

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

С. В. Недогода, И. Н. Барыкина

Гипогликемический синдром – клинический симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания плазменного уровня глюкозы с развитием гипогликемии. Гипогликемией принято считать снижение плазменной концентрации глюкозы ниже 2,2–2,8 ммоль/л.

Гипогликемия – это не самостоятельное заболевание, а синдром, обусловленный падением концентрации глюкозы в крови ниже минимального уровня, к которому адаптирован организм. Причины гипогликемии многообразны. Она может быть вызвана лекарственными средствами, опухолями, врожденными или послеоперационными аномалиями ЖКТ, эндокринными и другими заболеваниями. Иногда гипогликемия возникает при инфекциях и нарушении толерантности к глюкозе, т. е. в ситуациях, для которых характерно повышение уровня глюкозы. Диагноз гипогликемии обычно не представляет трудностей, гораздо сложнее установить ее причину.

В клинической практике обычно используется термин «гипогликемическое состояние» (триада Уиппла).

В триаду Уиппла входят: истинная лабораторная гипогликемия; клинические симптомы активации симпатической нервной системы и нарушения ЦНС (клиническая гипогликемия); исчезновение симптоматики на фоне введения глюкозы.

Здоровый человек обычно не испытывает гипогликемических состояний; исключение составляют 3 физиологических ситуации — беременность, длительная интенсивная физическая работа и длительное голодание.

Гипогликемия как клинический синдром, проявляющийся активацией симпатической нервной системы в сочетании с нарушениями ЦНС не идентичен «лабораторной гипогликемии»: клинические симптомы могут возникать как при более низких уровнях глюкозы – от 1,1–1,7 ммоль/л у новорожденных, так и при уровне 5–7 ммоль/л у больных с длительно декомпенсированным сахарным диабетом

Патогенетической основой гипогликемии является повышенный клиренс глюкозы и/или снижение поступления глюкозы в кровь. Избыточный клиренс глюкозы наиболее часто раз-

вивается при гиперинсулинизме, который подразделяется на эндогенный и экзогенный.

Причиной эндогенного гиперинсулинизма, приводящего к развитию ГС, могут быть автономная секреция инсулина (инсулинома), а также рассогласование процессов всасывания глюкозы в кишечнике с выбросом инсулина В-клетками островков Лангерганса, которое в свою очередь может быть связано с нарушением пропульсивной и/или эндокринной функции ЖКТ, а в крайних редких случаях – с обратимым связыванием инсулина антителами (болезнь Хирата).

Причиной экзогенного гиперинсулинизма является введение инсулина или стимуляторов его секреции из вне (препараты сульфонилмочевины).

Повышенный клиренс глюкозы может привести к гипогликемии только при неадекватной продукции глюкозы печенью, нарушением гликогенолиза в результате ферментных дефектов (гликогенозы) или его вторичного подавления при непереносимости фруктозы, нарушением глюконеогенеза в результате недостаточности стимулирующих его гормонов, прежде всего глюкокортикоидов (надпочечниковая недостаточность) или его подавление алкоголем. Избыточный клиренс глюкозы крови развивается при ее поглощении крупными опухолями печени (синдром Вольфа-Надлера-Элиота), коры надпочечников (синдром Андерсона), опухолями мезенхимального происхождения (синдром Деже-Петтера), которые могут секретировать инсулиноподобные субстанции. Снижение поступления глюкозы в кровь происходит при синдроме мальабсорбции, длительном голодании.

Описана так называемая идиопатическая семейная гипогликемия (синдром Мак-Куорри), являющаяся наследственным заболеванием, обусловленным генетическим дефектом фермента инсулиназы, вследствие чего расщепление инсулина, выбрасываемого в кровоток, происходит немедленно. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

В отдельную группу следует отнести гипогликемии при тяжелой органной недостаточности (почечной, сердечной, полиорганной, сепсисе), когда большинство этапов углеводного обмена оказывается нарушенным одновременно.

