Этиология рака.

Опухолевый рост обусловлен различными этиологическими агентами. По данным экспериментальных

исследований, опухоль развивается под воздействием ионизирующего и ультрафиолетового облучения, различных химических веществ, ДНК-вирусов некоторых классов с

горизонтальной передачей; опухоль может быть обусловлена суперинфекцией некоторых РНК-вирусов и т. д.

Разнообразие этиологических факторов характерно и для

человека.

В медицинской практике особое внимание врача могут

привлечь курящие женщины и мужчины, работники

некоторых профессий, связанные с потенциально

канцерогенными веществами (анилиновые красители,

радиоактивное излучение, асбест и т. д. ). Исключение или

уменьшение концентрации этиологических факторов -

реальный путь снижения заболеваемости злокачественными

опухолями.

Патогенез рака. Опухоли могут быть доброкачественными и

злокачественными. Первые состоят в основном из

однотипных клеток, не отличающихся существенно по

морфологии от нормальных клеток, с небольшой потенцией

к росту, без способности к инвазии и метастазированию.

Многие доброкачественные опухоли сохраняют эти черты на

протяжении всей жизни человека, редко перерождаясь в

соответствующие злокачественные опухоли. Например,

липома подкожной клетчатки, миома матки

трансформируются в саркому крайне редко. Вместе с тем

доброкачественные опухоли могут быть этапом развития

рака и саркомы. Так, диффузный полипоз кишечника на

протяжении жизни почти в 100% случаев переходит в рак.

Во многих случаях этап сохранения опухолью характеристик

доброкачественного тканевого разрастания (предрак) может

быть не столь очевиден, как при полипозе, но так или иначе

такой этап, занимающий различный промежуток времени,

существует. Малигнизацию связывают с повторными

изменениями в генетическом аппарате опухолевых клеток,

которые склонны к мутациям существенно больше

нормальных клеток. В результате возникают новые клоны

клеток, характеризующиеся резким клеточным

полиморфизмом, атипией, прорастанием в прилежащие

органы и способностью к росту в вида метастатических

очагов в других органах и тканях.

Врач, знающий клинические закономерности, особенности

развития симптоматологии доброкачественных и

злокачественных опухолей различной локализации,

использует наиболее рациональные методы диагностики и

лечения этих заболеваний. Подчеркнем, что диагноз

-опухоль доброкачественная или злокачественная -должен

быть немедленным и четким. При установлении первичного

диагноза метод наблюдения, учитывающий темп роста

опухоли, - путь к ошибке.

В патогенезе некоторых опухолей важное определяющее

значение имеют генетические факторы. У животных роль

генетической предрасположенности очевидна (на примере

высоко- и низкораковых линий мышей). У человека опухоль

может быть как единственным проявлением дефекта генома,

так и частью различных нарушений в геноме, приводящих к

множественным порокам развития и опухолям. Врач должен

вести особое наблюдение за членами таких семей, обсуждать

с ними их профессиональную деятельность (необходимо

исключить контакт с потенциальными канцерогенами) и

выбрать систему медицинского контроля (раннее

обнаружение опухоли). Среди известных генетических опухолей - ретинобластома, невусная базально-клеточная

карцинома, трихоэпителиома, множественный эндокринный

аденоматоз, феохромоцитома, медуллярный рак щитовидной

железы, параганглиома, полипоз толстой кишки.

Развитие злокачественных опухолей учащается при

нарушениях иммунологического контроля

(иммунодефицитные синдромы - агаммаглобулинемия,

атаксия-телеангиэктазия и др. ; длительное применение

иммунодепрессивных средств в случае трансплантации

органов и при некоторых болезнях). Такие больные также

нуждаются в более частом врачебном контроле для

своевременного выявления опухоли.

Инвазия и метастазирование злокачественной опухоли

определяют течение заболевания. Опухолевые клетки

прорастают в соседние органы и ткани, повреждают сосуды

и нервы. Инвазия нередко, например при меланоме кожи,

определяет и время развития метастазов. Метастазирование -

одно из основных свойств именно злокачественных

опухолей. Хотя имеются единичные примеры

метастазирования и морфологически доброкачественных

опухолей (например, аденомы щитовидной, поджелудочной

железы, деструирующий пузырный занос); это - редкое

исключение. Доброкачественные опухоли, как правило, не

метастазируют.

Метастазы злокачественных опухолей обнаруживаются в

регионарных лимфатических узлах, а также в самых

различных органах и тканях. Знание путей оттока лимфы

важно при проведении обследования больных и

планировании лечения. В ряде случаев считается

обязательным одновременно с удалением первичной

опухоли проведение операции на регионарных

лимфатических узлах. Такой же подход используется при

лучевой терапии, если она является основным методом

лечения (планируется облучение также регионарных

лимфатических узлов). Различные опухоли имеют

особенности метастазирования в отдаленные органы и

ткани. Например, рак молочной железы более часто дает

метастазы в кости, рак яичка, почки - в легкие, рак толстой

кишки-в печень и т. д. В большинстве случаев возникают

множественные метастазы различных размеров,

сохраняющие морфологические структуры и биологические

характеристики первичной опухоли. Наиболее часто

поражаются легкие, печень, кости, головной мозг.

Особенности отдаленного метастазирования каждой

опухоли важно знать при составлении заключения о том, что

опухоль локализованная. Это необходимо при планировании

операции и лучевой терапии, а также для динамического

наблюдения.

Срок развития метастазов может быть различным.

Например, метастазы рака почки в основном проявляются в

течение первого года после диагноза и операции, а при раке

молочной железы - в течение 2-5 лет, иногда и через 10-15

лет.

Рецидив роста опухоли появляется в той же зоне в

ближайшие месяцы, если операция была нерадикальной или

лучевая терапия и/или химиотерапия не привела к истинно

полной регрессии опухоли. Рецидивы по морфологической

структуре сходны с первичной опухолью, но могут иметь

существенные отличия от нее по биологическим

характеристикам.

Диагностика опухолей. Беседа врача с больным. Врач

обращает внимание на изменение клинических симптомов

при хронических заболеваниях, задает некоторые

специфические вопросы. Осмотр врача может быть и

предупредительным -для активного выявления симптомов и

обследования. Значительную помощь оказывает в некоторых

случаях регулярное самообследование людей (пальпация

молочной железы, осмотр пигментных невусов и т. д. ).

Беседа и осмотр врача вносят начальную информацию в

формулирование диагноза.

Цитологический метод. Диагноз злокачественной опухоли

всегда должен быть установлен с использованием

цитологического и/или гистологического исследования.

Цитологическому исследованию подлежат материалы,

полученные при пункции опухоли, отпечатки, смывы,

центрифугаты жидкости и др. После пункции

цитологические препараты немедленно фиксируют и затем

используют необходимые окраски. Важна роль

цитологического анализа при раке молочной железы

(предоперационная пункция опухоли), раке легкого

(мокрота, материалы бронхоскопии, трансторакальной

пункции), ранних стадиях рака желудка, пищевода, полости

рта, влагалища и других опухолей. Следует подчеркнуть

исключительно важное значение цитологического метода

при раке in situ, когда возможности этого метода выше, чем

гистологического. Роль цитологического исследования для

ранней диагностики очевидна при раке шейки матки. Если

каждой женщине регулярно проводить цитологическое

исследование мазков, рак шейки матки может быть

диагностирован в начальной стадии и излечен у 100%

больных.

Гистологический метод дает наиболее полное представление

о заболевании. Материал для исследования получают при

биопсии и после удаления опухоли. Устанавливают

морфологический тип и вариант опухоли, степень инвазии,

уровень дифференцировки, сопутствующие тканевые

реакции и т. д. Углубленное исследование (электронная

микроскопия, иммуноморфологические, гистохимические

методы) дает возможность углубить характеристику опухоли.

