

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА ЖЕНЩИНЫ

Под редакцией
академика РАН Э.К. АЙЛАМАЗЯНА



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	8
Список сокращений и условных обозначений	10
Введение (<i>Э.К. Айламазян</i>)	14
Глава 1. Поджелудочная железа	
(<i>Н.В. Боровик, В.В. Потин</i>)	16
1.1. Морфология, эмбриогенез	16
1.2. Гормональная функция поджелудочной железы. Структура, биологические свойства и регуляция секреции инсулина, глюкагона и соматостатина	18
Список литературы	25
Глава 2. Классификация сахарного диабета	
(<i>Н.В. Боровик, В.В. Потин</i>)	26
Список литературы	30
Глава 3. Сахарный диабет 1-го типа	
(<i>Н.В. Боровик, А.В. Тиселько, В.В. Потин, В.С. Баранов, В.С. Пакин</i>) ...	31
3.1. Этиология	31
3.1.1. Экзогенные факторы развития сахарного диабета 1-го типа	32
3.1.2. Наследственные факторы развития сахарного диабета 1-го типа	33
3.2. Патогенез	41
3.3. Клиническая картина	43
3.3.1. Диабетический кетоацидоз и кетоациidotическая кома	45
3.4. Поздние осложнения сахарного диабета	46
3.4.1. Патогенез сосудистых осложнений сахарного диабета	47
3.4.2. Диабетическая ретинопатия	56
3.4.3. Диабетическая нефропатия	57
3.4.4. Диабетическая нейропатия	59
3.5. Заболевания, часто сопутствующие сахарному диабету	60
3.6. Диагностика сахарного диабета 1-го типа	60
Список литературы	63
3.7. Лечение сахарного диабета 1-го типа	66
Список литературы	77
Глава 4. Функция яичников у женщин с сахарным диабетом 1-го типа	
(<i>Е.И. Абашова, Н.В. Боровик, В.В. Потин, А.М. Гзгзян</i>)	79
4.1. Функция яичников у женщин с сахарным диабетом 1-го типа	79
Список литературы	88

4.2. Применение вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с сахарным диабетом 1-го типа	93
Список литературы	97
Глава 5. Сахарный диабет 2-го типа (<i>Н.В. Боровик, В.В. Потин, А.В. Тиселько, В.С. Баранов, В.С. Пакин, Е.В. Мишарина</i>)	98
5.1. Этиология	99
5.2. Патогенез	105
5.3. Патогенез макрососудистых осложнений сахарного диабета	108
5.4. Клиническая картина	110
5.5. Диагностика сахарного диабета 2-го типа	111
Список литературы	114
5.6. Лечение сахарного диабета 2-го типа	116
Список литературы	121
Глава 6. Функция яичников у женщин с сахарным диабетом 2-го типа (<i>Е.В. Мишарина, М.А. Тарасова, В.В. Потин, А.М. Гзгзян</i>)	123
6.1. Функция яичников у женщин с сахарным диабетом 2-го типа ...	123
Список литературы	136
6.2. Применение вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с сахарным диабетом 2-го типа	142
Список литературы	144
Глава 7. Патология молочных желез у женщин с сахарным диабетом (<i>И.Ю. Коган, Е.В. Мусина</i>)	146
Список литературы	165
Глава 8. Контрацепция у больных сахарным диабетом (<i>М.А. Тарасова</i>)	168
Список литературы	177
Глава 9. Гормональные и метаболические изменения при физиологической беременности (<i>Н.В. Боровик, В.В. Потин</i>)	179
Список литературы	182
Глава 10. Относительные и абсолютные противопоказания к вынашиванию беременности (<i>Н.В. Боровик</i>)	183
Список литературы	185
Глава 11. Течение различных типов сахарного диабета во время беременности (<i>Н.В. Боровик, В.В. Потин, А.В. Тиселько</i>)	186
11.1. Влияние беременности на течение сахарного диабета	186
Список литературы	191
11.2. Диетотерапия сахарного диабета во время беременности	192

11.3. Лечение сахарного диабета 1-го типа во время беременности, родов и в послеродовом периоде	193
Список литературы	206
11.4. Помповая инсулинотерапия и метод непрерывного мониторингования глюкозы у беременных с сахарным диабетом 1-го типа	210
Список литературы	227
11.5. Лечение сахарного диабета 2-го типа во время беременности, родов и в послеродовом периоде	230
Список литературы	236

