

Методическая разработка  
к разделу «**Типовые патологические процессы**»  
по теме: «**Нарушения углеводного обмена**»

**Цель:** Изучить механизмы развития и патогенетическое значение гипер- и гипогликемических состояний.

В результате освоения темы «Нарушения углеводного обмена» у обучающегося должны быть сформированы следующие **компетенции:**

- ❖ **общекультурных компетенций (ОП):**  
способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (ОК-1);
- ❖ **общепрофессиональных компетенций (ОПК):**  
готовность к использованию основных физико-химических, математических и иных естественнонаучных понятий и методов при решении профессиональных задач (ОПК-7);  
способность к оценке морфофункциональных, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека для решения профессиональных задач (ОПК-9);
- ❖ **профессиональные компетенции (ПК):**  
способность и готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения стоматологических заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания (ПК-1);  
готовность к анализу и публичному представлению медицинской информации на основе доказательной медицины (ПК-17);  
способность к участию в проведении научных исследований (ПК-18);

**ЗАКОНЧИВ ИЗУЧЕНИЕ ДАННОЙ ТЕМЫ, СТУДЕНТ ДОЛЖЕН**

**Знать:**

- функциональные системы организма человека, их регуляция и саморегуляция при воздействии с внешней средой в норме и при патологических процессах;
- механизмы формирования специфических и интегративных патологических процессов с участием органов и тканей челюстно-лицевой области;

**Уметь:**

- обосновать характер патологического процесса и его клинические проявления, принципы патогенетической терапии наиболее распространенных заболеваний, в частности стоматологических;
- применить полученные знания при изучении клинических дисциплин и в последующей лечебно-профилактической деятельности стоматолога;

**Владеть:**

- медико-функциональным понятийным аппаратом;
- навыками постановки предварительного диагноза на основании результатов лабораторного и инструментального обследования пациентов.

План выполнения работы:

1. Общий инструктаж по теме занятия и по работе с методическими указаниями.

2. Контроль уровня усвоения теоретического материала (собеседование по контрольным вопросам, тестирование).
3. Перерыв.
4. Общий инструктаж по практикуму.
5. Выполнение практической части занятия, оформление протокола.

#### Вопросы:

1. Этиология нарушений углеводного обмена.
2. Нарушение поступления, переваривания и всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте.
3. Нарушение синтеза и расщепления гликогена в организме. Гликогенозы.
4. Нарушение межуточного обмена углеводов.
5. Гипогликемические состояния, их виды и механизмы.
6. Виды гипергликемических состояний. Механизмы и патогенетическое значение гипергликемии при сахарном диабете.
7. Этиология и патогенез сахарного диабета. Метаболические изменения при сахарном диабете.
8. Отдаленные последствия сахарного диабета, механизмы их развития.
9. Диабетические комы (кетоацидотическая, гиперосмолярная, лактацидотическая), их патогенетические особенности.
10. Принципы патогенетической терапии сахарного диабета.

#### ***1. Этиология нарушений углеводного обмена.***

Нарушение углеводного обмена развивается при расстройстве любого из трех его главных этапов:

1. Нарушение расщепления и всасывания углеводов в пищеварительном тракте при:

- 1) воспалении слизистой тонкого кишечника;
- 2) действии токсинов, блокирующих процесс фосфорилирования и дефосфорилирования (флоридзин, моноацетат);
- 3) недостатке ионов  $\text{Na}^+$ , например, при гипофункции коры надпочечников;
- 4) нарушении кровоснабжения кишечной стенки;
- 5) врожденной недостаточности лактазы.

2. Нарушение синтеза и распада гликогена в печени вследствие:

а) снижение синтеза гликогена происходит при поражении гепатоцитов (гепатиты, отравление фосфором, четыреххлористым углеродом и др.); гипоксии, когда дефицит кислорода неизбежно приводит к существенному снижению эффективности образования АТФ, необходимого для синтетических процессов; снижении тонуса парасимпатической нервной системы; гиповитаминозах В1 и С; эндокринных заболеваниях - сахарном диабете, тиреотоксикозе, недостаточности надпочечников (болезнь Аддисона);

б) усиление распада гликогена (гликогенолиза) в печени происходит при возбуждении центральной нервной системы, активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, также при повышении продукции гормонов - стимуляторов гликогенолиза (адреналина, глюкагона, тироксина и соматотропного гормона) и при интенсивной мышечной работе, что обуславливается увеличением потребления глюкозы мышцами, а также при шоке, лихорадке, эмоциональных нагрузках.

в) уменьшение распада гликогена происходит при болезнях патологического депонирования гликогена – гликогенозах.

3. Нарушение межуточного обмена углеводов при:

- гипоксии;
- нарушении функции печени;
- гиповитаминозе В<sub>2</sub> (тиамин)

#### 4. Потребления углеводов клетками органов.

##### **2. *Нарушение поступления, переваривания и всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте.***

Гидролиз гликогена и крахмала пищи начинается в ротовой полости под влиянием  $\alpha$ -амилазы слюны. Моносахариды способны всасываться уже в ротовой полости. В желудке нет ферментов, осуществляющих гидролиз углеводов. В полости двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки под влиянием  $\alpha$ -амилазы сока поджелудочной железы они гидролизуются до декстринов и мальтозы (полостное переваривание). На поверхности микроворсинок энтероцитов локализованы ферменты сахаразы, мальтазы, лактазы, изомальтазы и другие, расщепляющие декстрины и дисахариды до моносахаров (пристеночное пищеварение).