Эндоскопические методы исследования важны для

диагностики некоторых опухолей, а также при выяснении

степени их распространения. Применяют эндоскопический

осмотр носоглотки, гортани, трахеи и бронхов, пищевода,

желудка, двенадцатиперстной кишки, толстой и прямой

кишки, мочевого пузыря, плевральной и брюшной полости и

т. д.

Рентгенологические методы сохраняют важное значение при

диагностике опухолевых заболеваний молочной железы,

легкого, почки, желудочно-кишечного тракта и др. В

последние годы с успехом используется компьютерная

томография (КТ). Ее информативность велика при

обнаружении небольшого размера опухоли в щитовидной

железе, почке, печени, легком, поджелудочной железе и др.

Меньшее диагностическое значение КТ имеет при раке

желудка, кишечника и некоторых других опухолях. Во время

КТ-исследования может быть выполнена прицельная

пункция опухоли.

Ультразвуковая томография - высокоинформативный метод

исследования; применяется для диагностики опухолей

органов брюшной полости и забрюшинного пространства,

мягких тканей туловища и тд. Во время исследования также

может быть выполнена прицельная пункция опухоли.

Радионуклидныв методы весьма перспективны (имеется в

виду создание опухолеспецифических меченых антител). В

настоящее время для диагностики применяют сцинтиграфию

костей скелета, мозга, легких; для характеристики

функционального состояния - сцинтиграфию почек, печени.

Биохимические методы исследования дают полезную

информацию при обследовании онкологических больных.

Специфических биохимических изменений в организме

онкологических больных не установлено. При некоторых

опухолях выявляются некоторые изменения: при

диссеминированном раке предстательный железы высокий

уровень кислой фосфатазы установлен у 75% больных

(однако при локализованном раке - ниже 20%); при раке

поджелудочной железы - увеличение амилазы (25%), при

раке печени - увеличение печеночной фракции щелочной

фосфатазы. Большое практическое значение имеет

обнаружение высокого уровня к-фетопротеина при раке

печени, яичка, различных тератокарциномах;

карциноэмбрионального антигена - при раке толстой кишки;

хорионического гонадотропина - при хорионэпителиоме

матки и яичка. Биохимические тесты могут обнаружить

эндокринную секрецию опухоли и объяснить многие

клинические синдромы, обусловленные тканеспецифической

или паранеопластической эндокринной активностью.

Выявляется высокий уровень АКТР, антидиуретического,

паратиреоидного, тиреостимулирующего,

фолликулостимулирующе-го, лютеотропного,

меланостимулирующего гормона, эритропоэтина; кортизола,

адреналина, норадреналина, инсулина, гастрина, серотонина

и т. д.

Биохимические методы позволяют выяснить содержание

рецепторов некоторых гормонов в опухолевой ткани

(эстрадиол, прогестерон, тестостврон, кортикостероиды).

Такой анализ производят при биопсии или удалении

опухоли с быстрым замораживанием ткани; результат

исследования полезен при выработке лечебной тактики

(например, при раке молочной железы и др. ).

Перечисленные методы диагностики злокачественных

опухолей наиболее информативны в том случае, если

применяются в рациональном сочетании. В результате

обследования устанавливают обоснованный диагноз

злокачественной опухоли и классифицируют болезнь по

международной классификации TNM (Т - размер первичной

опухоли, N - состояние регионарных лимфатических узлов,

М -отсутствие или наличие отдаленных метастазов). После

операции классификация болезни уточняется. Для

большинства опухолей разработаны соответствующие

критерии TNM.

Лечение злокачественных опухолей. При лечении больных

со злокачественными опухолями возникают многообразные

проблемы, решение которых требует участия не только

онкологов, но и квалифицированных врачей других

специальностей, которые должны четко представлять себе

особенности основных лечебных методов, применяемых в

онкологии, и возможности последующей реабилитации

больных. Основные методы лечения: хирургическое

вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия, биотерапия.

Радикальная операция выполняется в основном в ранних

стадиях заболевания, а также при местно-распространенной

опухоли после предшествующей эффективной лучевой или

химиотерапии. Паллиативная операция направлена на

сокращение массы опухоли, что повышает эффективность

терапевтических воздействий. Такие операции существенно

облегчают состояние больных (например, при кишечной

непроходимости, кровотечении и т. д. ). Вариантом

хирургического лечения может стать криогенная деструкция

опухоли, выполняемая в качестве радикального или

паллиативного воздействия.

Лучевую терапию применяют при чувствительных к

лучевому воздействию опухолях (мелкоклеточный рак

легкого, рак молочной железы, носоглотки, гортани, другие

опухоли головы и шеи, саркома Юинга, рак шейки матки и

др. ) самостоятельно или в сочетании с операцией,

химиотерапией. Используют различные методы лучевой

терапии (дистанционную гамматерапию, внутриполостную

лучевую терапию, нейтроны, протоны, радиоактивные

изотопы и т. д. ). Химиотерапия в настоящее время

становится важнейшим методом лечения при

злокачественных опухолях. Химиотерапию назначают для

уменьшения массы опухоли при неоперабельной опухоли,

после операции для предупреждения развития метастазов

(адъювантная химиотерапия) или при наличии метастазов. В

последнее время применяют также химиотерапию при

операбельных опухолях с последующим продолжением

лечения (при учете чувствительности) после операции

(неоадъювантная химиотерапия). При некоторых

заболеваниях современная химиотерапия, являясь основным

компонентом лечения, обеспечивает излечение

значительного числа больных (злокачественные семиномные

и несеминомные опухоли яичка, хорионэпителиома матки,

локализованные формы остеогенной саркомы, рак молочной

железы, саркома Юинга, нефробластомы у детей и др. ).

Чаще химиотерапия приводит к полной или частичной

регрессии опухоли с различной длительностью ремиссии

(диссеминированный рак молочной железы, яичника,

меланома, мелкоклеточный рак легкого и др. ), что

увеличивает продолжительность жизни больных и

уменьшает клинические проявления заболевания.

Химиотерапия используется также при раке желудка,

толстой кишки, предстательной железы, мочевого пузыря,

почки и т. д.

В современной клинической химиотерапии применяют

различные противоопухолевые препараты (антиметаболиты,

антибиотики, алкилирующие и различные другие).

Противоопухолевые препараты применяют самостоятельно

или в составе лекарственных комбинаций, что позволяет

достичь наибольшей эффективности лечения. В основе

химиотерапии лежит различие в ответе нормальных и

опухолевых клеток на цитостатическое воздействие.

Наиболее значительные успехи химиотерапии отмечаются

при чувствительных опухолях небольших размеров, масса

которых быстро увеличивается и обладает наибольшей

чувствительностью к препарату. В дальнейшем в крупных

опухолевых узлах время удвоения опухоли возрастает,

падает фракция роста, снижается эффективность

химиотерапии. Важное значение имеют и другие

биологические характеристики опухоли, особенности

фармакокинетики препаратов и др.

Наибольшая эффективность противоопухолевых препаратов

достигается путем их применения в рациональных

комбинациях. Сведения о синергизме лекарств получают в

результате предклинических исследований. При различных

злокачественных опухолях человека существуют

рекомендации по наиболее эффективной химиотерапии - так

называемой первой линии, а также для дальнейшего лечения

при недостаточном эффекте (вторая и третья линии).

Актуален вопрос о рациональных режимах лечения.

Принцип достижения максимального лечебного эффекта в

короткий срок разделяется большинством онкологов.