Глава 12. Гестационный сахарный диабет

<i>(Н.В. Боровик, А.В. Тиселько, О.Н. Аржанова, Р.В. Капустин, В.С. Баранов, В.С. Пакин)</i>	238
12.1. Этиология	239
12.2. Патогенез	241
12.3. Клиническая картина	243
12.4. Диагностика	245
Список литературы	247
12.5. Лечение гестационного сахарного диабета	250
12.5.1. Диетотерапия	250
12.5.2. Инсулинотерапия гестационного сахарного диабета	253
Список литературы	258

Глава 13. Патогенез перинатальных осложнений

и принципы ведения беременности при сахарном диабете <i>(О.Н. Аржанова, Р.В. Капустин)</i>	261
13.1. Пороки развития плода при сахарном диабете	261
13.1.1. Гипергликемия как тератогенный фактор	262
13.1.2. Патогенетические механизмы формирования диабетической эмбриопатии	263
13.1.3. Клеточные механизмы формирования врожденных пороков развития плода при сахарном диабете	263
13.1.4. Молекулярные механизмы развития диабетической эмбриопатии	264
13.2. Невынашивание беременности при сахарном диабете	267
13.2.1. Прегестационные типы сахарного диабета и невынашивание беременности	267
13.2.2. Гестационный сахарный диабет и невынашивание беременности	267
13.3. Преждевременные роды	268
13.3.1. Прегестационные типы сахарного диабета	268
13.3.2. Гестационный сахарный диабет и преждевременные роды	268

13.3.3. Тактика ведения беременных с сахарным диабетом и угрозой преждевременных родов	269
13.3.4. Терапия преждевременных родов при сахарном диабете	271
13.4. Гипертензивные нарушения при беременности, осложненной сахарным диабетом	271
13.4.1. Механизмы формирования гипертензивных нарушений при сахарном диабете	271
13.4.2. Прегестационные типы сахарного диабета и гипертензивные нарушения	276
13.4.3. Гестационный сахарный диабет и гипертензивные нарушения	279
13.4.4. Тактика ведения беременности при гипертензивных нарушениях и сахарном диабете	282
13.5. Нарушения системы гемостаза во время беременности при сахарном диабете	283
13.5.1. Дисфункция тромбоцитов при сахарном диабете	284
13.5.2. Нарушения коагуляционного звена гемостаза при сахарном диабете	284
13.5.3. Состояние антикоагулянтной системы при сахарном диабете	285
13.5.4. Гомоцистеин	286
13.5.5. Тактика ведения беременности при коагуляционных нарушениях и сахарном диабете	287
13.6. Хроническая плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода при сахарном диабете	288
13.6.1. Патогенетические механизмы формирования хронической плацентарной недостаточности при сахарном диабете	288
13.6.2. Тактика ведения беременности при хронической плацентарной недостаточности и сахарном диабете	290
13.7. Диабетическая фетопатия	292
Список литературы	294
Глава 14. Роды при сахарном диабете у матери (<i>О.Н. Аржанова, Р.В. Капустин, Т.У. Кузьминых</i>)	306
14.1. Тактика родоразрешения при прегестационных типах сахарного диабета	306
14.2. Тактика родоразрешения при гестационном сахарном диабете	310
14.3. Осложнения родов у женщин с сахарным диабетом	326
14.4. Мониторинг функционального состояния плода в родах при сахарном диабете	328
Список литературы	330

Глава 15. Эхография плода при сахарном диабете у матери	
(<i>Е.В. Шелаева</i>)	337
Список литературы	349
Глава 16. Морфология плаценты при сахарном диабете	
(<i>Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова</i>)	353
16.1. Патоморфологическое строение плаценты при сахарном диабете	353
16.2. Ангиогенез и сосудистотропные сигнальные молекулы в плаценте при сахарном диабете	358
16.3. Инсулиновый рецептор и рецептор инсулиноподобного фактора роста 1-го типа в плаценте при сахарном диабете	364
16.4. Тучные клетки в плаценте при сахарном диабете	367
Список литературы	369
Глава 17. Послеродовой период у женщин с сахарным диабетом	
(<i>О.Н. Аржанова, Р.В. Капустин</i>)	378
17.1. Послеродовое кровотечение	378
17.2. Послеродовые инфекционные заболевания	380
17.3. Субинволюция матки	383
17.4. Тромбоэмболические осложнения в послеродовом периоде	383
17.5. Лактация	384
Список литературы	387
Глава 18. Неонатальные и отдаленные проблемы здоровья детей от матерей с сахарным диабетом	
(<i>И.И. Евсюкова</i>)	390
Список литературы	418
Глава 19. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа	
(<i>Э.К. Айламазян, Н.В. Боровик, Е.И. Абашова</i>)	422
Список литературы	427

ВВЕДЕНИЕ

Под термином «сахарный диабет» подразумевается группа заболеваний, общим патогенетическим звеном которых является дефицит инсулина. Он может быть абсолютным (сахарный диабет 1-го типа) и относительным (сахарный диабет 2-го типа, гестационный диабет). Все типы сахарного диабета оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности, роды, послеродовой период, развитие плода и состояние новорожденного.