30 В связи со значительной этиологической гетерогенностью гипогликемических рас-

стройств данные об их распространенности отсутствуют. Гипогликемия как лабораторный феномен не является редкостью, однако в большинстве случаев она не имеет самостоятельного клинического значения, являясь одним из симптомов основного заболевания. При ГС лабораторным данным соответствует выраженная клиническая симптоматика.

КЛАССИФИКАЦИЯ

ГС подразделяется на 2 основные формы: возникающий натощак (тощачковая, голодовая, спонтанная гипогликемия) и через 2–4 часа после еды (реактивная, постпрандиальная, алиментарная гипогликемия).

Тощачковой форме ГС соответствует органическая патология, при которой имеет место секреция инсулина и/или инсулиноподобных субстанций в автономном режиме, независимо от уровня гликемии и других регуляторных механизмов (инсулинома).

Постпрандиальная гипогликемия встречается при широком спектре состояний, основной патогенетической особенностью которых является рассогласование процессов поступления глюкозы из кишечника с действием факторов, регулирующих ее плазменный уровень, главными из которых являются инсулин и глюкагон.

Отдельно рассматривается токсический ГС, который может развиваться при передозировке препаратами сульфонилмочевины, пентамидином, салицилатами, анаприлином, хинидином, галоперидолом, особенно в сочетании с приемом алкоголя. Следует учитывать возможность артериального характера ГС, а также введение инсулина с суицидальной или криминальной целью.

Клиническая классификация ГС (Crejer P. E., 1992, с изменениями)

1. Тощачковая (голодовая) гипогликемия:

- эндогенный гиперинсулинизм (инсулинома, гиперплазия инсулярного аппарата поджелудочной железы – незидиобластоз, эктопическая продукция инсулина или инсулиноподобных факторов);

- токсическая гипогликемия (инсулин, ПСМ, алкоголь, пентамидин, хинидин, салицилаты и др.);

- тяжелая органная недостаточность (печеночная, сердечная, почечная недостаточность, сепсис);

- гормональная недостаточность (надпочечниковая недостаточность, недостаточность гормона роста);

- небетаклеточные опухоли (мезенхимомы, печени, коры надпочечников);

- гипогликемии у детей (неонатальная гипогликемия, гликогенозы, кетогенная гипогликемия).

2. Постпрандиальная (реактивная, функциональная) гипогликемия:

- постпрандиальный гипогликемический синдром;

- при нарушении моторики (пассажа пищи) ЖКТ;

- идиопатический постпрандиальный гипогликемический синдром;

- дефекты ферментов углеводного обмена (галактоземия, непереносимость фруктозы);

- аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата) .

В основе патогенеза гипогликемии, по современным представлениям, лежит снижение утилизации глюкозы клетками центральной нервной системы. Известно, что свободная глюкоза является основным энергетическим субстратом для клеток головного мозга. Недостаточное обеспечение мозга глюкозой приводит к развитию гипоксии с последующим прогрессирующим нарушением метаболизма углеводов и белков в клетках центральной нервной системы. Различные отделы мозга поражаются в определенной последовательности, что и обуславливает характерное изменение клинической симптоматики по мере прогрессирования гипогликемического состояния. В первую очередь от гипогликемии страдает кора головного мозга, затем подкорковые структуры, мозжечок, а в конечном итоге нарушаются функции продолговатого мозга. Мозг получает свое питание за счет углеводов. Вместе с тем в мозг депонируется мало глюкозы. Энергетические потребности клеток центральной нервной системы очень велики. Ткань мозга потребляет в 30 раз больше кислорода, чем мышечная ткань. Недостаточность глюкозы сопровождается снижением потребления кислорода клетками центральной нервной системы даже при достаточном насыщении крови кислородом, в связи с чем симптомы гипогликемии аналогичны признакам кислородной недостаточности. В патогенезе гипогликемии решающим фактором является способность утилизации глюкозы, поэтому гипогликемические состояния могут наблюдаться при нормальном и даже повышенном содержании глюкозы кро-