Серьезно критикуется практика ЂподлечиванияЂ

препаратами с небольшой активностью или просто

имеющимися у врача в данное время. Такое неадекватное

лечение не только не помогает, но существенно снижает

лечебный результат последующей рациональной

химиотерапии. Объясняется это свойством опухолевых

клеток развивать устойчивость к цитостатическим

препаратам в короткие сроки.

Лекарственная резистентность опухоли - труднейшая

проблема современной химиотерапии, и нерациональное

лечение больных углубляют ее. Среди причин

резистентности опухоли - активация гена множественной

лекарственной устойчивости, недостаточное поступление

препарата в клетку, недостаточная его активация, увеличение

инактивации, увеличенная концентрация связывающего

фермента, возникновение альтернативных путей

метаболизма, быстрое восстановление после повреждения и

др.

Рациональная химиотерапия предполагает применение

различных режимов в зависимости от лечебной задачи.

Лечебный режим может быть интенсивным, вызывающим

значительные побочные эффекты, умеренно токсичным или

просто нетоксичным. Обязательным считается проведение

повторных курсов. Интервалы между курсами определяются

задачей лечения и характеристикой побочного действия

препаратов. Лечебное действие противоопухолевых

препаратов оценивают после каждого курса лечения, обычно

спустя 2-4 нед. При измеряемых опухолях пользуются

сантиметром или циркулем для определения наибольшего

диаметра и максимального второго диаметра,

перпендикулярного первому. Эти данные сравнивают до и

после лечения. При наличии множественных очагов

выбирают для наблюдения 3-5 очагов, различных по

размеру. При метастазах в легкие делают рентгенограммы,

тщательно описывают локализацию и размеры опухоли.

При некоторых опухолях важное значение имеют

ультразвуковая и компьютерная томография, агиография,

другие рентгенологические методы, определение

опухолевых маркеров. Регистрируются также проявления

нечетко измеряемых и неизмеряемых опухолей. Важно

подчеркнуть необходимость тщательного описания всех

выявленных признаков болезни до и после лечения. Полная

регрессия - исчезновение всех проявлений заболевания;

значительная частичная регрессия - уменьшение размеров

опухолевых очагов S 50%; незначительное объективное

улучшение - уменьшение размеров опухоли на 25-49%.

Стабилизация болезни - длительное (на срок до 6 мес)

отсутствие динамики, связанное с проводимой

химиотерапией.

Практические врачи должны также знать побочное действие

цитостатических препаратов. Введение максимальных

лечебных доз препаратов, т. е. лечебная тактика,

предполагает развитие побочных эффектов различной

степени. Они могут наблюдаться непосредственно (тошнота,

рвота, аллергические реакции и т. д. ), в ближайшие сроки

(лейкопения, тромбоци-топения, диарея, стоматит и др. ) или

в отдаленном периоде как результат длительного

применения препаратов (нефро-, кардио-, нейро-,

ототоксичность и др. ). Побочные эффекты следует

тщательно регистрировать, что имеет значение при

планировании дальнейшей химиотерапии.

Кроме цитостатических препаратов, химиотерапия включает

применение эндокринных лекарственных средств. Чаще их

применяют при гормонозависимых опухолях (рак молочной

железы, щитовидной железы, эндометрия, предстательной

железы и др. ). Рациональная терапия предполагает

предварительный анализ содержания рецепторов

эстрогенов, прогестерона, андрогенов в ткани опухоли.

Рецепторы определяются в удаленной опухоли или при

биопсии. Обычно первичная опухоль и множественные ее

метастазы имеют сходные характеристики по уровням

рецепторов гормонов. Применяют антиэстрогены,

андрогены, кортикостероиды, прогестины - при раке

молочной железы, раке эндометрия, эстрогены - при раке

предстательной железы и т. д. Повышение эффективности

лечения достигается удалением гормональных желез

(яичников, яичек), выключением функции гипофиза

(облучение, удаление, назначение рилизинггормонов

гипофиза). Эндокринная терапия может быть основным

методом лечения (например, при раке молочной железы и

тела матки в глубокой менопаузе при высоком уровне

рецепторов эстрогенов и/или прогестерона). Часто

цитостатические и эндокринные препараты применяют

совместно, что увеличивает эффективность лечения.

Биотерапия включает применение различных природных

биологически активных агентов (интерфероны,

интерлейкины и т. д,), проведение иммунотерапевтических

мероприятий с использованием вакцин, активированных

лимфоцитов, иммуномодулирующих фармакологических

препаратов и т. д. Это - новая перспективная область

медицины, развитие которой тесно связано с

совершенствованием тестирования иммунологических

реакций у человека, получением рекомбинантных и

принципиально новых фармацевтических препаратов, а

также с достижениями экспериментальной иммунологии.

Применение биотерапии в онкологической практике только

начинается. Введены в практику Т-активин, леакадин,

реаферон. Предстоит накопление научных сведений и более

значительного практического опыта для выяснения роли

биотерапевтических воздействий в общей системе

современного лечения больных со злокачественными

опухолями.

Онкологические заболевания

Первые крупные успехи в области современной

химиотерапии онкологических заболеваний были достигнуты

в 40-х годах, когда во время второй мировой войны стали

подробно изучать влияние на организм боевых

отравляющих веществ: иприта, или бис-(b -хлорэтил)

сульфида, и азотистого иприта, или трихлорэтиламина. Еще

ранее (в 1919 г.) стало известно, что азотистый иприт

вызывает лейкопению и аплазию костного мозга.

Дальнейшие исследования показали, что азотистый иприт

оказывает специфическое цитотоксическое влияние на

лимфоидные ткани и обладает противоопухолевой

активностью при лимфосаркоме у мышей. В 1942 г. были

начаты клинические испытания трихлорэтиламина, что

положило начало эре современной химиотерапии опухолей.

Вскоре, был синтезирован ряд производных бис-(b-хлорэтил) мина, или бис-(2-хлорэтил) - амина, и некоторые

из них нашли применение в качестве противоопухолевых

средств. По механизму действия препараты этой группы

рассматриваются как алкилирующие вещества, так как они

образуют ковалентные связи (проявляя алкилирующее

свойство) с нуклеофильными соединениями, в том числе с

биологически столь важными радикалами, как фосфаты,

амины, сульфгидрильные, имидазольные группы и др.

Цитотоксические и другие эффекты алкилирующих

соединений обусловлены в первую очередь алкилированием

структурных элементов ДНК (пуинов, пиримидинов). Вслед

за бис-(b-хлорэтил) - аминами были получены цитостатические

алкилирующие соединения других химических групп:

этиленимины, алкилированные сульфонаты, триазены. В

начале 60-х годов были обнаружены противоопухолевые

вещества другого механизма действия - антиметаболиты.

Метотрексат, имеющий структурное сходство с фолиевой

кислотой и являющийся ее антиметаболитом, оказался

эффективным при некоторых опухолях человека, особенно

при хориокарциноме у женщин и при острой лейкемии.

Вслед за этим были обнаружены противоопухолевые

свойства других антиметаболитов: аналогов пурина,

(меркаптопурин, тиогуанин) и пиримиина (фторурацил и его

аналоги, цитарабин и др.). В дальнейшем, в качестве

противоопухолевых средств, нашел применение ряд

антибиотиков (адриамицин, оливомицин, дактиномицин и

др.), ферменты (L-аспарагиназа), некоторые алкалоиды

(винбластин - розевин, винкристин), препараты платины и

ряд других соединений. Для лечения гормонозависимых

опухолей, широкое применение получил ряд эстрогенных,

андрогенных и гестагенных препаратов (прогестины), а

также антагонисты эстрогенов (антиэстрогены - тамоксифен

и др.) и антагонисты андрогенов (антиандрогены - флютамид

и др.). В последние годы большое внимание стали

привлекать эндогенные противоопухолевые соединения.