Интенсивное решение этой проблемы связано с именем крупнейшего эндокринолога страны академика АМН СССР Василия Гавриловича Баранова (1898—1988), который в 1962 г. организовал и возглавил в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта отдел эндокринологии. Еще на заре инсулинотерапии Василий Гаврилович обосновал компенсацию диабета как основной принцип лечения заболевания и позднее распространил его на терапию диабета во время беременности. К сожалению, в 1960—1970-е годы достижение физиологических параметров гликемии было сложной задачей из-за использования препаратов инсулина животного происхождения, минимизации числа инъекций регулярного инсулина и относительно редкого контроля гликемии. Последующие десятилетия ознаменовались крупными достижениями в диабетологии: разработка и внедрение в практику генноинженерных препаратов инсулина различной продолжительности действия, базис-болусной инсулинотерапии, помповой инсулинотерапии с круглосуточным мониторингом глюкозы в межклеточной жидкости. Параллельно совершенствовалась акушерская тактика ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с сахарным диабетом, разрабатывались эффективные методы профилактики диабетической фетопатии и ее лечения в неонатальном периоде. Совместные усилия эндокринологов, акушеров-гинекологов и неонатологов позволили снизить перинатальную смертность при сахарном диабете у матери до популяционного уровня. Отрицательное влияние на течение и исход беременности оказывают имеющиеся к моменту зачатия хронические микро- и макрососудистые осложнения диабета, что диктует необходимость компенсации свойственных диабету метаболических нарушений со времени развития заболевания. Начинать лечение сахарного диабета 2-го типа следует с его ранней стадии — нарушения толерантности к глюкозе или даже раньше — с предстадии заболевания, когда толерантность к глюкозе еще не нарушена. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при

ненарушенной толерантности к глюкозе способствуют развитию гипертензии, атеросклероза, инициируют пролиферативные процессы в органах репродуктивной системы (матка, яичники, молочные железы).

Регуляция фертильности у женщин с сахарным диабетом включает преодоление бесплодия, использование вспомогательных репродуктивных технологий, предохранение от нежелательной беременности и комплекс мероприятий по планированию предстоящей беременности. Наиболее успешно эти задачи решаются в специализированных центрах «Сахарный диабет и беременность». Один из них функционирует в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта с 1972 года.

Свойственная беременности инсулинорезистентность приводит к развитию у части женщин гестационного сахарного диабета — предтечи сахарного диабета 2-го типа в последующие годы. Гестационный сахарный диабет, как и прегестационные формы заболевания, оказывает негативное влияние на течение и исход беременности. Пересмотренные относительно недавно (2012) диагностические критерии гестационного сахарного диабета привели к значительному увеличению выявления нарушения толерантности к глюкозе во время беременности (с 2–4 до 10–15%). Недостаточное внимание к этой проблеме неизбежно увеличивает частоту осложнений беременности, родов, перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости на общепопуляционном уровне.

Руководство в первую очередь предназначено широкому кругу врачей различных специальностей, оказывающих лечебную помощь больным сахарным диабетом вне и во время беременности.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