ви, но при подавлении процессов поступления глюкозы в клетку. Вследствие энергетического голодания клеток наиболее дифференцированных отделов мозга (коры и диэнцефальных структур) возникают раздражительность, беспокойство, головокружение, сонливость, апатия, неадекватная речь или поступки. В случае поражения филогенетически более древних отделов мозга (продолговатый мозг, верхние отделы спинного мозга) развиваются тонические и клонические судороги, гиперкинезы, угнетение сухожильных и брюшных рефлексов, аншкория, нистагм. Гипогликемия является адекватным стимулятором симпатoadrenalной системы, что приводит к повышению в крови содержания катехоламинов (адреналина и норадреналина). Это проявляется характерной вегетативной симптоматикой – слабостью, потливостью, тремором, тахикардией. В то же время гипогликемия вызывает раздражение гипоталамуса с последующей активацией контринсулярных нейрогормональных систем (кортикотропин – глюкокортикоиды – соматотропин). Повышение активности контринсулярных систем – компенсаторная реакция организма, направленная на ликвидацию гипогликемии. Значительное место в устранении гипогликемии путем саморегуляции принадлежит гормону поджелудочной железы глюкагону, который активирует распад гликогена, в первую очередь в печени. Длительное углеводное голодание и гипоксия мозга сопровождаются не только функциональными, но и морфологическими изменениями, вплоть до некроза или отека отдельных участков головного мозга. Избыток катехоламинов при гипогликемии приводит к нарушению тонуса сосудов головного мозга и стазу крови в них. Замедление тока крови ведет к повышенному тромбообразованию с последующими осложнениями. Высказываются предположения, что одной из причин неврологических расстройств при гипогликемии может быть снижение образования аминокислот и пептидов, необходимых для нормальной деятельности нейронов. Следует помнить, что гипогликемическое состояние способствует кетогенезу. Механизм здесь следующий. При снижении глюкозы крови и развитии энергетической недостаточности повышается секреция катехоламинов и соматотропина, усиливающих липолиз, что создает условия для накопления в крови бета-оксимасляной и ацетоуксусной кислот – основных субстратов кетоза.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Развитию гипогликемической комы предшествуют следующие клинические стадии гипогликемии.

I стадия – патогенетически обусловлена гипоксией клеток высших отделов центральной нервной системы, преимущественно коры головного мозга. Клинические признаки весьма многообразны. Они характеризуются возбуждением или подавленностью, чувством беспокойства, изменением настроения, головной болью. При объективном обследовании можно отметить влажность кожных покровов, тахикардию. К сожалению, не все больные при этом испытывают чувство голода, в связи с чем не расценивают свое состояние как проявление гипогликемической реакции.

II стадия – патогенетическую основу ее составляет поражение субкортикально-диэнцефальной области. Клиническая симптоматика характеризуется неадекватным поведением, манерностью, двигательным возбуждением, тремором, обильной потливостью, гиперемией лица, выраженной тахикардией и артериальной гипертензией.

III стадия – гипогликемия обусловлена нарушением функциональной активности среднего мозга и характеризуется резким повышением тонуса мышц, развитием тонико-клонических судорог, напоминающих эпилептический припадок, появлением симптомов Бабинского, расширением зрачков. Сохраняются выраженная влажность кожных покровов, тахикардия и повышенное артериальное давление.

IV стадия – связана с нарушением функций, регулируемых верхними отделами продолговатого мозга (собственно кома). Клиническая симптоматика гипогликемической комы: отсутствие сознания; сухожильные и периостальные рефлексы повышены; тонус глазных яблок тоже повышен, зрачки расширены; кожные покровы влажные, температура тела нормальная или слегка повышена; дыхание обычное, запах ацетона, как правило, отсутствует; тоны сердца могут быть усилены, пульс учащен, артериальное давление повышенное или нормальное.