Всасываются углеводы в виде моносахаров. При врожденном или приобретенном недостатке одного или нескольких ферментов гидролиза дисахаридов развивается дисахаридазная недостаточность. Дисахариды блокируют места всасывания моносахаридов, поэтому всасывание моносахаридов нарушается. У детей при лактазной недостаточности развивается гипотрофия. Непереваренная лактоза поступает в толстую кишку, где расщепляется бактериями до органических кислот (молочная, уксусная). Повышение лактозы и органических кислот нарушает осмолярность в просвете кишки, нарастает секреция жидкости, объем химуса, увеличивается моторика кишечника, развивается осмотическая диарея. В то же время ионы водорода, образующиеся при расщеплении органических кислот, способны поступать в кровоток (ацидоз). В удаление избытка ионов  $H^+$  включаются легкие, состояние проявляется увеличением концентрации водорода в конденсатах выдыхаемого воздуха.

Скорость всасывания отдельных моносахаров в тонкой кишке различна. Глюкоза и галактоза всасываются быстрее других моносахаридов. Для глюкозы очевидно существует пассивная диффузия, облегченный транспорт и активный перенос за счет энергии, освобождающейся при гидролизе АТФ. Поэтому глюкоза практически вся всасывается достаточно быстро. Другие сахара, такие как манноза, ксилоза, арабиноза всасываются только пассивной диффузией. На всасывание углеводов влияет функциональное состояние пищеварительного тракта, состав пищевых веществ, витамины, микроэлементы и т.д. Всасывание глюкозы резко уменьшается при нарушении ее фосфорилирования в клетках кишечной стенки. В основе данного нарушения лежит недостаточность фермента гексокиназы, развивающаяся при тяжелых воспалительных процессах в кишечнике, отравлении некоторыми ядами — фторидзином, моноиодацетатом. При уменьшении всасывания углеводов (мальабсорбции) возникает гипогликемия и уменьшается масса тела, так как на синтез глюкозы путем глюконеогенеза расходуются жиры и белки. В кишечнике нерасщепленные углеводы метаболизируются бактериями, что приводит к осмотической диарее.

##### **3. *Нарушение синтеза и расщепления гликогена в организме. Гликогенозы.***

Гликоген является депонированной формой глюкозы и не обладает осмотическим эффектом.

Снижение синтеза гликогена наблюдается при тяжелом поражении печеночных клеток, например при гепатитах, когда нарушается их глико-генообразовательная функция. Синтез гликогена снижается при гипоксии, так как в условиях гипоксии уменьшается образование АТФ, необходимой для синтеза гликогена.

Усиление распада гликогена (гликогенолиз) происходит при стрессе, эмоциональном напряжении (активации симпатических нервных путей), тяжелой мышечной работе, голодании, повышении активности контринсулярных гормонов (глюкагон, адреналин, и др.), стимулирующих гликогенолиз, диабетическом кетоацидозе.

При уменьшении в организме гликогена наблюдается гипогликемия, а энергетический обмен обеспечивается за счет жирового и белкового обмена (глюконеогенез). В результате развиваются накопление кетоновых тел, кетоацидоз, интоксикация и потеря пластического материала клетками.

Значительное усиление синтеза гликогена ведет к его избыточному накоплению в органах и тканях и их повреждению. Это происходит при гликогенозах (гликогенной болезни), в основе которых лежит врожденный дефицит ферментов, катализирующих распад или синтез гликогена. Гликогенозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу и, как правило, проявляются вскоре после рождения. Описано 12 типов гликогенозов, но часть из них наблюдается очень редко. Чаще всего встречаются следующие типы:

Гликогеноз I типа (болезнь фон Гирке) - врожденный дефицит в печени и почках фермента глюкозо-6-фосфатазы, который отщепляет свободную глюкозу от глюкозо-6-фосфата, что делает возможным ее трансмембранный переход из клеток печени и почек в кровь. При недостаточности глюкозо-6-фосфатазы в клетках печени и почек (особенно в ядре клеток) накапливается гликоген. Печень и почки увеличиваются в размере. Развивается гипогликемия. Больные вынуждены очень часто принимать пищу. В крови возрастает содержание молочной кислоты, в которую при дефиците глюкозо-6-фосфатазы усиленно переходит глюкозо-6-фосфат. Развивается метаболический ацидоз. Больные дети отстают в физическом развитии и, как правило, рано умирают от интерферентных заболеваний или от ацидотической комы.

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе) составляет 10% от всех гликогенозов, наблюдается при врожденном дефиците кислой α-1,4-глюкозидазы. Этот фермент содержится в лизосомах. Он отщепляет глюкозные остатки от молекул гликогена и расщепляет мальтозу. В лизосомах клеток различных тканей и органов накапливается гликоген, который оттесняет цитоплазму, заполняет всю клетку и разрушает ее. Симптомы гликогеноза появляются через несколько суток или недель после рождения. Отложение гликогена в языке ведет к его увеличению, в диафрагме — к нарушению дыхания и т.д. Ведущим симптомом является увеличение сердца (кардиомегалия) вследствие отложения в нем гликогена. Эта форма гликогеноза наиболее злокачественная и больные дети рано умирают от сердечной недостаточности, но может быть диагностирована путем амниоцентеза в пренатальном периоде.

Гликогеноз III типа (болезнь Форбса-Кори) возникает при полной или частичной недостаточности фермента амило-1,6-глюкозидазы, его проявления (гипогликемия, мышечная слабость, кетоз) напоминают гликогеноз I типа. Однако прогноз благоприятный, так как в пубертатном периоде развитие болезни замедляется. Данное заболевание составляет 1А всех случаев гликогенозов, протекающих с гепатомегалией.

Гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена) — диффузный гликогеноз с циррозом печени. В его основе лежит врожденный дефицит фермента D-1,4-галактозил-α-глюкозил-трансферазы, обеспечивающего ветвление гликогена. В печени, селезенке и других тканях накапливается измененный гликоген — с малым числом точек ветвления. Функция органов, в особенности печени, нарушается. Признаки гликогеноза проявляются вскоре после рождения. Развиваются цирроз печени и желтуха, выражена гипогликемия. Больные дети обычно погибают на первом году жизни, так как в отличие от выше описанных гликогенозов практически не поддается лечению.

Указанные виды гликогенозов развиваются либо с нарушением структуры гликогена (III, IV типы), либо без таковой (I, II типы). Кроме приведенных, описаны более редкие, а также смешанные формы гликогенозов - V тип-болезнь Марк-Ардль (дефект-мышечной фосфорилазы - отложение гликогена в мышцах, судороги при физической нагрузке), VI-Геру (Херса) (фосфорилазы печени - гипогликемия, но легче чем при болезни Гирке).

В настоящее время доминирует классификация гликогенозов по патогенезу. В ней их делят на: печеночные, мышечные и смешанные формы.

#### **4. Нарушение межуточного обмена углеводов.**

Нарушение межуточного обмена углеводов развивается при:

- гипоксии (недостаточности кровообращения, дыхания, анемии), в тканях преобладает анаэробный путь окисления углеводов, накапливается пировиноградная и молочная кислоты, содержание последней возрастает в несколько раз. Молочная кислота ускоряет диссоциацию оксигемоглобина, расширяет коронарные сосуды, т.е. оказывает при гипоксии определенное компенсаторное влияние. Длительно существующий избыток лактата действует отрицательно - развивается тканевый ацидоз.
- в результате нарушения функции печени, где в норме часть молочной кислоты ресинтезирует в глюкозу и гликоген, развивается гиперлактцидемия и ацидоз.
- при гиповитаминозе В нарушается декарбоксилирование пировиноградной кислоты и ее окисление с помощью ацетилкоэнзима А, так как витамин В1 (тиамин) в результате фосфорилирования превращается в кокарбоксылазу, которая является простетической группой ферментов, участвующих в углеводном обмене. В результате углеводы в тканях не могут стать источником энергии, а также превращаться в другие вещества (липиды, стероиды, ацетил холин). Из-за утраты транскетолазы угнетается пентозный цикл. Дефицит  $\gamma$ -кетоглутарат-дегидрогеназы приводит через накопление  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты к прекращению образования макроэргических соединений и к нарушению передачи нервных импульсов.

#### **5. Гипогликемические состояния, их виды и механизмы.**

Гипогликемия — снижение концентрации глюкозы в цельной крови ниже 3,3 ммоль/л (в лаб диагностике уменьшение до 2,2 ммоль/л и меньше). Общими причинами гипогликемии являются недостаточное поступление глюкозы в кровь, ускоренное ее выведение из крови, комбинация этих факторов. Она требует безоплотательного лечения.

Различают:

*Физиологическую гипогликемию* - у здоровых людей при усиленной мышечной работе, приводящей к значительному потреблению глюкозы как источника энергии.

*Неонатальную гипогликемию* у новорожденных (масса ниже 2500 г) и часто наблюдается у младшего из родившихся близнецов. Гипогликемия развивается в течение нескольких суток или часов после рождения, так как у новорожденных еще несовершенны механизмы регуляции углеводного обмена и теплопродукции. У ребенка в период голодания и переохлаждения после рождения резко возрастает гликогенолиз, в результате чего запас гликогена в печени уменьшается. Гипогликемия может быть значительной, когда уровень глюкозы в крови снижается до 1 ммоль/л и ниже, сопровождается тремором, цианозом, возбуждением, иногда судорогами. Неонатальная гипогликемия может привести к тяжелым отдаленным последствиям: отставанию в интеллектуальном развитии, атрофии зрительного нерва, снижению остроты зрения.

*Патологическая гипогликемия* является следствием следующих расстройств:

- передозировки инсулина при лечении сахарного диабета;
- повышенной продукции инсулина при гиперфункции инсулярного аппарата поджелудочной железы (гиперплазия, инсулинома);
- недостаточности продукции гормонов, способствующих катаболизму углеводов: СТГ, тироксина, адреналина, глюкокортикоидов и др.;
- недостаточном расщеплении гликогена при гликогенозах;
- мобилизации большого количества гликогена из печени (длительная физическая работа), невосполняющаяся алиментарно;
- поражении клеток печени (острые и хронические гепатиты);
- нарушении всасывания углеводов в кишечнике.

Патофизиологические причины гипогликемии могут быть представлены в виде таблицы 2:

При уровне сахара в крови ниже 3—4 ммоль/л развиваются тахикардия, тремор рук, обусловленные компенсаторной гиперпродукцией адреналина, чувство голода (возбуждение

вентролатеральных ядер гипоталамуса, связанное с низким уровнем глюкозы в крови), появляются симптомы поражения нервной системы: слабость, раздражительность, повышенная возбудимость, чувство страха. При нарастающей гипогликемии к этим симптомам присоединяется снижение чувствительности. Иногда появляются галлюцинации. При гипогликемии резко понижается потребление мозгом кислорода, поэтому продолжительные и часто повторяющиеся периоды гипогликемии приводят к необратимым изменениям в нервных клетках. Сначала нарушаются функции коры головного мозга, а затем и среднего мозга (церебральная гипогликемия).

Падение концентрации глюкозы в крови ниже 2,5 ммоль/л резко нарушает деятельность НДС. Снижение окислительных процессов и нарушение обмена веществ в головном мозге приводят к потере сосудистого тонуса, расширению сосудов микроциркуляторного русла, увеличению их проницаемости, отеку мозга. Возникают судороги типа эпилептических. Может развиваться гипогликемическая кома. Судороги имеют определенное компенсаторное значение, так как способствуют расщеплению гликогена мышц. При этом из образовавшейся молочной кислоты в печени синтезируется глюкоза и уровень сахара в крови возрастает.