Обнаружена эффективность при некоторых видах опухолей

интерферонов (см.), изучается противоопухолевая

активность других лимфокинов (интерлейкинов - 1 и 2).

Наряду со специфическим тормозящим влиянием на

опухоли, современные противоопухолевые средства

действуют на другие ткани и системы организма, что, с

одной стороны, обуславливает их побочные эффекты, а с

другой - позволяет использовать их в других областях

медицины. Одним из основных побочных эффектов

большинства противоопухолевых препаратов является их

угнетающее влияние на кроветворные органы, что требует

специального внимания и точного регулирования доз и

режима применения препаратов. Необходимо учитывать, что

угнетение гемопоэза усиливается при комбинированной

терапии - сочетанного применения препаратов, лучевой

терапии и др. Часто наблюдаются потеря аппетита, диарея,

возможны алопеция и другие побочные явления. Некоторые

противоопухолевые антибиотики обладают

кардиотоксичностью (адриамицин, доксорубицин и др.),

нефро- и ототоксичностью. При применении некоторых

препаратов возможно развитие гиперурикмии (см.

Аллопуринол). Эстрогены, андрогены, их аналоги и

антагонисты могут вызывать гормональные расстройств

(часто гинекомастию). Одной из характерных особенностей

ряда противоопухолевых препаратов является их

иммуносупрессивное действие, которое может ослабить

защитные силы организма и облегчить развитие

инфекционных осложнений. В то же время, в связи с этим

действием ряд противоопухолевых средств (метотрексат,

циклофосфан, цитарабин, проспидин и др.) используется в

некоторых случаях в лечебных целях при аутоиммунных

заболеваниях. При аллотрансплантации органов и пересадке

костного мозга чаще пользуются циклоспорином,

азатиоприном (см.), глюкокортикостеродами. Общими

противопоказаниями к применению противоопухолевых

препаратов являются тяжелая кахексия, терминальные стадии

заболевания, сильно выраженная лейко- и тромбопения.

Вопрос о применении этих препаратов при беременности

решается индивидуально. Как правило, в связи с опасностью

тератогенного действия эти препараты при беременности не

назначают; не применяют их также при кормлении грудью.

Применение противоопухолевых препаратов производится

только по назначению врача-онколога. В зависимости от

особенностей заболевания, его течения, эффективности и

переносимости применяемых противоопухолевых

препаратов могут меняться схема их применения, дозы,

сочетание с другими препаратами и др. В последнее время

создан ряд новых лекарственных средств, позволяющих

повысить эффективность и переносимость

противоопухолевых препаратов. Так, кальция фолиант

позволяет усовершенствовать использование метотрексата и

некоторых других противоопухолевых препаратов (в

частности, фторурацила). Созданы новые

высокоэффективные противорвотные средства - блокаторы

серотониновых 5-НТ3-рецепторов (см. Онаносетрон,

Трописетрон). Колониестимулирующие факторы -

Филгратим, Сарграмостим и др. (см.) позволяют уменьшать

риск нейтропении, вызываемой противоопухолевыми

препаратами. В последнее время в России разрешен к

применению ряд новых противоопухолевых препаратов.

Вместе с тем некоторые препараты [из производных

этиленимина и бис-(b-хлорэтил) -амина и др.] широкого

применения в настоящее время не имеют, однако сохранились

в Государственном реестре лекарственных средств. Исходя из

химической структуры, источников получения, механизма

действия противоопухолевые препараты разделяют на

группы. Наиболее принятой является смешанная

классификация, предусматривающая деление на следующие

группы. 1. Алкилирующие вещества: а) производные

бис-(b-хлорэтил) - амина; б) этиленимины и этилендиамины;

в) алкилсульфонаты; г) нитрозомочевины; д) триазены. 2.

Антиметаболиты: а) аналоги фолиевой кислоты; б) аналоги

пуринов и пиримидинов. 3. Алкалоиды, антибиотики и

другие вещества природного происхождения. 4. Ферменты. 5.

Гормональные препараты и их антагонисты (антиэстрогены

и антиндрогены). 6. Синтетические препараты разных

химических групп: а) производные платины

(координационные комплексы); б) антрацендионы; в)

производные мочевины; г) производные метилгидразина; д)

ингибиторы биосинтеза гормонов надпочечника.

***ДИАБЕТ САХАРНЫЙ***-заболевание, обусловленное

абсолютной или относительной недостаточностью инсулина

и характеризующееся грубым нарушением обмена углеводов

с гипергликемией и глюкозурией, а также другими

нарушениями обмена веществ.

Этиология. Имеют значение наследственное

предрасположение, аутоиммунные, сосудистые нарушения,

ожирение, психические и физические травмы, вирусные

инфекции.

Патогенез. При абсолютной недостаточности инсулина

снижается уровень инсулина в крови вследствие нарушения

его синтеза или секреций бета-клетками островков

Лангерганса. Относительная инсулиновая недостаточность

может являться результатом снижения активности инсулина

вследствие его повышенного связывания с белком,

усиленного разрушения ферментами печени, преобладания

эффектов гормональных и негормональных антагонистов

инсулина (глюкагона, гормонов коры надпочечников,

щитовидной железы, гормона роста, неэстерифицированных

жирных кислот), изменения чувствительности

инсулинзависимых тканей к инсулину.

Недостаточность инсулина приводит к нарушению

углеводного, жирового и белкового обмена. Снижается

проницаемость для глюкозы клеточных мембран в жировой

и мышечной ткани, усиливаются гликогенолиз и

глюконеогенез, возникают гипергликемия, глюкозурия,

которые сопровождаются полиурией и полидипсией.

Снижается образование и усиливается распад жиров, что

приводит к повышению в крови уровня кетоновых тел

(ацетоуксусной, бета-оксимасляной и продукта конденсации

ацетоуксусной кислоты - ацетона). Это вызывает сдвиг

кислотно-щелочного состояния в сторону ацидоза,

способствует повышенной экскреции ионов калия, натрия,

магния с мочой, нарушает функцию почек.

Щелочной резерв крови может уменьшиться до 25 об. %

углекислого газа рН крови снизиться до 7,2-7,0. Происходит

снижение буферных оснований. Повышенное поступление

неэтерифицированных жирных кислот в печень вследствие

липолиза приводит к повышенному образованию

триглицеридов. Наблюдается усиленный синтез холестерина.

Снижается синтез белка, в том числе и антител, что

приводит к уменьшению сопротивляемости инфекциям.

Неполноценный синтез белка является причиной развития

диспротеинемии (уменьшение фракции альбуминов и

увеличение альфа-глобулинов). Значительная потеря

жидкости вследствие полиурин приводит к обезвоживанию

организма. Усиливается выделение из организма калия,

хлоридов, азота, фосфора, кальция.

Симптомы, течение. Принятая классификация сахарного

диабета и смежных категорий нарушения толерантности к

глюкозе, предложенная научной группой ВОЗ по сахарному

диабету (1985), выделяет: А. Клинические классы, к которым

относятся сахарный диабет (СД); инсулинзависимый

сахарный диабет (ИЗСД); инсулиннезависимый сахарный

диабет (ИНСД) у лиц с нормальной массой тела и у лиц с

ожирением; сахарный диабет, связанный с

недостаточностью питания (СДНП); другие типы СД,

связанные с определенными состояниями и синдромами: 1)

заболеваниями поджелудочной железы, 2) болезнями

гормональной природы, 3) состояниями, вызванными

лекарственными средствами или воздействием химических

веществ, 4) изменениями инсулина и его рецепторов, 5)

определенными генетическими синдромами, 6) смешанными

состояниями; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) у

лиц с нормальной массой тела и улиц с ожирением,

нарушенная толерантность к глюкозе, связанная с другими

состояниями и синдромами; сахарный диабет беременных.