V стадия – патогенетически связана с нарастающим гипергидрозом и вовлечением в процесс регулирующих функций нижней части продолговатого мозга. Клиническая картина отражает прогрессирование коматозного состо-

яния. При этом наблюдается арефлексия, тонус мышц снижается, прекращается обильное потоотделение, может быть нарушение дыхания центрального генеза, артериальное давление падает, нарушается ритм сердца.

Следует подчеркнуть, что нередко наблюдаются и атипичные гипогликемические состояния, патогенетической основой которых является поражение лимбико-ретикулярной области. В таких случаях клинические признаки гипогликемии характеризуются тошнотой, рвотой, брадикардией, а нарушения психики проявляются эйфорией. Опасным для жизни состоянием, сопровождающим гипогликемию, является отек мозга. Развитие отека мозга обусловлено несколькими факторами: поздней диагностикой, ошибочным введением инсулина или передозировкой гипертонического (40 %) раствора глюкозы. Клинические проявления отека мозга – менингеальные симптомы, рвота, повышение температуры тела, нарушения дыхания и ритма сердца. Последствия гипогликемических состояний можно разделить на ближайшие и отдаленные. Первые развиваются через несколько часов после гипогликемической реакции. К ним относятся гемипарезы и гемиплегии, афазия, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения. Отдаленные последствия развиваются через несколько дней, недель или месяцев после гипогликемического состояния. Они проявляются энцефалопатией, прогрессирующей при повторяющихся гипогликемических реакциях, эпилепсией, паркинсонизмом. Особую опасность в плане неблагоприятных последствий имеет гипогликемическое состояние на фоне алкогольного опьянения. Симптомы гипогликемии являются следствием энцефалоглюкопении, их выраженность зависит от степени и скорости снижения уровня глюкозы в плазме, длительности гипогликемии, возраста больного, быстроты возникновения.

ОСТРАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

Характеризуется быстрым падением уровня глюкозы в плазме крови более чем на 0,06 ммоль/л/мин (1 мг/%/мин) вследствие гиперинсулинемии, которая приводит к быстрому переходу глюкозы из крови в ткани и одновременно подавляет глюконеогенез в печени. Это бывает у больных диабетом при передозировке инсулина и/или недостаточном и несвоевременном приеме пищи или в условиях чрезмерной физической нагрузки.

**ПОДОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ
ГИПОГЛИКЕМИЯ**

Подострая гипогликемия характеризуется более медленным, чем при острой гипогликемии, падением уровня глюкозы в плазме крови. Избыток инсулина подавляет глюконеогенез в печени и уменьшает поступление ее в кровоток. Подострая гипогликемия чаще бывает при лечении препаратами инсулина длительного действия и препаратами сульфонилмочевины. Симптомы подострой гипогликемии обычно менее выражены, так как отсутствуют или незначительны проявления повышенной активности симпатoadреналовой системы (тремор, потливость, тахикардия, чувство голода). Характерны головная боль, плохое самочувствие, слабость, прогрессирующая дезориентация, неадекватность поведения, апатия, сонливость. Если больной не купирует гипогликемию приемом пищи, может развиться судорожный припадок и кома. В редких случаях происходит спонтанная нормализация уровня глюкозы в плазме. Из-за нетипичных клинических проявлений подострая гипогликемия часто принимается за эпилепсию, преходящую ишемию мозга или за психические нарушения.

Диагностические критерии гипогликемии делятся на клинические и лабораторные. К первым относятся перечисленные симптомы каждой из пяти стадий.

ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ

Принято считать, что гипогликемическая реакция наблюдается при гликемии от 3 и менее ммоль/л. Однако клинические проявления гипогликемии могут быть при показателях глюкозы крови 5–7 и более ммоль/л в случаях нарушения утилизации глюкозы клетками центральной нервной системы. Существенный диагностический критерий гипогликемического состояния – положительная реакция на внутривенное введение глюкозы. В подавляющем большинстве случаев диагностика гипогликемических состояний не представляет труда, необходимость в ней возникает при предъявлении пациентами типичных жалоб. В ряде случаев при проведении биохимического анализа цельной крови обнаруживается гипогликемия, причем клиническая симптоматика отсутствует. Это возможно при так называемой «ложной гипогликемии» — состоянии, при котором из-за лейкоцитоза и эритроцитоза обнаруживается

снижение уровня глюкозы в цельной крови при ее нормальном содержании в плазме.

ЛЕЧЕНИЕ

На догоспитальном этапе для купирования *I стадии* гипогликемического состояния достаточно приема пищи, содержащей углеводы, входящие в обычный рацион питания больного.

На *II стадии* гипогликемии необходимы легкоусвояемые углеводы (сладкий чай, фруктовый сироп, компот с сахаром, конфеты, варенье). Как правило, быстрый прием пищи, содержащей сахарозу и фруктозу, позволяет предотвратить прогрессирование гипогликемического состояния и нормализовать уровень гликемии и общее состояние больного. Если нет специальных показаний, больные не нуждаются в госпитализации. В настоящее время для купирования гипогликемии во *II стадии* используется 10%-й раствор глюкагона в специальном шприце-упаковке, позволяющей быстро ввести адекватную дозу для предупреждения прогрессирования гипогликемического состояния.

Для оказания эффективной неотложной помощи при *III стадии* гипогликемии требуется немедленное внутривенное введение 40%-го раствора глюкозы в количестве, необходимом для полного устранения клинических симптомов гипогликемической реакции, но не превышающем 100 мл во избежание развития отека головного мозга. Больной подлежит госпитализации для предупреждения ранних последствий гипогликемии.

Лечение *IV и V стадий* (гипогликемическая кома) проводится в реанимационном отделении или палате интенсивной терапии. Лечение начинается со струйного внутривенного введения 80–100 мл 40%-го раствора глюкозы, затем переходят на капельную инфузию 200–400 мл 5%-го раствора глюкозы. При этом уровень гликемии поддерживается в пределах 6–9 ммоль/л. При отсутствии эффекта прибегают к подкожному введению 0,5–1%-го раствора адреналина или внутримышечному или подкожному введению 1–2 мл 10%-го раствора глюкагона. После указанных мероприятий сознание восстанавливается через 15–20 мин. Следует помнить, что действие вводимых гормонов связано с мобилизацией эндогенной глюкозы и гликогена из депо, главным образом из печени, поэтому частое использование этих препаратов может способствовать истощению

запасов гликогена. Если от проводимых мероприятий сознание не восстанавливается, назначается гидрокортизон по 150–200 мг внутривенно или внутримышечно. Как правило, перечисленных мер достаточно для стабилизации гликемии. Однако в ряде случаев после восстановления гликемии больной не сразу приходит в сознание. Тогда продолжается капельно инфузия 5%-го раствора глюкозы со 100 мг кокарбоксилазы, инсулином и препаратами калия для улучшения транспорта глюкозы в клетки и ее метаболизма. Помогает улучшению утилизации глюкозы внутримышечное введение 3–4 мг 5%-го раствора аскорбиновой кислоты. Для профилактики отека головного мозга назначаются внутривенно 5 мл 25%-го раствора сернокислой магнезии (вводить медленно) или капельно внутривенно маннитол по 0,5–1 г/кг в виде 15%-го или 20%-го раствора (200–250 мг). Больным необходима оксигенотерапия. Иногда прибегают к переливанию свежей донорской крови, так как гемотрансфузия замещает некоторые недостающие дыхательные ферменты. После выведения из гипогликемической комы необходимо использование средств, улучшающих микроциркуляцию и стимулирующих метаболизм углеводов и белков в клетках центральной нервной системы (глутаминовая кислота, аминалон, кавинтон, церебролизин), в течение 3–6 недель в зависимости от состояния больного.