Таблица 1

ГИПОГЛИКЕМИЯ	
Причины	Клинические признаки
Реактивная гипогликемия. Вызванная лекарственными препаратами:	Острая гипогликемия. Симптомы из-за нейрогликопении:
Инсулин. Сульфонилмочевинные препараты Гипогликемия после еды:	Слабость, голод, затуманенное сознание.
После операции на желудке Эссенциальная (идиопатическая) Начало сахарного диабета («ранний диабет») Алкоголь- индуцированная Врожденные метаболические нарушения	Обмороки, атаксия, головокружение, галлюцинации, парестезии
Галактоземия, врожденная непереносимость фруктозы Гипогликемия в состоянии натошак Заболевания печени и почек (редко) Эндокринные заболевания Недостаточность надпочечников Повреждение на уровне гипоталамуса Недостаточность АКТГ или глюкокортикоидов Врожденные метаболические заболевания:	Гемипарезы, конвульсии, кома. Симптомы из-за симпатической стимуляции. Сердцебиение и тахикардия, профузная рвота, понос, прилив крови к лицу, тремор
Болезнь накопления гликогена I типа (Гирке) Гиперинсулинизм: Инсулинома. Нездидиобластоз Голодание при алкоголизме	Боязливость, ощущение страха. Хроническая гипогликемия. Изменение личности. Потеря памяти. Психоз. Деменция.
Различные формы гипогликемии новорожденных	
Септицемия	

#### **6. Виды гипергликемических состояний. Механизмы и патогенетическое значение гипергликемии при сахарном диабете.**

Гипергликемия — повышение концентрации глюкозы в крови выше 5,5 ммоль/л. Выделяют следующие виды:

Физиологические гипергликемии, которые имеют приспособительное значение, обеспечивают доставку тканям легко утилизируемого энергетического материала:

Алиментарную гипергликемию появляется после приема большого количества легко усвояемых углеводов (сахар, конфеты; мучные изделия и др.), при этом из кишечника быстро всасывается большое количество глюкозы, превышающее возможности печени и других тканей ассимилировать ее;

Эмоциональную гипергликемию развивается при волнениях, эмоциональном возбуждении, сильной боли. Процесс возбуждения из коры головного мозга иррадирует на подкорковую область. Импульсы по симпатическим путям идут к печени, где усиливают гликогенолиз и тормозят липогенез;

Гипергликемию растормаживаема (при эфирном, морфинном наркозе).

Патологические гипергликемии, которые возникают при стойком нарушении того или иного звена регуляции углеводного обмена:

Непрошенную гипергликемию или судорожную (эпилептические припадки и столбняк);

Гормональную гипергликемию, обусловлена гиперпродукцией контринсулярных гормонов. При глюкагономе — опухоли из клеток Лангерганса, возрастает продукция глюкагона, при болезни и синдроме Иценко—Кушинга — глюкокортикоидов; при феохромоцитоме — адреналина. Избыток этих гормонов через механизмы, описанные выше, приводит к повышению концентрации глюкозы в крови, несмотря на нормальный или даже увеличенный уровень инсулина.

Гипергликемию при недостаточности инсулина, она является наиболее выраженной и стойкой. Может сопровождаться определенными симптомами - сухостью во рту, жаждой, полиурией, похуданием и сопровождать явный сахарный диабет любого типа.

## ***7 Этиология и патогенез сахарного диабета. Метаболические изменения при сахарном диабете.***

Сахарный диабет (греч. *diabaio* — прохожу сквозь) по определению Международного Экспертного Комитета по диагностике и классификации сахарного диабета в 1997 г.-это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Термин «диабет» введен в литературу Аретием Каппадокий-ским (ок. 20г. н.э.), «сахарный диабет» — Томасом Уиллисом (1679). Занимает первое место среди эндокринной патологии, третье место как причина смерти (после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний), которая может наступить из-за острых (кома) или поздних осложнений диабета.

Выделяют следующие формы сахарного диабета:

*Первичный:*

- сахарный диабет I типа-абсолютный дефицит секреции инсулина, из-за деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, в котором выделяют иммуноопосредованный раньше инсулинзависимый диабет (ГОД) и идиопатический (этиология неизвестна, но чаще африканцы и азиаты)

- сахарный диабет II типа - от преобладающей инсулин резистентности с относительным инсулин дефицитом до дефекта секреции инсулина с инсулин-резистентностью раньше называли инсулиннезависимый диабет (ИНЗД).

- Симптоматический*, или *вторичный* диабет, сопровождающий эндокринные заболевания — акромегалию, болезнь Иценко—Кушинга, заболевания поджелудочной железы — панкреатиты, болезни печени и др. (таб.3);

- диабет беременных (выявленный впервые при беременности).

*Этиология сахарного диабета.*

В основе I и II лежат разные варианты генетической предрасположенности. У больных, страдающих I, чаще всего выявляются следующие «диабето-генные» гены системы главного комплекса гистосовместимости (HLA), расположенного на 6-й

хромосоме: B8, B15, Dw3, DRw3, Dw4, DRw4. Наличие у обследуемых одного из этих генов в 2—3 раза увеличивает вероятность заболевания, а их сочетание — в 8—10 раз.