Б. Статистически достоверные классы риска (лица с

нормальной толерантностью к глюкозе, но со значительно

увеличенным риском развития сахарного диабета).

Предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе.

Потенциальные нарушения толерантности к глюкозе.

В клинической практике наиболее часто встречаются

больные с НТГ, у которых содержание глюкозы в крови

натощак и в течение суток не превышает нормы, но при

введении легкоусвояемых углеводов уровень гликемии

превышает значения, характерные для здоровых лиц, и

истинный СД: ИЗСД тип I и ИНСД тип II у лиц с

нормальной массой тела или улиц с ожирением,

характерными клиническими и биохимическими

симптомами заболевания.

ИЗСД чаще развивается у молодых людей до 25 лет, имеет

выраженную клиническую симптоматику, часто лабильное

течение со склонностью к кетоацидозу и гипогликемиям, в

большинстве случаев начинается остро, иногда с

возникновения диабетической комы. Содержание инсулина

и С-пептида в крови ниже нормы или не определяется.

Основные жалобы больных: сухость во рту, жажда,

полиурия, похудание, слабость, снижение

трудоспособности, повышенный аппетит, кожный зуд и зуд

в промежности, пиодермия, фурункулез. Часто наблюдаются

головная боль, нарушение сна, раздражительность, боль в

области сердца, в икроножных мышцах. В связи со

снижением резистентиости у больных СД часто развивается

туберкулез, воспалительные заболевания почек и

мочевыводящих путей (пиелит, пиелонефрит). В крови

определяется повышенный уровень глюкозы, в моче -

глюкозурия.

ИНСД II типа возникает обычно в зрелом возрастет часто у

лиц с избыточной массой тела, характеризуется спокойным,

медленным началом. Уровень инсулина и С-пептида в крови

в пределах нормы или может превышать ее. В некоторых

случаях СД диагностируется лишь при развитии осложнений

или при случайном обследовании. Компенсация достигается

преимущественно диетой или пероральными

гипогликемизирующими препаратами, течение без кетоза.

В зависимости от уровня гликемии, чувствительности к

лечебным воздействиям и наличия или отсутствия

осложнений выделяют три степени тяжести СД. "легкой

степени относят случаи заболевания, когда компенсация

достигается диетой, кетоацидоз отсутствует. Возможно

наличие ретинопатии 1 степени. Обычно это больные с СД II

типа. При среднетяжелой степени компенсация достигается

сочетанием диеты и пероральных гипогликемизирующих

препаратов иди введением инсулина в дозе не более 60

ЕД/сут, уровень глюкозы крови натощак не превышает 12

ммоль/л, имеется склонность к кетоацидозу, могут быть

нерезко выраженные явления микроангиопатии. Тяжелая

степень СД характеризуется лабильным течением

(выраженные колебания уровня сахара крови в течение

суток, склонность к гипогликемии, кетоацидозу), уровень

сахара крови натощак превышает 12,2 ммоль/л, доза

инсулина, необходимая для компенсации, превышает 60

ЕД/сут, имеются выраженные осложнения: ретинопатия

III-IV степени, нефропатия с нарушением функции почек,

периферическая нейропатия; трудоспособность нарушена.

Осложнения сахарного диабета. Характерны сосудистые

осложнения: специфические поражения мелких сосудов-

микроангиопатии (ангиоретинопатия, нефропатия и другие

висцеропатии), нейропатия, ангиопатия сосудов кожи, мышц

и ускоренное развитие атеросклеротических изменений в

крупных сосудах (аорта, коронарные церебральные артерии

и т. д. ). Ведущую роль в развитии микроангиопатий играют

метаболические и аутоиммунные нарушения.

Поражение сосудов сетчатки глаз (диабетическая

ретинопатмя) характеризуется дилатацией вен сетчатки,

образованием капиллярных микроаневризм, экссудацией и

точечными кровоизлияниями в сетчатку (I стадия,

непролиферативная); выраженными венозными

изменениями, тромбозом капилляров, выраженной

экссудацией и кровоизлияниями в сетчатку (II стадия,

препролиферативная); при III стадии -

пролиферативной-имеются вышеперечисленные изменения,

а также прогрессирующая неоваскуляризация и

пролиферация, представляющие главную угрозу для зрения

и приводящие к отслойке сетчатки, атрофии зрительного

нерва. Часто у больных СД возникают и другие поражения

глаз: блефарит, нарушения рефракции и аккомодации,

катаракта, глаукома.

Хотя почки при СД часто подвергаются инфицированию,

главная причина ухудшения их функции состоит в

нарушений микрососудистого русла, проявляющемся

гломерулосклерозом и склерозом афферентных артериол

(диабетическая нефропатия).

Первым признаком диабетического гломерулосклероза

является преходящая альбуминурия, в дальнейшем -

микрогематурия и цилиндрурия. Прогрессирование

диффузного и узелкового гломерулосклероза

сопровождается повышением АД, изогипостенурией, ведет к

развитию уремического состояния. В течение

гломерулосклероза различают 3 стадии: в пренефротической

стадии имеются умеренная альбуминурия, диспротеинемия;

в нефротической -альбуминурия увеличивается, появляются

микрогематурия и цилиндрурия, отеки, повышения АД; в

нефросклеротической стадии появляются и нарастают

симптомы хронической почечной недостаточности. Нередко

имеется несоответствие между уровнем гликемии и

глюкозурией. В терминальной стадии гломерулосклероза

уровень сахара в крови может резко снижаться.

Диабетическая нейропатия-частое осложнение при

длительно текущем СД; поражаются как центральная, так и

периферическая нервная система. Наиболее характерна

периферическая нейропатия: больных беспокоят онемение,

чувство ползания мурашек, судороги в конечностях, боли в

ногах, усиливающиеся в покое, ночью и уменьшающиеся

при ходьбе. Отмечается снижение или полное отсутствие

коленных и ахилловых рефлексов, снижение тактильной,

болевой чувствительности. Иногда развивается атрофия

мышц в проксимальных отделах ног. Возникают

расстройства функции мочевого пузыря, у мужчин

нарушается потенция.

Диабетический кетоацидоз развивается вследствие

выраженной недостаточности инсулина при неправильном

лечении СД, нарушении диеты, присоединении инфекции,

психической и физической травме или служит начальным

проявлением заболевания. Характеризуется усиленным

образованием кетоновых тел в печени и увеличением их

содержания в крови, уменьшением щелочных резервов

крови; увеличение глюкозурии сопровождается усилением

диуреза, что вызывает дегидратацию клеток, усиление

экскреции с мочой электролитов; развиваются

гемодинамические нарушения.

Диабетическая (кетоацидотическая) кома развивается

постепенно. Для диабетической прекомы характерна

симптоматика быстро прогрессирующей декомпенсации СД:

сильная жажда, полиурия, слабость, вялость, сонливость,

головная боль, отсутствие аппетита, тошнота, запах ацетона

в выдыхаемом воздухе, сухость кожных покровов,

гипотензия, тахикардия. Гипергликемия превышает 16,5

ммоль/л, реакция

мочи на ацетон положительная, высокая глюкозурия. Если

своевременно не оказана помощь, развивается

диабетическая кома: спутанность и затем потеря сознания,

многократная рвота, глубокое шумное дыхание типа

Куссмаупя, резко выраженная сосудистая гипотензия,

гипотония глазных яблок, симптомы дегидратации,

олигурия, анурия, гипергликемия, превышающая 16,55-19,42

ммоль/л и достигающая иногда 33,3 - 55,5 ммоль/л,

кетонемия, гипокалиемия, гипонатриемия, липемия,

повышение остаточного азота, нейтрофильный лейкоцитоз.