1.1. МОРФОЛОГИЯ, ЭМБРИОГЕНЕЗ

Поджелудочная железа является второй по величине железой пищеварительного тракта. Ее масса у здорового человека составляет 65–80 г. Орган имеет продолговатую форму и располагается в забрюшинном пространстве на уровне I–II поясничных позвонков. В среднем длина неизменной железы составляет 12–14 см, ширина — от 3 до 7 см, толщина — до 3 см [1]. Поджелудочная железа состоит из головки, тела и хвоста. Головка, *caput pancreatis*, расположена в петле двенадцатиперстной кишки, ее передняя поверхность обращена к телу и пилорической части желудка. Сзади она соприкасается с поясничной частью диафрагмы, воротной веной, общим желчным протоком и брюшной аортой. В теле железы, *corpus pancreatis*, различают три поверхности: заднюю, передневерхнюю и передненижнюю. Задняя поверхность прилежит к телу I поясничного позвонка и крупным сосудам (брюшной аорте и нижней полой вене). Передневерхняя поверхность прикасается к желудку. Передненижняя поверхность обращена к петлям тощей кишки и поперечной ободочной кишке. Хвост, *cauda pancreatis*, уходит в левое подреберье и достигает селезенки, левой почки и надпочечника. Поджелудочная железа покрыта брюшиной только спереди. Ее паренхима разделена на дольки, между которыми проходят соединительнотканые тяжи. В них расположены кровеносные сосуды, нервы, интрамуральные нервные ганглии, пластинчатые тельца и выводные протоки. Кровоснабжение железы осуществляется ветвями чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. Разветвления этих артерий в междольковой соединительной ткани и внутри долек образуют густые капиллярные сети, оплетающие ацинусы и проникающие в островки. Отток венозной крови происходит в систему воротной вены. Иннервация осуществляется ветвями блуждающего нерва, а также симпатическими нервами чревного, верхнебрыжеечного и левого почечного сплетений.

В поджелудочной железе выделяют две части — экзокринную, составляющую 97% всей массы, и эндокринную. *Экзокринная часть* яв-

ляется сложной альвеолярно-трубчатой структурой. Она представлена ацинусами, вырабатывающими панкреатический сок, богатый пищеварительными ферментами — трипсином, химотрипсином, липазой, амилазой. Секреция осуществляется через трубчатую систему в основной и добавочный проток, открывающийся в просвет двенадцатиперстной кишки. *Эндокринная часть* представлена островками Лангерганса, расположенными преимущественно в хвосте поджелудочной железы. Они располагаются между панкреатическими ацинусами и окружены богатой сетью капилляров. Количество островков колеблется от 250 тыс. до 2,5 млн. Выделяют 4 основных типа эндокринных островковых клеток. Бета-инсулоциты (β -клетки) составляют основную массу островков Лангерганса (70–80%) и вырабатывают инсулин. Альфа-инсулоциты (α -клетки) продуцируют глюкагон (20–25%); Д-инсулоциты (Δ -клетки) — соматостатин (5–10%), а РР-инсулоциты (pp-клетки) — панкреатический полипептид (составляют 2–5% общего количества инсулоцитов). Центральную часть островков образуют β -клетки, α -клетки расположены по периферии, Δ -клетки находятся между α - и β -клетками по периферии островков в области головки железы, а также встречаются в экзокринной части железы и в составе эпителия протоков; pp-клетки расположены преимущественно по периферии островкового аппарата. Среди ацинусов находятся промежуточные клетки, имеющие признаки как экзокринных, так и эндокринных панкреоцитов. Их количество мало (до 0,08%), они располагаются небольшими группами и, предположительно, обеспечивают физиологическую и репаративную регенерацию.

Эмбриогенез. Поджелудочная железа развивается из эндодермы среднего отдела первичной кишки и мезенхимы. Ее зачаток появляется в конце 3-й недели эмбриогенеза в виде дорсального выроста. Вентральный вырост образуется на 4-й неделе, на 6–7-й неделе развития эмбриона они сливаются между собой. Дорсальный зачаток дает основу тела и хвоста поджелудочной железы, а вентральный — головки железы. На начальных стадиях эмбриогенеза дифференцировка эпителия на экзо- и эндокринную части отсутствует. К 10-й неделе внутриутробного развития эндодермальные зачатки начинают дифференцироваться на экзо- и эндокринные отделы органа. Из эпителиальных разрастаний зачатка железы образуются выводные протоки, а затем панкреатические ацинусы. Последними из камбиальных клеток терминальных участков выводных протоков развиваются эндокринные клетки поджелудочной железы. Фетальный инсулин начинает синтезироваться на 10–12-й неделе

эмбриогенеза. Структурная дифференцировка островков Лангерганса проходит пять стадий [3]:

- 1-я стадия (10–13 нед) — островок имеет вид узелка, растущего из мелкого выводного протока вокруг кровеносного капилляра;
- 2-я стадия (13–15 нед) — островки отделяются от протоков, β -клетки занимают центральную часть островка вокруг капилляра, с этого времени начинается секреция плодового инсулина;
- 3-я стадия (с 4-го месяца развития) — полюсное расположение α - и β -клеток;
- 4-я стадия (с 5-го месяца) — α -клетки располагаются по периферии и преобладают количественно;
- 5-я стадия (с 7-го месяца) — α - и β -клетки относительно равномерно распределены по всему островку, окружая кровеносные капилляры.