Таблица 2

### ПРИЧИНЫ ВТОРИЧНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Нарушение функции поджелудочной железы	Хронический панкреатит (алкогольный, тропический и т.д.)
	Фиброз
	Рак
Болезни печени	Цирроз
	хронический активный гепатит
Болезни эндокринных желез	акромегалия синдром Кушинга
	Тиреотоксикоз
	Глюкагонома
	Феохромацитома
	Синдром Конна
	Гиперандрогенемия
Гемохроматозы	
Лекарственный — индуцированный:	Кортикостероидами
	Оральными контрацептивами
	Тиазидовыми диуретиками и диазоксидом
	Вакором и др. препаратами, токсически действующими на
	Циклоспорином А
	Пентамидином
Генетические нарушения	

В результате такого, возможно, поли генного и рецессивного наследования детерминируется предрасположенность р -клеток поджелудочной железы к повреждению. В этиологии I имеют значение вирусы эпидемического паротита, кори, врожденной краснухи, аденовирусы, вирусы Коксаки, вирусы осповакцинации. Возможно также, что вирусповреждающему действию предшествует повреждение мембраны β-клеток различными химическими веществами в субпороговых концентрациях. Полагают, что эти вирусы инициируют повреждение р -клеток у лиц с генетической предрасположенностью к такому повреждению. Развивается инсулит, который является морфологическим отражением аутоиммунных процессов. Повреждающим эффектом обладают моноциты и макрофаги, цитотоксические Т-лимфоциты, К- и НК-клетки, цитотоксические антитела, относящиеся к IgG-классу, а также цитокины — интерлейкин-1, фактор некроза опухолей α, γ-интерферон. В результате длительного деструктивного процесса к моменту полной клинической картины 85—90 % β -клеток уже разрушены, что приводит к абсолютной недостаточности выработки инсулина.

В 80-х годах Джйзелбарт сформулировал концепцию стадийности течения I типа СД, как хронического аутоиммунного заболевания. Он выделил следующие стадии:

1. Стадия генетической предрасположенности;
2. Провоцирующее событие;
3. Стадия явных иммунологических аномалий (от 2-3 мес. до 2-3 лет);
4. Стадия латентного диабета (клинических и лабораторных симптомов гипергликемии вне нагрузочных проб нет);
5. Явный диабет;

## 6. Терминальный диабет.

Для II характерен аутосомно-доминантный тип наследования, причем этот тип диабета не имеет характерного сочетания с системой генов главного комплекса гистосовместимости. Имеются данные о локализации «диабетогенных» генов в 11 хромосоме. Генетическая предрасположенность при II типе играет более значительную роль, чем при I. Переедание и связанное с ним ожирение являются внешними и основными провоцирующими факторами, способствующими развитию II. Избыточное потребление пищи приводит к гиперсекреции инсулина, что способствует липогенезу и ожирению и со. временем может вызвать декомпенсацию Р -клеток. Полагают, что II обусловлен недостаточным сахаропонижающим эффектом биологически активного инсулина из-за генетического дефекта в пострецепторном аппарате инсулинзависимых тканей.

Инсулиновая недостаточность может возникнуть при повышенном образовании комплексов инсулина с белками крови. Эта форма инсулина активна в основном в отношении жировой ткани, способствуя поглощению глюкозы жировой тканью. Инсулиновая недостаточность возможна вследствие повышенной активности ферментов, расщепляющих инсулин и образующихся в печени к началу пубертатного периода. К их чрезмерной активности может вести избыток СТГ, глюкокортикоидов, дефицит  $Cu^{2+}$  и  $Zn^{2+}$ . При этом разрушается много инсулина.

К недостаточности инсулина могут привести хронические воспалительные процессы, при которых в кровь поступают многочисленные протеолитические ферменты, разрушающие инсулин. К разрушению инсулина ведет образование аутоантител против него.

По терминологии отдельных авторов, эти формы инсулиновой недостаточности обозначают как «внепанкреатическая» недостаточность инсулина, однако и в этих случаях гипергликемия может вызвать перенапряжение (β-клеток и способствовать развитию панкреатической недостаточности инсулина.

Некоторые характеристики сахарного диабета I и II типа представлены в табл.3

Таблица 3

ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА I и II ТИПОВ		
Признак	I тип (ИЗСД)	II тип (ИНСД)
Преобладание	0.2-0,5 %, оба пола поражаются одинаково	2— 4 %, женщины болеют чаще мужчин
Возраст возникновения болезни	Дети, молодые люди	Взрослые люди, старики
Развитие симптомов	Острое	Постепенное
Телосложение	Худые	Часто ожирение
Потеря веса при заболевании	как правило происходит	Похудение очень редко
Запах кетонов изо рта	Бывает часто	Обычно запаха нет
Моча	Глюкоза и ацетон	Глюкоза
Концентрация инсулина в плазме	Низкая или не определяется	Часто нормальная; может быть повышенной
Антитела к островковым клеткам	Присутствуют	Отсутствуют
Наследственность	Поражено <10% родственников I степени родства, конкордантность среди идентичных близнецов	Поражено >20% родственников I степени родства, конкордантность среди близнецов 90-100 %
Ассоциация с HLA	B8,B15,Dw3,Dw4,DR3, R4	нет ассоциации

Лечение (основное)	Инсулин	Диета, сульфонилмочевинные препараты
--------------------	---------	--

Патогенез сахарного диабета. Диабет ставится при превышении уровня глюкозы в сыворотке натощак более 7,8 ммоль/л (крови >6,7ммоль/л) кдл пр; случайном определении -более 11,1 ммоль/л.

Абсолютный или относительный дефицит инсулина приводит к энергетическому голоданию мышечной и жировой тканей. Компенсаторно усиливается секреция контринсулярных гормонов, в частности глужагона. Вместе с дефицитом инсулина это приводит к расстройствам углеводного, жирового и белкового обмена, водно-электролитного и кислотно-основного баланса.