При гиперосмолярной некетонемической диабетической

коме отсутствует запах ацетона в выдыхаемом воздухе,

имеется выраженная гипергликемия - более 33,3 ммоль/л при

нормальном уровне кетоновых тел в крови, гиперхлоремия,

гипернатриемия, азотемия, повышенная осмолярность крови

(эффективная плазменная осмолярность выше 325 мосм/л),

высокие показатели гематокрита.

Лактацидотическая (молочнокислая) кома возникает обычно

на фоне почечной недостаточности и гипоксии, наиболее

часто встречается у больных, получающих бигуаниды, в

частности фенформин. В крови отмечаются высокое

содержание молочной кислоты, повышение коэффициента

лактат/пиру-ват, ацидоз.

Диагноз сахарного диабета. В основе диагноза лежат: 1)

наличие классических симптомов диабета: полиурии,

полидипсии, кетонурии, снижения массы тела,

гипергликемии; 2) повышение уровня глюкозы натощак (при

неоднократном определении) не менее чем 6,7 ммоль/л либо

3) гликемия натощак менее 6,7 ммоль/л, но при высокой

гликемии в течение суток либо на фоне проведения

глюкозотолерантного теста (более 11,1 ммоль/л).

В неясных случаях, а также для выявления нарушения

толерантности к глюкозе проводят пробу с нагрузкой

глюкозой, исследуют содержание глюкозы в крови натощак

после приема внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 250-300

мл воды. Кровь из пальца для определения содержания

глюкозы берут каждые 30 мин в течение 2 ч.

У здоровых с нормальной толерантностью к глюкозе

гликемия натощак менее 5,6 ммоль/л, между 30-й в 90-й

минутой теста - менее 11,1 ммоль/л, а через 120 мин после

приема глюкозы гликемия меньше 7,8 ммоль/л.

Нарушение толерантности к глюкозе фиксируется, если

гликемия натощак менее 6,7 ммоль/л, между 30-й и 90-й

минутой соответствует или меньше 11,1 ммоль/л и через 2 ч

колеблется между 7,8 и 11,1 ммоль/л.

Лечение. Используют диетотерапию, пероральные

гипогликемизирующие препараты и инсулин, лечебную

физкультуру. Цель терапевтических мероприятий -

нормализация нарушенных обменных процессов и массы

тела, сохранение или восстановление работоспособности

больных, предупреждение или лечение сосудистых

осложнений.

Диета обязательна при всех клинических формах СД.

Основные ее принципы: индивидуальный подбор суточной

калорийности; содержание физиологических количеств

белков, жиров, углеводов и витаминов; исключение

легкоусвояемых углеводов; дробное питание с равномерным

распределением калорий и углеводов.

Расчет суточной калорийности производят с учетом массы

тела и физической нагрузки. При умеренной физической

активности диету строят из расчета 30-35 ккал на 1 кг

идеальной массы тела (рост в сантиметрах минус 100). При

ожирении калорийность уменьшают до 20-25 ккал на 1 кг

идеальной массы тела.

Соотношение белков, жиров и углеводов в пище должно

быть близким к физиологическому: 15-20% общего числа

калорий приходится на белки, 25-30% - на жиры и 50- 60% -

на углеводы. Диета должна содержать не менее 1- 1,5 г белка

на 1 кг массы тела, 4,5-5 г углеводов и 0,75-1,5 г жиров в

сутки. Следует придерживаться тактики ограничения или

полного исключения из пищи рафинированных углеводов.

Однако общее количество углеводов должно составлять не

менее 125 г в день с целью предупреждения кетоацидоза.

Диета должна содержать малое количество холестерина и

насыщенных жиров: из общего количества жиров около 2/3

должно приходиться на моно- и полиненасыщенные жирные

кислоты (подсолнечное, оливковое, кукурузное, хлопковое

масло). Пищу принимают дробно 4-5 раз в день, что

содействует лучшему ее усвоению при минимальной

гипергликемии и глюкозурии. Общее количество

потребляемой пищи в течение дня распределяется обычно

следующим образом; первый завтрак-25%, второй

завтрак-10- 15%, обед - 25%, полдник - 5-10%, ужин - 25%,

второй ужин - 5-10%. Набор продуктов составляют по

соответствующим таблицам. Целесообразно включать в

рацион питания продукты, богатые пищевыми волокнами.

Содержание в пище поваренной соли не должно превышать

10 г/сут ввиду наклонности больных к артериальной

гипертензии, сосудистым и почечным поражениям.

Показаны дозированные адекватные ежедневные физические

нагрузки, усиливающие утилизацию глюкозы тканями.

В виде самостоятельного метода лечения диетотерапию

применяют при нарушении толерантности к углеводам и

легкой форме ИНСД. Показателем компенсации СД является

гликемия в течение суток 3,85-8,9 ммоль/л и отсутствие

глюкозурии.

Таблетированные сахароснижающие препараты относятся

кдвум основным группам: сульфаниламидам и бигуанидам.

Сульфаниламидные препараты являются производными

сульфанилмочевины. Их сахароснижающее действие

обусловлено стимулирующим влиянием на бета-клетки

поджелудочной железы, повышением чувствительности к

инсулину инсулинзависимых тканей путем воздействия на

рецепторы к инсулину, увеличением синтеза и накопления

гликогена, снижением глюконегогенеза. Препараты

оказывают также антилиполитическое действие.

Различают сульфаниламидные препараты I и II генерации.

Препараты I генерации дозируются в дециграммах. К этой

группе относятся хлорпропамид (диабинез, меллинез),

букарбан (надизан, оранил), орадиан, бутамид (толбутамид,

орабет, диабетол) и др. К препаратам, дозируемым в сотых и

тысячных долях грамма (II генерация), относят

глибенкламид (манилил, даонил, эуглюкан), глюренорм

(гликвидон), гликлазид (диамикрон, предиан, диабетон),

глипизид (минидиаб).

При применении препаратов I генерации лечение начинают с

малых доз (0,5-1 г), повышая до 1,5-2 г/сут. Дальнейшее

увеличение дозы нецелесообразно. Гипогликемизирующее

действие проявляется на 3-5-е сутки от начала лечения,

оптимальное - через 10-14 дней. Доза препаратов II

генерации обычно не должна превышать 10-15 мг.

Необходимо учитывать, что почти все сульфаниламидные

препараты выводятся почками, за исключением глюренорма,

выводящегося из организма преимущественно кишечником,

поэтому последний хорошо переносится больными с

поражением почек. Некоторые препараты, например предиан

(диамикрон), оказывают нормализующее действие на

реологические свойства крови - уменьшают агрегацию

тромбоцитов.

Показаниями к назначению препаратов сульфанилмочевины

являются ИНСД средней тяжести, а также переход легкой

формы диабета в среднетяжелую, когда одной диеты

недостаточно для компенсации. При СД II типа средней

тяжести препараты сульфанилмочевины могут быть

использованы в комбинации с бигуанидами; при тяжелой и

инсулинрезистентной формах СД I типа они могут

применяться с инсулином.

Комбинированное лечение инсулином и сульфаниламидами

проводится в ряде случаев при небольших операциях, при

наличии инфекции, при поражении почек и печени без

выраженных нарушений их функции.