На 5-м месяце эмбриогенеза поджелудочная железа плода представлена большим количеством островков. Из мезенхимы развиваются строма и сосуды. К моменту рождения обе части железы приобретают дифференцированное состояние, однако в постнатальном онтогенезе продолжается дальнейшая структурно-функциональная перестройка органа.

1.2. ГОРМОНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СТРУКТУРА, БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА, ГЛЮКАГОНА И СОМАТОСТАТИНА

В островковых клетках поджелудочной железы присутствует множество гормонально-активных соединений — соматолиберин, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид, тиреолиберин, панкреатический полипептид, но основными гормонами поджелудочной железы являются инсулин, глюкагон и соматостатин.

Инсулин как гормон был открыт в 1902 г. Л.В. Соболевым, в 1921 г. Ф. Бантинг и Ч. Бест выделили инсулин из поджелудочной железы собаки и ввели его панкреатэктомированному животному с клиническими проявлениями сахарного диабета, что привело к устранению симптомов сахарного диабета (СД). Первичная химическая структура инсулина была расшифрована Ф. Сангером в 1953 г., а пространственная структура инсулина, благодаря примененному рентгеноструктурному анализу, расшифрована Д. Ходжкиным в 1972 году.

Инсулин — полипептидный гормон, состоящий из 51 аминокислотного остатка, имеет в составе две аминокислотные цепи — А-цепь (21 аминокислота) и В-цепь (30 аминокислот). Цепи соединены друг

с другим дисульфидными мостиками в положениях А7–В7, А20–В19, и имеется дополнительный дисульфидный мостик, соединяющий два остатка цистеина в положениях 6 и 11 А-цепи, который не участвует во взаимодействии инсулина с рецептором, но играет важную роль в формировании и поддержании трехмерной структуры инсулина. Молекулярная масса инсулина человека составляет 5808 дальтон. Наиболее близок по химическому строению и фармакокинетическим свойствам к инсулину человека инсулин свиньи. В табл. 1.1 представлены данные о различии структуры инсулинов человека и некоторых животных.

Таблица 1.1

**Различия аминокислотных последовательностей инсулина
у человека и некоторых животных [4]**

Инсулин	Положение аминокислот			
	А-цепь			В-цепь
	8	9	10	30
Человек	Треонин	Серин	Изолейцин	Треонин
Свинья				Аланин
Кролик				Серин
Крупный рогатый скот	Аланин		Валин	Аланин
Овца				
Собака	Треонин	Серин	Изолейцин	Аланин
Кит	Аланин		Треонин	

У человека ген, кодирующий структуру инсулина, локализуется на коротком плече хромосомы 11, а ген рецептора инсулина локализован на хромосоме 19. Благодаря исследованиям Д. Стейнера в 60-х гг. прошлого столетия был установлен процесс синтеза инсулина. Синтез инсулина начинается в ядре β -клетки, где происходит транскрипция гена, кодирующего образование препроинсулина, состоящего из 110 аминокислотных остатков и представляющего собой последовательность: пре- β -цепь — соединительный пептид — А-цепь. Препоследовательность быстро отщепляется (в течение нескольких минут), и образуется проинсулин, состоящий из 86 аминокислотных остатков. Далее проинсулин упаковывается в гранулы вместе с цинком, где происходит дальнейшее созревание и расщепление проинсулина на инсулин

(51 аминокислотный остаток) и С-пептид (31 аминокислотный остаток). В процессе «созревания» инсулин кристаллизуется с участием ионов цинка. Гранулы, в которых присутствуют проинсулин, его интермедиаты, инсулин, С-пептид, ионы цинка, амилин и хромогранин, постепенно «созревают». В ходе этого процесса содержание проинсулина в гранулах активно снижается, а содержание инсулина увеличивается. Биологическая активность проинсулина составляет 7–8% активности инсулина. В зрелой грануле на долю инсулина и С-пептида приходится 94% пептидных соединений, на долю проинсулина и его интермедиатов — 6%. Содержание инсулина в гранулах приблизительно в 10 раз больше его суточного расхода. Период полужизни эндогенного инсулина составляет 3–5 мин. Инсулин разрушается инсулиназами печени, почек и плаценты. Синтез проинсулина и секреция инсулина стимулируются многими факторами (глюкоза, манноза, лейцин, аргинин), самым важным из которых является глюкоза. Поджелудочная железа здорового человека за сутки секретирует около 30 ЕД инсулина. Различают базальную (постоянную) и стимулированную секрецию инсулина. Базальная секреция сохраняется и при низком уровне глюкозы в крови, стимулированная секреция происходит при повышении уровня глюкозы в крови в ответ на прием пищи. Скорость базальной секреции инсулина варьирует от 0,25 до 1,5 ЕД/ч. Уровень инсулина в периферической крови возрастает через 8–10 мин после приема пищи, достигая максимума через 45 мин, затем снижается, достигая исходной величины через 120 мин [2].