Инсулинома – опухоль, которая исходит из бета-клеток островков поджелудочной железы, в избытке секретирующая инсулин. Большинство инсулином ($> 80\%$) являются доброкачественными опухолями. В 10 % случаев развиваются злокачественные инсулиномы с метастазированием в печень, легкие, кости. Значительно реже вместо опухоли имеет место гиперплазия бета-клеток островков. Инсулинома может иметь семейный характер и быть одним из проявлений синдрома множественной эндокринной неоплазмы 1 (МЭН 1), в который, помимо инсулиномы и других опухолей поджелудочной железы, входят гиперплазия паращитовидных желез или опухоль одной из них и опухоли гипофиза, чаще всего пролактинома.

Клинические проявления. Спонтанная гипогликемия натошак у практически здорового человека всегда подозрительна на наличие ин-

сулиномы. Обычно инсулинома проявляется подострой гипогликемией без симптомов повышенной активности симпатoadреналовой системы. Гипогликемические состояния обычно возникают натощак и в промежутках между едой. Основными симптомами, требующими исключения инсулиномы, являются проявления энцефалоглюкопении. Это может быть головная боль, дезориентация, может быть неадекватное поведение, сонливость. Нередко, особенно у молодых лиц, гипогликемия проявляется эпилептикоподобными судорогами. Отсутствие яркой картины, характерной для острой гипогликемии, ведет к поздней диагностике заболевания. В результате повторных гипогликемий может развиваться энцефалопатия и больные трактуются как страдающие либо сосудистыми заболеваниями головного мозга, либо эпилепсией.

Диагностика инсулиномы основана на выявлении триады Уиппла (спонтанная гипогликемия натощак, гликемия во время приступа менее 2,5 ммоль/л и купирование приступа введением глюкозы). Данный тест целесообразно проводить в стационаре, как для документации гипогликемического состояния, так и для быстрого и адекватного купирования гипогликемического приступа. Тест основан на том, что у здорового человека длительное голодание не приводит к патологическому снижению уровня глюкозы. При проведении теста гликемию измеряют каждые 6 ч. В норме при наличии гипогликемии секреция инсулина бета-клетками подавляется и его уровень в плазме низкий. У здоровых лиц после 72-часового голодания концентрация глюкозы в плазме крови сохраняется на уровне 3,1 ммоль/л (55 мг %), а уровень инсулина ниже 10 мЕД/мл.

У больных инсуломой в течение 72-часового голодания может развиваться тяжелая гипогликемия, требующая немедленного введения внутривенно глюкозы и прекращения голодания. Однако у большинства больных в течение голодания гипогликемия не развивается и инсулин в плазме не повышается. Следует учитывать, что и у здоровых лиц, особенно у женщин, при голодании уровень глюкозы в плазме может снизиться до 1,7 ммоль/л (30 мг %) без клинических проявлений гипогликемии. Наряду с этим снижается концентрация инсулина в плазме. Напротив, у лиц с инсуломой снижение уровня глюкозы в плазме сопровождается повышением концентрации инсулина. Диагностически

ценным является определение отношения концентрации инсулина в плазме крови (мЕД/мл) к глюкозе (мг %). В норме у лиц с нормальной массой тела оно равно 0,25 и меньше. У женщин с ожирением это отношение может быть повышенным, но при этом гипогликемия не развивается (следствие инсулинрезистентности, характерной для ожирения). У лиц с инсуломой соотношение инсулина с глюкозой будет превышать нормальные показатели.

У лиц с инсуломой концентрация проинсулина в плазме крови обычно превышает норму и может составлять 30–80 % от общего иммунореактивного инсулина, тогда как в норме его концентрация не превышает 20 % от общего содержания иммунореактивного инсулина, содержание гликированного гемоглобина низкое, что отражает наличие гипогликемии.