Побочные действия при применении сульфаниламидных

препаратов редки и выражаются лейкопенией и

тромбоцитопенией, кожными, аллергическими реакциями,

нарушением функции печени и желудочно-кишечными

расстройствами. При передозировке могут возникать

гипогликемические явления.

Критерием компенсации при назначении сульфаниламидных

препаратов являются нормальный уровень сахара крови

натощак и его колебания в течение суток, не превышающие

8,9 ммоль/л, отсутствие глюкозурии. У больных с тяжелыми

сопутствующими поражениями сердечно-сосудистой

системы, не ощущающих начальных признаков

гипогликемии, во избежание возможных гипогликемии

допускаются повышение уровня сахара крови в течение

сутокдо 10 ммоль/л, глюкозурия не более 5-10 г.

В амбулаторных условиях компенсация оценивается на

основании определения уровня сахара в крови натощак и

через 1-2 ч после завтрака. Одновременно собирают 3-4

порции суточной мочи.

Бигуаниды являются производными гуанидина. К ним

относятся фенилэтилбигуаниды (фенформин, диботин),

бутилбигуаниды (адебит, буформин, силубин) и

диметилбигуаниды (глюкофаг, диформин, метформин).

Различают препараты, действие которых продолжается 6-8

ч, и препараты пролонгированного (10-12 ч) действия.

Гипогликемизирующий эффект обусловлен

потенцированием влияния инсулина, усилением

проницаемости клеточных мембран для глюкозы в мышцах,

торможением неоглюкогенеза, уменьшением всасывания

глюкозы в кишечнике. Важное свойство бигуанидов

торможение липогенеза и усиление липолиза.

Показанием к применению бигуанидов является ИНСД (II

тип) средней тяжести без кетоацидоза и при отсутствии

заболеваний печени и почек. Препараты назначают главным

образом больным с избыточной массой тела, при

резистентности к сульфаниламидам, применяют в

комбинации с инсулином, особенно у больных с

избыточной массой тела. Используется также

комбинированная терапия бигуанидами и

сульфаниламидами, позволяющая получить максимальный

сахаропонижающий эффект при минимальных дозах

препаратов.

Побочные явления: нарушения функции

желудочно-кишечного тракта (ощущение металлического

вкуса во рту, тошнота, рвота, поносы) и печени,

аллергические реакции в виде кожных высыпаний. При

применении больших доз, при склонности к плпоксии,

наличии сердечной недостаточности, нарушении функции

печени и почек может развиваться токсическая реакция в

виде повышения содержания в крови молочной кислоты

(развитие лакта-тацидоза). Наименее токсичны метформин,

диформин и глиформин.

Общие противопоказания к назначению пероральных

сахароснижающих средств: кетоацидоз, кетоацидотическая,

гиперосмолярная, лактацидотическая кома, беременность,

лактация, обширные операции, тяжелые травмы, инфекции,

выраженные нарушения функции почек и печени,

заболевания крови с лейкопенией или тромбоцитопенией.

Инсулинотерапию назначают при следующих показаниях:

СД 1 типа, кетоацидоз различной степени тяжести,

кетоацидотическая, гиперосмолярная, лактацидотическая

кома, истощение больного, тяжелые формы СД с наличием

осложнений, инфекции, оперативные вмешательства;

беременность, роды, лактация (при любой форме и тяжести

СД), наличие противопоказаний к применению пероральных

гипогликемизирующих препаратов.

Основным критерием, определяющим дозу инсулина,

является уровень глюкозы крови. Применяют препараты,

различные по длительности действия. Препараты инсулина

короткого действия (простой инсулин) необходимы для

быстрого устранения острых нарушений обмена веществ

(особенно в состоянии прекомы и комы), а также при

острых осложнениях, вызванных инфекцией, травмой.

Простой инсулин применим при любой форме СД, однако

кратковременность действия (5-6 ч) делает необходимым его

введение до 3-5 раз в сутки.

При декомпенсации СД простой инсулин вводят 4-5 раз в

сутки. Применение препарата позволяет также определить

истинную потребность в инсулине. При постоянном лечении

простой инсулин используется вместе с препаратами

пролонгированного действия. Кроме инсулина, полученного

из поджелудочных желез крупного рогатого скота,

применяют также свиной инсулин (суинсулин), актрапид

(Дания).

Среди пролонгированных различают препараты инсулина

средней продолжительности и длительного действия.

К препаратам средней продолжительности действия

относятся суспензия цинк-инсулина аморфного (ИЦС-А);

действие проявляется через 1-1,5 ч, максимум через 4-6 ч,

длительность действия 12-16 ч. По действию ИЦС-А близка

к зарубежному препарату Insulinum semilente, инсулину Б

(ГДР). Начало действия через 1-2 ч после введения,

максимум - через А-6 ч, длительность действия 10-18 ч.

Препараты инсулина длительного действия:

протаминцинк-инсулин (ПЦИ); начало действия через 6-8 ч,

максимум-через 14-18 ч, длительность действия 20-24 ч (при

назначении ПЦИ необходимо дополнительное введение

простого инсулина утром для снижения гипергликемии в

дообеденные часы); суспензия инсулин-протамина (СИП),

начало действия через 60-90 мин, максимум - через 8-12ч,

длительность действия 20-24 ч; суспензия цинк-инсулина

кристаллического (ИЦС-К. Insulinum ultralente) - начало

действия через 6-8ч, максимум-через 12-18ч, длительность

действия 30 ч; инсулин-цинк-суспензия (ИЦС, Insulinum

1еп-te) - смесь 30% ИЦС-А и 70% ИЦС-К; начало действия

через 60-90 мин, максимум-через 5-7 и 10-14 ч, длительность

действия - 18- 24 ч.

В последние годы начат выпуск очищенных, лишенных

белковых высокомолекулярных примесей монопиковых или

монокомпетентных инсулинов короткого, средней

продолжительности и длительного действия. Это:

М-инсулин, имеющий такое же начало, максимум и

продолжительность действия, как и су-инсулин. Суспензии

инсулина семилонг, лонг и ультралонг по параметрам

гипогликемизирующего действия соответствуют инсулинам

группы ИЦС (соответственно ИЦС-А, ИЦС и ИЦС-К). Эти

препараты инсулина обладают меньшими

аллергизирующими свойствами, поэтому значительно реже

вызывают аллергические реакции, а также липоатрофии.

Соответствующие зарубежные препараты - актрапид-МС,

монотард-МС, рапитард-МС, протафан-МС, ленте-МС,

семиленте-МС, ультраленте-МС. За рубежом налажен выпуск

препаратов человеческого инсулина (актрапид-КМ,

протафан-НМ, монотард-НМ). Эти препараты

предпочтительнее назначать только при выявленном

сахарном диабете I типа, особенно в детском и юношеском

возрасте, при аллергии к инсулину, липодистрофии,

беременности.

Рассчитать потребность в экзогенном инсулине бывает

очень трудно из-за различной индивидуальной реакции и

чувствительности к инсулину в разные периоды

заболевания. Для определения потребности в инсулине и

получения компенсации вводят инсулин короткого действия

4-5 раз в сутки, по достижении компенсации больных

переводят на 2-разовую инъекцию инсулинов средней

продолжительности или

длительного действия в сочетании с инсулином короткого

действия. Например, введение инсулина средней

продолжительности действия и простого инсулина перед

завтраком и ужином либо перед завтраком - средней

продолжительности и короткого действия, перед ужином -

короткого и сном -средней продолжительности действия;

могут быть и другие варианты. Применяя такие режимы

введения инсулина, можно соотнести "пики секреции"

инсулина с периодами посталиментарной гипергликемии и,

таким образом, имитировать в определенной степени

секрецию инсулина в норме. Критерий компенсации

сахарного диабета I типа: гликемия не должна превышать в

течение суток 11 ммоль/л. Необходимо также учитывать

отсутствие гипогликемии, признаков декомпенсации,

трудоспособность больного, длительность заболевания,

наличие сердечно-сосудистых нарушений. Поэтому в

каждом конкретном случае к критериям компенсации

необходим индивидуальный подход.