Углеводный обмен. В гепатоцитах, миоцитах и липоцитах снижается активность глюкокиназы — уменьшается синтез и увеличивается распад гликогена; усиливается глюконеогенез, повышается активность глюкозо-6-фосфатазы, увеличивается поступление глюкозы в кровь. В мышцах уменьшается, образование и усиливается распад гликогена, увеличивается поступление молочной кислоты в кровь; уменьшается синтез и усиливается распад белка, увеличивается выход аминокислот в кровь. Из за нарушения GluT 4 (транспортный белок) нарушается диффузия глюкозы в жировую и мышечную ткани после еды (I тип). Тормозятся пентозофосфатный путь окисления глюкозы и образование НАДФ+. Нарушается работа цикла Кребса, окислительное фосфолирование и возникает дефицит АТФ. Развиваются гипергликемия, аминоацидемия и лактацидемия (молочнокислый ацидоз).

Белковый обмен. Из-за недостаточности инсулина снижается синтез белка (нарушается сборка рибосом, снижается транспорт аминокислот в клетки (особенно, валина, лейцина, изолицина), уменьшается синтез ДНК, РНК и миодическая активность ряда клеток). Преобладают процессы распада белка, особенно в мышцах, что сопровождается увеличением аминокислот.. К<sup>+</sup> и мочевины в крови и моче и отрицательным азотистым балансом. Клинически проявляется падением массы тела (I тип), понижением пластического, в том числе регенераторного, потенциала организма, развиваются вторичные иммунодефициты и феномен «ленивых фагоцитов».

Жировой обмен. В жировой ткани уменьшается синтез триглицеридов и усиливается липолиз, при этом в крови повышается концентрация свободных жирных кислот (СЖК), снижается масса тела (I тип ). В печени увеличивается содержание СЖК, меньшая часть которых используется на синтез триглицеридов и вызывает жировую инфильтрацию печени. Большая часть СЖК в отсутствие инсулина окисляется в печени только до ацетил-КоА, из которого затем в условиях задержки ресинтеза жирных кислот из-за дефицита НАДФ" и подавления цикла Кребса образуются кетоновые тела — ацетоуксусная и β -оксимасляная кислоты и ацетон. Появляется гиперкетонемия до 5—7 ммоль/л, кетонурия — 140 мг/сут (норма— 10—30 мг/сут). Гиперлипидемия приводит к угнетению использования мышцами глюкозы, а, следовательно, способствует накоплению глюкозы в крови. Избыток ацетоуксуеной кислоты идет на синтез холестерина, развивается гиперхолестеринемия. В этих условиях в печени усиливается синтез ЛПОНП и ЛПНП.

### **7. Отдаленные последствия сахарного диабета, механизмы их развития.**

К осложнениям диабета относятся микроангиопатия (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатия; нейропатия; катаракта.

Патогенез микроангиопатии, нейропатии и катаракты. При длительной гипергликемии развивается гликирование белков организма. Глюкоза включается в гемоглобин, белки сыворотки крови, клеточных мембран, ЛПНП, периферических нервов, коллагена, эластина и хрусталика, что приводит к нарушению функции клеток и

способствует образованию аутоантител и иммунных комплексов к измененным белкам. Кроме этого, нарушается функция инсулиннезависимых клеток. Глюкоза пропорционально своей концентрации поступает в эти клетки, где, не подвергаясь фосфорилированию, превращается под влиянием фермента альдозо-редуктазы в циклический спирт—сорбит.

Сброс глюкозы на сорбитол способствует «осмотическому» повреждению клеток, накопление фруктозы способно вызвать активное гликирование внутриклеточных белков.

Накопление избыточного количества сорбитола в клетках нервной системы, хрусталика, поджелудочной железы, почек, стенках сосудов, перипитах сетчатки увеличивает осмотическое давление, вызывая клеточный отек, и создает условия для нарушения функции клеток различных органов и тканей, способствуя нарушению микроциркуляции

Наиболее часто встречающиеся микроангиопатии — диабетическая ретинопатия и нефропатия.

Патогенез макроангиопатий. Макроангиопатия характеризуется образованием на интима артерий крупного и среднего калибра атеросклеротических бляшек, которые могут кальцифицироваться и изъязвляться, способствуя локальному тромбообразованию, окклюзии просвета сосуда с развитием инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, сухой гангрены нижних конечностей. В основе этих нарушений лежит более раннее развитие атеросклероза у больных диабетом. Диабет может ускорить этот процесс в 2-3 раза по крайней мере тремя путями:

- \* под действием избыточного количества гормона роста может усиливаться пролиферация гладкомышечных клеток артерий;

- \* повышенный синтез тромбоксана способствует адгезии тромбоцитов и выделению митогена;

- \* при диабете как одно из проявлений характерной липемии повышен уровень ЛПОНП и ЛПНП, и снижено содержание ЛПВП.

Около 90% больных СД погибают непосредственно в результате сердечно-сосудистых патологий. При чем для больных СД I типа более характерны микроангиопатии, для больных СД II типа - макроангиопатии.

### **8. Диабетические комы (кетоацидотическая, гиперосмолярная, лактацидотическая), их патогенетические особенности.**

Диабетическая кома — особенно тяжелое проявление диабета. Для комы характерны глубокое угнетение функций ЦНС, потеря сознания, исчезновение рефлексов, падение артериального давления, появление периодического дыхания типа Куссмауля, резкое снижение тургора кожных покровов, мягкие глазные яблоки, запах ацетона изо рта.

Ее развитию могут способствовать разные механизмы; основные формы диабетической комы: кетоацидотическая, гиперосмолярная, лактацидотическая.