После постановки диагноза необходимо подтвердить и установить локализацию инсулиномы в поджелудочной железе, так как возможность эктопической инсулиномы в настоящее время отрицается. Однако редко, но встречаются случаи, когда инсулинома отшнуровывается от поджелудочной железы и находится вблизи нее, соединенная с железой соединительнотканью. Радиологическое и ангиографическое исследование имеет диагностическую ценность при больших опухолях (больше 1–1,5 см в диаметре). При опухолях 1,5 см в диаметре и менее эти исследования не позволяют выявить наличие опухоли. Маленькие опухоли диагностируются интраоперационно. Если опухоль при лапаротомии не пальпируется, проводят ультразвуковое исследование интраоперационно. Это наиболее эффективный метод выявления опухоли и определения ее локализации, позволяющий обнаружить опухоль в 90 % случаев.

Если инсулиному не удастся выявить при помощи вышеописанных методов, проводится исследование концентрации инсулина и его ответ на стимуляцию секреции кальцием путем селективной панкреатической ангиографии. Этот метод значительно повышает возможность выявления локализации маленьких опухолей. Производят катетеризацию маленьких ветвей гастродуоденальной, верхней мезентериальной артерий и определяют в них концентрацию инсулина, а затем каждую артериальную веточку стимулируют кальцием. В норме кальций не стимулирует секрецию инсулина,

а при инсулиноме кальций стимулирует секрецию инсулина.

Одним из методов диагностики инсулиномы является определение уровня инсулина в воротной вене путем перинеопеченочной катетеризации.

Лечение.

Хирургическое удаление инсулиномы – самый радикальный метод лечения при доброкачественных опухолях и при злокачественных, если нет метастазов. Успешная операция бывает в 90 % случаев.

Предоперационная подготовка.

Для поддержания нормального уровня глюкозы в плазме крови назначается прием диазоксиды, который является мощным ингибитором секреции инсулина опухолью. Механизм его действия состоит в блокировании поступления кальция в кальциевые каналы опухоли и уменьшении секреции инсулина. Доза – 300–400 мг/день дробно, перорально. Некоторым больным требуются большие дозы до 800 мг/день. Побочные эффекты: могут возникнуть отеки (в этих случаях назначаются тиазидовые диуретики), умеренный гирсутизм и раздражение слизистой желудка. Диазоксид нельзя назначать, пока не установлен диагноз инсулиномы, так как он нормализует уровень глюкозы и инсулина в плазме и затруднит диагностику.

Лечение во время и после операции. Во время операции необходимо введение внутривенно 5 или 10%-го раствора глюкозы в количестве, необходимом для поддержания нормального уровня глюкозы в плазме. Концентрация глюкозы должна определяться очень часто и поддерживаться на уровне 5,08,0 ммоль/л.

Послеоперационное лечение.

Обычно в течение нескольких дней после операции бывает гипергликемия. Она связана с увеличением контррегулирующих гормонов во время операции и подавления функции бета-клеток избытком инсулина, секретлируемого опухолью. В этих случаях вводится инсулин короткого действия под кожу в дозе 4–8 Ед каждые 4–6 часов, так чтобы уровень глюкозы в плазме не превышал 14 ммоль/л (250 мг %). В большинстве случаев нормальная секреция инсулина бета-клетками восстанавливается через 48–72 часа после операции и введение инсулина прекращают.

Консервативное лечение.