Различают прямые стимуляторы секреции инсулина, амплификаторы (усиливающие реакцию β -клеток на глюкозу) и ингибиторы секреции инсулина. К прямым стимуляторам относятся глюкоза, манноза, лейцин. Также секрецию инсулина повышает стимуляция блуждающего нерва. К амплификаторам относятся гормоны желудочно-кишечного тракта (инкретины) — глюкагоноподобный пептид (ГПП-1), глюкозозависимый инсулилотропный полипептид (ГИП), холецистокинин, секретин, гастрин, аргинин, а также стимуляция β -адренорецепторов. ГПП-1 секретируется L-клетками, а ГИП — K-клетками тонкого кишечника. Эти инкретины являются сильными стимуляторами секреции инсулина. В свою очередь, секреция инкретинов стимулируется углеводами и жирами.

Основным стимулятором секреции инсулина является глюкоза. Метаболические эффекты запускаются, когда уровень глюкозы в крови возрастает более 7,0 ммоль/л. Глюкоза проникает в β -клетку путем пассивной диффузии, где происходит ее фосфорилирование с помощью фермента глюкокиназы, что, в свою очередь, приводит к закрытию АТФ-чувствительных мембранных K^+ -каналов β -клеток, увеличению

содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и внутриклеточного ионизированного кальция, которые являются непосредственными стимуляторами высвобождения инсулина [5]. Выделение инсулина в эквивалентных количествах происходит путем экзоцитоза сначала в межклеточную жидкость, затем гормон попадает в систему воротной вены печени. При стимуляции β -клеток секреция инсулина происходит двухфазно. При остром повышении уровня глюкозы в крови наблюдается быстрый кратковременный (в течение 5–10 мин) выброс инсулина, связанный с опустошением более доступных «зрелых» гранул, находящихся рядом с плазматической мембраной клетки (первая фаза). Эта фаза не требует синтеза белка. Далее секреция инсулина постепенно снижается и затем начинает возрастать, достигая стабильно повышенного уровня (вторая фаза), в ответ на длительную стимуляцию высоким уровнем глюкозы в крови инсулин выделяется из менее доступного внутриклеточного запаса (пул хранения инсулина) [6].

Инсулин является анаболическим гормоном, его основная функция заключается в стимуляции накопления энергетических веществ. Действие инсулина начинается со связывания рецепторами поверхностной мембраны клеток-мишеней. Инсулиновые рецепторы представляют собой мембранные гликопротеины, относящиеся к рецепторам факторов роста, и присутствуют на мембранах большинства клеток. Регуляторное действие основных панкреатических гормонов (инсулина и глюкагона) осуществляется путем фосфорилирования и дефосфорилирования ферментов.

Различают 4 группы эффектов инсулина:

- 1) очень быстрые (секунды/минуты) — гиперполяризация клеточной мембраны, ингибирование кальциевых каналов, стимуляция поглощения ионов калия, ускорение внутриклеточного транспорта глюкозы;
- 2) быстрые эффекты (минуты) — фосфорилирование и дефосфорилирование ферментов;
- 3) медленные эффекты (часы и сутки) — индукция синтеза основных ферментов липогенеза, подавление липолитических систем и глюконеогенеза;
- 4) очень медленные эффекты — стимулирующее действие на рост и пролиферацию клеток.

Различают паракринные и эндокринные эффекты инсулина. К паракринным эффектам относится ингибирующее влияние инсулина на секрецию глюкагона. К основным эндокринным эффектам относятся: стимуляция синтеза гликогена в печени, утилизация глюкозы инсулинонезависимыми тканями (мышечной и жировой), усиление транспорта

аминокислот через цитоплазматическую мембрану и синтез белка, включение жирных кислот в триглицериды и синтез липидов в жировой ткани (табл. 1.2).