Патогенез кетоацидотической комы. В основе патогенеза комы — недостаток инсулина и гиперсекреция контринсулярных гормонов, особенно, глюкагона и катехоламинов. В результате глюконеогенеза и гликогенолиза при диабетическом кетоацидозе резко возрастает выделение печенью глюкозы. Происходит массивное поступление в печень СЖК (из-за усиления липолиза) и кетогенных аминокислот, в первую очередь лизина (из-за усиленного распада белка), что способствует нарастанию кетогенеза. Накопление кетоновых тел в крови приводит к кетозу, затем к кетоацидозу. При тяжелом кетоацидозе развивается резистентность к инсулину (образуется порочный круг), обусловленная высоким уровнем СЖК, высокими концентрациями контринсулярных гормонов и ацидозом. Наиболее высока концентрация ацетона, который способствует повреждению мембран клеток в результате растворения липидов. Кетоновые тела подавляют функцию ферментов в клетках. Уже в ранней стадии кетоацидоза появляются тошнота и рвота, что способствует его усугублению. Истощаются щелочные

резервы, способствуя снижению рН крови. Гипергликемия, кетонемия и азотемия приводят к полиурии, потере натрия, калия, хлора и бикарбонатов. Уменьшается объем крови, развивается клеточная дегидратация. Гиповолемия вызывает снижение почечного кровотока и падение диуреза, что может приводить к росту азотемии, уменьшению секреции и выделения  $H^+$ , снижению образования бикарбонатов почками.

Патогенез гиперосмолярной (гипергликемической) комы. Наблюдается чаще у лиц с II тип. Гиперосмолярная кома обусловлена высокой осмолярностью крови, достигающей 500 мосмоль/л, которая связана с гипергликемией, гипернатриемией и гиперхлоремией. Увеличение содержания натрия в крови — результат увеличения реабсорбции натрия в почках под действием альдостерона, синтез и секреция которого возраст в ответ на гипосмолярность.

Гиперосмолярная кома развивается более медленно, чем кетоацидотическая. Характеризуется резкой дегидратацией клеток, возникновением обратимых очаговых неврологических нарушений, нарастающим расстройством сознания. Отсутствие кетоацидоза при гиперосмолярной коме связано с тем, что остаточная секреция инсулина, недостаточная для ликвидации гипергликемии, вполне достаточна, чтобы вместе с гиперосмолярностью ингибировать липолиз и высвобождение СЖК из жировой ткани; необходимых для синтеза кетоновых тел; высокая дегидратация также снижает кетогенез. Гиперосмолярность подавляет также секрецию инсулина в ответ на гипергликемию, развивается порочный круг. Дегидратация при гиперосмолярной коме выражена значительно сильнее, поэтому и сердечно-сосудистые нарушения, у этих больных, более выражены. Отмечается повышенная склонность к различным нарушениям свертываемости крови, артериальным и венозным тромбозам, увеличивается содержание остаточного азота и мочевины, общего белка сыворотки (из-за ограничения диуреза).

Патогенез лактацидотической комы. Развивается при диабете у больных с сердечной и почечной недостаточностью, заболеваниями печени, почек, при шоке, кровопотере, сепсисе, т.е. состояниях, сопровождающихся значительной тканевой гипоксией. При этом образование молочной кислоты превалирует над процессами ее утилизации печенью, возникает лактатацидоз. Метаболический ацидоз вызывает нарушение возбудимости и сократимости миокарда, а также парез периферических сосудов, в результате чего развивается коллапс.

#### ***10 Принципы патогенетической терапии сахарного диабета.***

Основной принцип терапии при СД I типа – инсулинотерапия, проводимая на фоне антистрессового лечения, повышения иммунитета, профилактики осложнений и дозирования физической нагрузки.

При 2 типе СД основными являются сахароснижающие препараты с теми же методами.

### ***Тестовые задания***

#### **01.. Отметьте возможные причины нарушений расщепления, всасывания углеводов:**

1. Воспаление органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
2. Опухоли органов аппарата пищеварения.
3. Наследственные энзимопатии.
4. Резекция различных отделов ЖКТ.
5. Нарушения кровообращения в органах пищеварения (геморрагии, тромбоз., ишемия).
6. Любые патологические процессы и заболевания с первичной локализацией вне ЖКТ.
7. Все перечисленные факторы.

#### **02. Отметьте основные последствия углеводного голодания:**

1. Ожирение.
2. Гипогликемия
3. Гипергликемия.

4. Дефицит АТФ.
5. Снижение синтеза гликогена.
6. Усиление гликогенолиза.
7. Усиление липолиза.
8. Усиление глюконеогенеза.
9. Подавление глюконеогенеза.
10. Нарушение функций органов и систем.

**03. Выделите контринсулярные гормоны:**

1. Лютеинизирующий гормон.
2. Соматотропин.
3. Глюкокортикоиды.
4. Эстрогены.
5. Минералокортикоиды.
6. Катехоламины.
7. Тиреоидные гормоны.
8. Тестостерон.
9. Глюкагон.

**04. Какие причинные факторы не приводят к гипогликемии:**

1. Углеводное голодание (экзогенное).
2. Заболевания органов пищеварения, сопровождающиеся нарушением всасывания углеводов.
3. Дефицит контринсулярных гормонов.
4. Тканевая гипоксия.
5. Гиперинсулинемия.
6. Почечный диабет.
7. Печеночная недостаточность.
8. Дыхательная недостаточность.
9. Тяжелая мышечная работа.

**05. Какие изменения в организме не могут быть следствием гипергликемии?**

1. Нарушения энергетического обмена.
2. Нарушения углеводного обмена.
3. Нарушения, белкового обмена.
4. Нарушения жирового обмена.
5. Нарушения водно-электролитного обмена.
6. Расстройства кислотно-основного равновесия.
7. Олигурия.
8. Полиурия.
9. Глюкозурия.
10. Нарушение функции всех органов и систем.