Примерно у 10 % больных во время операции при использовании вышеперечисленных

методов исследования опухоль не обнаруживаются. В этих случаях больных лечат консервативно. Лечение проводится диазоксидом. Диазоксид блокирует секрецию инсулина опухолью. Лечение проводят под контролем уровня глюкозы в крови. Диазоксид назначается в дозе 25–50 мг/день. При необходимости добавляют гипотиазид. В случаях, когда больные не могут принимать диазоксид из-за выраженных побочных эффектов, используются блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил в дозе 80 мг/день, который блокирует секрецию инсулина опухолью. Длительно действующий аналог соматостатина – октреатид малоэффективен в консервативном лечении инсулином. Это связано с тем, что рецепторы бета-клеток малочувствительны к соматостатину по сравнению с рецепторами соматотрофов гипофиза. Лечение стрептозоцином может быть эффективно при злокачественной инсулиноме. Цитотоксический эффект стрептозоцина ведет к уменьшению секреции инсулина и размера опухоли. Лечение стрептозоцином не проводится при доброкачественных инсулиномах, так как они не отвечают на его действие.

Опухоли вне поджелудочной железы, которые могут вызвать гипогликемию. К внепанкреатическим опухолям относятся большие мезенхимальные опухоли, в первую очередь ретроперитонеальная фибросаркома и, реже, печеночноклеточная карцинома, гипернефрома, лимфомы. Гипогликемия ассоциируется с субнормальной концентрацией инсулина (ниже 7 мЕД/мл). Механизм гипогликемии, вызываемой этими опухолями, состоит в продукции ими инсулиноподобного фактора роста-2 (ИФР-2). В норме ИФР-2 синтезируется в печени и в крови циркулирует в неактивном, связанном с белком виде. При больших опухолях мезенхимального происхождения,

которые синтезируют ИФР-2, последний не весь связывается с белком и часть его циркулирует в свободной форме. В этих условиях ИФР-2 увеличивает транспорт глюкозы в мышцы и в опухоль. В результате развивается гипогликемия, несмотря на уменьшение секреции инсулина бета-клетками. Уровень глюкозы в плазме крови 45 мг % (2,5 ммоль/л) и ниже при концентрации инсулина в плазме ниже 7 мЕД/мл.

Лечение – удаление опухоли и частое дробное питание. Диазоксид в этих случаях неэффективен.

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ ЕДЫ

Реактивная гипогликемия может развиваться при употреблении в пищу быстроусвояемых углеводов или при повышенной активности парасимпатической нервной системы. Она нередко встречается при Демпинг-синдроме. Различают раннюю гипогликемию, возникающую спустя 2–3 часа после еды, и позднюю, возникающую спустя 4–5 часов. Ранняя гипогликемия объясняется быстрым всасыванием глюкозы в кишечнике и в ответ на быстрое повышение уровня глюкозы – избыточной секрецией инсулина. Поздняя гипогликемия может быть при начальных «окультурных» стадиях сахарного диабета тип 2 как следствие запаздывания секреторного ответа инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в плазме во время и после еды. У таких больных при проведении теста толерантности к глюкозе через 1–2 часа после приема глюкозы концентрация глюкозы в плазме может превышать норму, а через 3–4 и более развивается гипогликемия. Поздняя гипогликемия может развиваться после приема пива или соков в смеси с алкоголем.

Литература

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. Н., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М.: Медицина, 2002. – С. 502–557.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. – С. 423–515.
3. Ширяева Л. И., Поздняков А. М. Гипогликемический синдром и гипогликемическая кома у детей, больных сахарным диабетом. – Воронеж, 1990. – С. 18.
4. Balsells M., Corcoy R., Maurico D. et al. Insulin antibody response to a short course of human insulin therapy in women with gestational diabetes // *Diabetes Care*. – 1997. – Vol. 20. – P. 1172–1175.
5. Borg M, Sherwin R., Borg W. et al. Local ventromedial hypothalamus glucose perfusion blocks counter-regulation during systemic hypoglycemia in awake rats // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99. – P. 361–367.
6. Borg W., Sherwin R., During M. et al. Local ventromedial hypothalamus glycopenia triggers counter-regulatory hormone release // *Diabetes*. – 1995. – Vol. 44. – P. 180–187.

7. *Fanelli C. G., Pampanelli S., Epifano L. et al.* Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans // *Diabetologia*. – 1994. – Vol. 37. – P. 797–802.