Завышение доз инсулина, стремление добиться

нормогликемии и аглюкозурии, особенно при применении

одной инъекции инсулина суточного действия, может

привести к развитию у больного синдрома хронической

передозировки инсулина (синдрома Сомоджи).

Вечерняя и ночная гипогликемия (максимум действия

инсулинов суточного действия) вызывает реактивную

гипергликемию, которая и фиксируется при определении

гликемии натощак. Это может побудить врача увеличить

дозу инсулина и привести к еще более выраженным

колебаниям уровня глюкозы в крови (т. с. усилить

лабильность течения заболевания).

Диагностика синдрома хронической передозировки

инсулина основывается на анализе самочувствия больного и

колебаний гликемии и глюкозурии в течение суток. В этих

случаях необходимо постепенно снизить дозу инсулина:

больной переводится на 4-5-разовое введение инсулина

короткого действия, а затем на 2-разовое введение

инсулинов короткого и средней продолжительности

действия.

При лечении препаратами инсулина может развиться

гипогликемия-состояние, обусловленное резким снижением

уровня глюкозы в крови. Провоцирующими моментами

являются: нарушение диеты и режима питания,

передозировка инсулина, тяжелая физическая нагрузка.

Симптомы: резкая слабость, потливость, чувство голода,

возбуждение, дрожание рук, головокружение,

немотивированные поступки. Если не дать больному

легкоусвояемых углеводов, то возникают судороги,

утрачивается сознание - развивается гипогликемическая

кома.

Особенно опасны гипогликемии у больных пожилого и

старческого возраста из-за возможности развития ишемии

миокарда и нарушения мозгового кровообращения.

Частые гипогликемии способствуют прогрессированию

сосудистых осложнений. Тяжелые и длительные

гипогликемии могут привести к необратимым

дегенеративным изменениям вЦНС.

Другое осложнение инсулинотерапии-,- аллергические

реакции: местная (покраснение, уплотнение и зуд кожи в

месте введения инсулина) или общая, которая проявляется

слабостью, высыпанием на коже (крапивница),

генерализованным зудом, повышением температуры, редко

может развиться анафилактический шок.

Инсулинорезистентность - большая потребность в инсулине

для достижения компенсации. Считается, что доза инсулина

у больных СД должна составлять около 0,6-0,8 ЕД/кг.

Инсулинорезистентность в большинстве случаев развивается

в результате действия негормональных и гормональных

антагонистов инсулина. Различают 3 степени

инсулинорезистентности: легкую (суточная потребность в

инсулине не более 80-120 ЕД), средней тяжести (суточная

потребность 120-200 ЕД) н тяжелую (суточная потребность

более 200 ЕД инсулина).

В местах инъекции инсулина могут развиваться

липодистрофии (гипертрофическая или атрофическая). В

основе лежат иммунные процессы, приводящие к

деструкции подкожной клетчатки. Их развитие не зависит от

дозы вводимого инсулина, компенсации или декомпенсации

диабета. Инсулиновые отеки являются редким осложнением

и наблюдаются при декомпенсации сахарного диабета.

Лечение осложнений сахарного диабета. При возникновении

кетоацидоза назначают дробное введение простого инсулина

(дозировка индивидуальная), в рационе ограничивают жиры

(до 20-30 г), увеличивают количество легкоусвояемых

углеводов (300-400 г/сут и более), назначают витамины С,

группы В, кокарбоксипазу, щелочное питье, ксилит. При

прекоматозном состоянии необходима срочная

госпитализация, отменяют препараты инсулина продленного

действия, дробно вводят п/к простой инсулин (в 4- 5

инъекциях). Начальная доза обычно не превышает 20 ЕД,

последующие введения дозируют с учетом динамики

клинической картины и уровня гликемии. Рекомендуются

щелочное питье, ксилит.

Одновременно с введением первой дозы инсулина начинают

капельное вливание изотонического раствора хлорида

натрия (1,5-2 л в течение 2-3 ч).

Лечение кетоацидотической комы проводят в стационаре.

Мероприятия направлены на компенсацию углеводного,

жирового, белкового, водно-электролитного обмена и

предупреждение вторичных осложнений. В настоящее время

получил признание метод лечения небольшими дозами

инсулина, вводимого внутривенно,- режим малых доз

инсулина. Это обеспечивает высокий стабильный уровень

инсулина в крови, уменьшает его количество, необходимое

для купирования коматозного состояния, способствует

плавному снижению гликемии, более быстрой ликвидации

кетоза, уменьшает возможность развития гипогликемии.

Начальная доза зависит от тяжести состояния, уровня

гликемии, выраженности кетоацидоза.

Внутривенно вводят свиной или обычный инсулин в дозе

8-12 ЕД одномоментно. При гликемии, превышающей 33,3

ммоль/л, доза инсулина может быть увеличена до 12-16 ЕД.

Доза последующего введения зависит от уровня глюкозы в

крови, который определяют каждые 1-2 ч.

Если содержание глюкозы в крови в первые 2-4 ч не

снизилось на 30%, то первоначальную дозу увеличивают

вдвое. При снижении уровня сахара до половины исходного

доза вводимого инсулина также снижается наполовину.

При клиническом улучшении, снижении гипергликемии и

кетонемии, восстановлении гемодинамики, функции почек,

ЦНС начинают введение инсулина п/к каждые 3-6 ч.

Вводят внутривенно изотонический раствор хлорида натрия

(до 3-5 л/сут). При быстром снижении гликемии примерно

через 3-4 ч от начала инсулинотерапии вводят 5% раствор

глюкозы. Для улучшения окислительных процессов в

инфузируемый состав добавляют 5% раствор аскорбиновой

кислоты, кокарбоксилазу. Проводят кислородотерапию.

Для коррекции электролитных сдвигов в капельницу

добавляют 10% раствор хлорида калия (3-6 г/сут), вводят

спустя 4-6 ч после того, как больной начинает выходить из

коматозного состояния, под контролем содержания калия в

сыворотке крови, выделительной функции почек и

мониторного ЭКГ-наблюдения. При

гиперлактацидемической коме для устранения ацидоза

вводят бикарбонат натрия. По показаниям -строфантин

(коргликон), кордиамин, мезатон, антибиотики. После

восстановления сознания в течение 3- 4 дней продолжают

дробное введение инсулина и постепенно расширяют диету

В дальнейшем переводят на лечение препаратами инсулина

пролонгированного действия (лучше средней

продолжительности действия и 2 инъекциях).

Основной принцип лечения микроангиопатии - полная

компенсация обменных нарушений, достигаемая адекватной

диетой и инсулинотерапией (или пероральными

сахароснижающими средствами). Используют

ангиопротекторы (дицинон, доксиум,трентал,диваскан,

пармидин), анаболические гормоны (метандростенопон,

ретаболил, силаболин), препараты, понижающие содержание

в крови холестерина и липопротеидов (клофибрат,

мисклерон), препараты никотиновой кислоты (никошпан,

нигексин, компламин), витамины (аскорутин, витамины

группы В, ретинол).

Для лечения ретинопатии применяют коагуляцию при

помощи лазера, для лечения неосложненной