Таблица 1.2

Эндокринные эффекты инсулина [2]

Влияние на печень	Влияние на мышцы	Влияние на жировую ткань
Ингибирование гликогенолиза	Стимуляция транспорта аминокислот в клетки	Активация липопротеинлипазы
Ингибирование превращения жирных кислот и аминокислот в кетокислоты	Стимуляция синтеза белка на рибосомах	Усиление транспорта глюкозы в адипоциты и образование триглицеридов
Ингибирование превращения аминокислот в глюкозу	Стимуляция транспорта глюкозы в клетки	Ингибирование внутриклеточной липазы
Стимуляция накопления глюкозы в виде гликогена	Стимуляция гликогенсинтетазы и ингибирование фосфорилазы	–
Стимуляция синтеза триглицеридов и образования ЛПОНП	–	–

Основные метаболические эффекты инсулина реализуются через печень, куда в первую очередь поступает инсулин из β -клеток поджелудочной железы. Инсулин стимулирует синтез и накопление гликогена в печени, тормозит его распад. Печень способна запастись до 100–110 г гликогена. Инсулин стимулирует в печени синтез белка и триглицеридов с липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП). Инсулин является мощным ингибитором катаболических процессов, блокируя в печени гликогенолиз, кетогенез и глюконеогенез. В мышцах инсулин стимулирует синтез белка, способствует синтезу гликогена (его запасы в мышцах могут составлять 500–600 г), усиливает транспорт глюкозы в мышечную ткань. В жировой ткани инсулин способствует накоплению триглицеридов несколькими путями: активируя образование липопротеинлипазы, стимулируя транспорт глюкозы в адипоциты, тормозя внутриклеточный липолиз триглицеридов.

Глюкоза, в сравнении с жирами и белками, является основным источником энергии для многих клеток и незаменима для функции го-

ловного мозга. Клеточные мембраны непроницаемы для гидрофильных молекул глюкозы. Глюкоза может проникать внутрьклеточно с помощью специфических переносчиков двух классов. В кишечнике и почках присутствует Na^+ -глюкозный контртранспортер, который способствует активному транспорту глюкозы. Основные транспортеры (семейства ГЛЮТ) являются мембранными белками и присутствуют во всех клетках. Они осуществляют транспорт глюкозы внутрь клетки по градиенту концентрации посредством облегченной диффузии.

Выделяют семь подтипов этих транспортеров, из которых четыре являются основными. ГЛЮТ-1 функционирует во многих клетках, обладает высоким сродством к глюкозе, способен транспортировать ее в клетки даже при низких уровнях глюкозы в крови, обеспечивая инсулиннезависимое поглощение глюкозы. ГЛЮТ-2 синтезируется в печени, β -клетках поджелудочной железы, тонкой кишке. Гипергликемия уменьшает количество ГЛЮТ-2 в β -клетках. ГЛЮТ-3 обладает высоким сродством к глюкозе, присутствует во всех тканях и вместе с ГЛЮТ-1 осуществляет инсулиннезависимый транспорт глюкозы в нейроны головного мозга. Основным транспортером глюкозы в клетки (на его долю приходится более 90% всех транспортеров) является ГЛЮТ-4, который присутствует в мышечной и жировой ткани.

Глюкагон. Как гормон был открыт в 1923 г. С. Kimball и J. Murlin, в 1972 г. J. Thomsen расшифровал структуру глюкагона человека. Глюкагон представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков. Его молекулярная масса составляет 3485 дальтон. У здорового человека среднее содержание иммунореактивного глюкагона в плазме составляет 75 пг/мл. Период полужизни глюкагона в крови равен 3–6 мин, разрушение происходит в печени и почках. Ген глюкагона человека расположен на хромосоме 2. В процессе биосинтеза гормона сначала образуется препроглюкагон, который далее превращается в проглюкагон (глицентин). В цитоплазме α -клеток глицентин расщепляется на N-концевой пептид, глюкагон и C-концевой пептид. Путем экзоцитоза глюкагон поступает в межклеточное пространство и далее попадает в воротную вену печени. В печени осуществляются его основные эффекты. Наибольшее количество глюкагоновых рецепторов находится на поверхности гепатоцитов. Связывание глюкагона с рецепторами активирует аденилатциклазу и продукцию цАМФ, вследствие чего стимулируется гликогенолиз, глюконеогенез, кетогенез. Глюкоза ингибирует секрецию глюкагона. В α -клетках поджелудочной железы окисление глюкозы сопровождается повышением уровня ионизированного кальция в клетке, что

приводит к снижению функциональной активности α -клеток. Вследствие паракринных эффектов инсулина и соматостатина напрямую ингибируется синтез глюкагона. Глюкагон стимулирует секрецию инсулина, при действии небольших доз глюкагона глюконеогенез может не изменяться. При сниженной продукции инсулина его тормозящее действие на секрецию глюкагона снижается. Аминокислоты стимулируют секрецию глюкагона, причем аргинин и лейцин стимулируют и секрецию инсулина, а аланин избирательно стимулирует секрецию глюкагона. Глюкокортикоиды сенсibiliзируют α -клетки к действию аланина. Гормоны желудочно-кишечного тракта (ГИП, гастрин, секретин, панкреозимин-холецистокинин), а также нейромедиатор ацетилхолин стимулируют секрецию и глюкагона, и инсулина. Секреция глюкагона возрастает также при стимуляции симпатической нервной системы.

