) и апротинина или контрикала (ингибитор протеаз). Нормальный уровень глюкагона в плазме крови составляет 60–200 пг/мл.

Умеренное повышение содержания глюкагона наблюдается при голодании, декомпенсации сахарного диабета, хронических заболеваниях печени, тяжелом панкреатите, хронической почечной недостаточности, гиперлиппротеинемии III и IV типов, тяжелом стрессе (травма, инфекции, ожоги), акромегалии. Значительное повышение уровня глюкагона в крови является признаком глюкагономы – опухоли из панкреатических  $\alpha$ -клеток, клинически проявляющейся диспептическими расстройствами, дерматитом, сахарным диабетом, протекающим по типу инсулиннезависимого, психическими расстройствами, диареей, венозным тромбозом, анемией и похуданием.

Продукция глюкагона может снижаться у пациентов, страдающих муковисцидозом, хроническим панкреатитом, при состоянии после панкреатэктомии.

**Соматостатин плазмы крови.** В плазме крови соматостатин определяется радиоиммунологическим методом. В норме его содержание должно быть менее 25 пг/мл. Секретия соматостатина в крови может возрастать при акромегалии и сахарном диабете 1-го типа. Существенное увеличение продукции этого гормона

обнаруживается при соматостатиноме — опухоли из панкреатических D-клеток, для которой характерны холелитиаз, сахарный диабет, диарея, стеаторея, гипохлоргидрия, анемия и похудание.

**Хромогранин А плазмы крови.** Хромогранин А — это белок, содержащийся в клетках APUD-системы, в том числе в эндокринных клетках поджелудочной железы. В плазме крови определяется радиоиммунологическим методом. Содержание у здоровых людей варьирует от 100 до 320 нг/мл. Уровень хромогранина А может значительно повышаться у лиц с островковоклеточными опухолями поджелудочной железы. Это позволяет использовать определение хромогранина А в качестве маркера таких опухолей. Чувствительность метода составляет 94 %, а специфичность приближается к 100 %. Вместе с тем необходимо учитывать, что увеличение содержания хромогранина А наблюдается при апудомах самой различной локализации и функциональной активности, поэтому результаты исследования концентрации этого белка должны оцениваться только в комплексе с результатами гормональных и интраскопических исследований.

### 1.2.2. Топическая диагностика островковоклеточных опухолей поджелудочной железы

Островковоклеточные опухоли поджелудочной железы (ОКОПЖ) относятся к группе гастроэнтеропанкреатических новообразований и могут развиваться из различных клеток панкреатических островков. В 85 % случаев ОКОПЖ функционально активны и имеют отчетливую клиническую симптоматику. Примерно в 15 % случаев выявляются функционально неактивные ОКОПЖ, протекающие бессимптомно. К причинам латентного течения ОКОПЖ относят: продукцию малых (клинически незначимых) количеств гормона; выработку биологически неактивных форм гормона или нарушение процессов его высвобождения; случаи, когда значительная гиперсекреция гормона не имеет клинических проявлений из-за физиологических свойств последнего (например, панкреатический полипептид).

Островковоклеточные опухоли поджелудочной железы относятся к редким новообразованиям с частотой 1 случай на 1 млн населения в год. Они чаще выявляются у лиц молодого и среднего возраста и не зависят от пола. Несмотря на то что большинство функционирующих ОКОПЖ обладают мультигормональной активностью, в зависимости от преобладающего характера секреции выделяют инсулиномы, гастриномы, глюкагономы, випомы, соматостатиномы и АКТГ-продуцирующие опухоли, которые существенно отличаются по локализации, степени злокачественности, частоте метастазирования, возможности мультицентричного роста (табл. 1.9 и 1.10). Среди ОКОПЖ наиболее часто встречаются инсулиномы и гастриномы.

Установлена отчетливая взаимосвязь между размерами, строением и течением ОКОПЖ, за исключением гастрином. Так, опухоли малых размеров чаще характеризуются гомогенным строением и протекают без локальной инвазии и метастазирования. Опухоли больших размеров обычно содержат очаги кистозной дегенерации, некрозов, кальцификации; прорастают в сосуды и нервы и имеют отдаленные метастазы. Как правило, клинические проявления крупных ОКОПЖ менее выражены, чем опухолей малых размеров.



Таблица 1.9

**Характеристика ОКОПЖ по размерам и локализации**

Тип ОКОПЖ	Размер	Панкреатическая локализация, %			Внепанкреатическая локализация, %
		Головка	Тело	Хвост	
Инсулинома	Малый	30	40	30	< 5
Гастронома	Малый, средний	> 70	10	10	< 25
Глюкагонома	Большой	12	38	50	0
Випома	Малый	20	40	40	0
Соматостатинома	Большой	—	—	—	30

Таблица 1.10

**Характеристика ОКОПЖ по степени злокачественности и особенностям роста**

Тип ОКОПЖ	Мультицентричный рост, %	Злокачественность, %	Частота метастазирования, %
Инсулинома	10	5—16	31
Гастронома	20—40	60	50—80
Глюкагонома	2—4	82	> 50
Випома	20	50	50
Соматостатинома	10	> 90	75

Наибольшие трудности для топической диагностики представляют инсулиномы, гастриномы и випомы, что связано с их малыми размерами. Так, диаметр 50—70 % инсулином не превышает 2 см, а около 30 % гастрином — 1 см. Кроме того, гормонально-активные ОКОПЖ часто бывают множественными, особенно при синдроме МЭН1, и имеют внепанкреатическое расположение (гастронома, соматостатинома). Указанные особенности требуют использования более сложных методов визуализации и нередко их комбинаций, которые не всегда оказываются эффективными. Так, около 40 % больных с гастриномами подвергаются хирургическому вмешательству без предоперационной локализации первичного очага.

Топическая диагностика функционально неактивных ОКОПЖ обычно не вызывает затруднений, но, как правило, оказывается поздней, так как в большинстве случаев к моменту выявления опухоли достигает значительных размеров и имеет отдаленные метастазы.

Различают дооперационные и интраоперационные методы топической диагностики ОКОПЖ. Из дооперационных методов основными являются УЗИ, КТ и МР-томография, а также селективная ангиография и чрескожная чреспеченочная катетеризация портальной вены с забором проб. Кроме того, в последние годы за рубежом большое распространение получил метод сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов после введения больному меченых аналогов соматостатина. Во время операции для локализации опухоли используется пальпация в сочетании с ультразвуковым исследованием.