**Ситуационные задачи**

1. Пациент 35 лет обратился с жалобами на боль в полости рта при приеме раздражающей пищи, снижение вкусовой чувствительности. Кровоточивость десен во время чистки зубов. В анамнезе сахарный диабет в течение 15 лет. Бледность кожных покровов. Красная кайма губ сухая, заеды. Язык умеренно гиперемирован. Сосочки языка атрофированы. Красные пятна на слизистой оболочке щек. Гигиеническое состояние полости рта неудовлетворительное, обильные отложения мягкого зубного налета и зубного камня (больной щадит слизистую оболочку, плохо чистит зубы). Явления катарального гингивита. Назовите причину данной патологии полости рта? Дайте патогенетическое обоснование состояния полости рта?

2. 30-летний мужчина консультировался у врача по поводу хронических болей в мышцах ног и рук и судорог при физической нагрузке. У него всегда были слабыми мышцы, поэтому он никогда не занимался спортом. Состояние не менялось до тех пор, пока он не решил укрепить мышцы, занимаясь спортом. При упорных физических упражнениях боли как правило проходили через 15—:30 мин тренировки, и он мог дальше заниматься упражнениями. Лабораторный анализ: При лабораторном исследовании установлено, что при умеренной физической нагрузке уровень глюкозы в крови был нормальным, но повышенным была активность ММ фракции креатинкиназы (ММ-КК), что свидетельствует о повреждении мышц. При интенсивной мышечной работе уровень глюкозы в крови незначительно уменьшался, но при этом снижался и уровень лактата. Биопсия показала необычно высокое содержание гликогена в мышцах, что доказывает болезнь накопления гликогена.

Какой вариант гликогеноза можно предположить? Обоснуйте ответ.

3. Девушка 18 лет, больная СД I типа обратилась к участковому врачу в связи с ухудшением самочувствия и потерей веса. Ее постоянно мучила жажда и полиурия. В моче был обнаружен сахар. Ей была рекомендована госпитализация на следующий день. Однако вечером у нее развилась слабость, тошнота, вялость. Ее госпитализировали по скорой помощи. При поступлении в клинику давление было 95/60 mm Hg, пульс 112/мин, холодные конечности. У нее развилось глубокое ускоренное дыхание (дыхание Кусмауля), изо рта шел запах ацетона. Лабораторный анализ: сыворотка: натрий 130 ммоль/л (норма 135-145); калий 5,8 ммоль/л (норма 3,5-5,0); бикарбонаты 5 ммоль/л (норма 22-26); мочевины 18 ммоль/л (норма 2,5-3,8); креатинин 110 мкмоль/л (норма 44-97); глюкоза 32 ммоль/л (норма 3,8-6,1); Артериальная кровь: pH 7,05 (норма 7,35-7,45); pCO<sub>2</sub> 15 мм Hg (норма 35-45).

Предположите диагноз. Обоснуйте ответ.

4. У 42-летней больной, страдавшей СД I типа с детства, несмотря на снижение дозы инсулина, начали возникать приступы гипогликемии. Это совпало с периодом аменореи. Ранее состояние ее отмечалось как хорошо контролируемый диабет. В период развития гипогликемии уровень НГ составлял у нее 6,5-7,0%. При этом доза инсулина была в течение года снижена с 48 до 28 Ед. Лабораторный анализ: норма НГ - 6,5 % (норма < 6 %); ЛГ 1,2 Ед/л (норма 1-20); ФСГ 1 Ед/л (норма 4-10).

Какой вариант гипогликемии развивался в данном случае? Обоснуйте ответ.

### Темы рефератов

1. Особенности патогенеза сахарного диабета 1 типа.
2. Особенности патогенеза сахарного диабета 2 типа.
3. Проявления сахарного диабета в полости рта.
4. Виды диабетических ком.
5. Патогенез макро- и микроангиопатий при сахарном диабете.

### Список использованной литературы

#### а) основная литература

1. **Патофизиология** [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 1 / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 848 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
2. **Патофизиология** [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 2 / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 640 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
3. **Литвицкий П.Ф.** Патофизиология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 2 / П.Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 792 с. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>

4. **Порядин Г.В.** Патофизиология [Электронный ресурс] : курс лекций : учебное пособие / под ред. Г. В. Порядина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 592 с. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>

**б) дополнительная литература:**

1. **Патофизиология** [Текст] : учебник для студентов, обуч. по спец. : "Леч. дело", "Педиатрия", Мед.-проф. дело", "Стоматология", "Сестр. дело", "Мед. биохимия", "Мед. биофизика", "Мед. кибернетика" : в 3 т. Т. 3 / Воложин А. И., Порядин Г. В., Войнов В. А., Богуш Н. Л. ; под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. - 3-е изд., стер. - М. : Академия, 2010. - 304 с. : ил. – (Высшее профессиональное образование. Медицина).
2. **Воложин А. И.** Патофизиология [Текст] : учебник для студентов, обучающихся по спец.: "Леч. дело", "Педиатрия", "Мед.-проф. дело", "Стоматология", "Сестр. дело", "Мед. биохимия", "Мед. биофизика", "Мед. кибернетика" : в 3 т. Т. 1 / Воложин А. И., Порядин Г. В., Войнов В. А., Богуш Н. Л. ; под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. - 3-е изд., стер. - М. : Академия, 2010. - 272 с. : ил. – (Высшее профессиональное образование. Медицина).
3. **Воложин А. И.** Патофизиология [Текст] : учебник для студентов, обуч. по спец. : "Леч. дело", "Педиатрия", Мед.-проф. дело", "Стоматология", "Сестр. дело", "Мед. биохимия", "Мед. биофизика", "Мед. кибернетика" в 3 т. Т. 2 / Воложин А. И., Порядин Г. В., Войнов В. А., Богуш Н. Л. ; под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. - 3-е изд., стер. - М. : Академия, 2010. - 256 с. : ил. – (Высшее профессиональное образование. Медицина).