Глюкагоноподобные пептиды (ГПП). В L-клетках кишечника в ответ на прием пищи из проглюкагона образуется набор пептидов ГПП-1, ГПП-2, окситомодулин. ГПП-1 воздействует на клетки островков поджелудочной железы, стимулируя секрецию инсулина и соматостатина и ингибируя секрецию глюкагона. ГПП-1 препятствует деструкции β -клеток, стимулирует их пролиферацию. ГПП-1 воздействует на желудок (замедляет эвакуацию пищи из желудка, стимулирует секрецию соляной кислоты), головной мозг (угнетает аппетит). ГПП-2 стимулирует рост слизистой оболочки кишечника и всасывание питательных веществ, угнетает перистальтику кишечника.

Соматостатин. В 1973 г. соматостатин был выделен из гипоталамуса овцы и в связи со способностью угнетать секрецию гормона роста получил свое название. В этом же году была расшифрована его структура. Соматостатин — пептидный гормон, состоящий из 14 аминокислотных остатков. Ген соматостатина расположен на длинном плече хромосомы 3. Синтезируется в Δ -клетках островков поджелудочной железы. Сначала образуется препросоматостатин, состоящий из 116 аминокислотных остатков, C-концевой фрагмент которого представляет собой соматостатин, состоящий из 14 аминокислотных остатков (C-14). Его молекулярная масса — 1640 дальтон. В Δ -клетках также синтезируется вторая форма гормона, состоящего из 28 аминокислотных остатков (C-28). Соматостатин обладает следующими эффектами: подавляет секрецию гормона роста, кальцитонина, паратгормона, гормонов желудочно-кишечного тракта, соляной кислоты, ослабляет внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, снижает кровоток в органах брюшной полости. В центральной нерв-

ной системе (ЦНС) и поджелудочной железе преобладает соматостатин-14, в кишечнике — соматостатин-28. В большей степени С-28 тормозит секрецию гормона роста и инсулина, С-14 сильнее ингибирует секрецию глюкагона. Стимуляторы секреции инсулина (глюкоза, аминокислоты, глюкагон, гормоны желудочно-кишечного тракта) также стимулируют и секрецию соматостатина. Рецепторы соматостатина обнаружены в ЦНС, гипофизе, кишечнике, поджелудочной железе. Метаболизм соматостатина осуществляется преимущественно в печени, период полураспада гормона — менее 3 мин.

Панкреатический полипептид (ПП). Образуется в β -клетках островков поджелудочной железы, и некоторая часть синтезируется в ацинарной ткани поджелудочной железы. Панкреатический полипептид состоит из 36 аминокислотных остатков, его молекулярная масса составляет 4200 дальтон. Биосинтез ПП изучен недостаточно. ПП не влияет на секрецию островковых и желудочно-кишечных гормонов, тормозит внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. Его уровень в крови повышается при приеме смешанной пищи, голодании, физической нагрузке. Стимуляция блуждающего нерва и β -адренорецепторов повышает секрецию ПП. Содержание ПП в крови увеличивается с возрастом, при хронической почечной недостаточности (ХПН), у больных с глюкагономами, инсулиномами, гастриномами.

Список литературы

1. Билич Г.Л., Николенко В.Н. Атлас анатомии человека : учебник для медицинских вузов. Ростов н/Д : Феникс, 2014. 488 с.
2. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга первая. М. : Бином, 2016. 461 с.
3. Кузнецов С.Л., Мушкхамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология : учебник для медицинских вузов. М. : Медицинское информационное агентство, 2007. 600 с.; ил., табл.
4. Мкртумян А.М. Инсулин — в норме и при патологии. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 68 с.
5. Drews G., Krippeit-Drews P., Dufer M. Electrophysiology of islet cells // Adv. Exp. Med. Biol. 2010. Vol. 654. P. 115–163.
6. Jewell J.L., Oh E., Thurmond D.C. Exocytosis mechanisms underlying insulin release and glucose uptake: conserved roles for Munc18c and syntaxin 4 // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2010. Vol. 298 (3). P. 517–531.