

Ю. Б. Беляева, Ф. К. Рахматуллов

Сахарный диабет в практике терапевта

Учебное пособие

Пенза
2011

УДК 616.61-02:616.379-008.64

Б43

Р е ц е н з е н т ы :

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой поликлинической терапии
ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В. И. Разумовского Росздрава»

Г. Н. Шеметова;

доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии
ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет
им. Н. П. Огарева Рособразования»

А. А. Котляров

Беляева, Ю. Б.

Б43 Сахарный диабет в практике терапевта : учеб. пособие /
Ю. Б. Беляева, Ф. К. Рахматуллов. – Пенза, 2010. – 132 с.

Представлены сведения о классификации, клинике, диагностике сахарного диабета. Приведены современные алгоритмы тактики лечения и ведения больных сахарным диабетом. Большое внимание уделено диагностике, профилактике и лечению поздних осложнений сахарного диабета. Освещены вопросы санаторно-курортного лечения, трудовой экспертизы, диспансеризации и прогноза при сахарном диабете.

Учебное пособие подготовлено на кафедре «Внутренние болезни» и предназначено для студентов медицинских вузов.

УДК 616.61-02:616.379-008.64

Одобрено и рекомендовано к изданию методической и редакционно-издательской комиссиями Медицинского института ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет».

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
I. Эпидемиология сахарного диабета	7
II. Классификация	7
III. Этиология и патогенез сахарного диабета	9
IV. Патофизиология сахарного диабета	15
V. Клиническая картина сахарного диабета	16
VI. Диагностика сахарного диабета	19
VII. Нарушение толерантности к глюкозе и нарушение гликемии натошак	23
VIII. Дифференциальная диагностика сахарного диабета	24
IX. Формулировка диагноза при сахарном диабете	26
X. Лечение сахарного диабета	28
X.1. Терапевтические цели при сахарном диабете	29
X.2. Обучение пациента и самоконтроль	32
X.3. Диетотерапия	34
X.4. Физические нагрузки	41
X.5. Пероральные сахароснижающие препараты	43
X.5.1. Бигуаниды	43
X.5.2. Тиазолидиндионы (глитазоны)	45
X.5.3. Производные сульфонилмочевины	46
X.5.4. Меглитиниды (глиниды)	49
X.5.5. Ингибиторы α -глюкозидаз	50
X.6. Новые группы сахароснижающих препаратов	51
X.7. Инсулинотерапия	56
X.8. Принципы выбора сахароснижающей терапии	64
XI. Новые направления в разработке средств контроля и методов лечения сахарного диабета	71
XII. Санаторно-курортное лечение сахарного диабета	73
XIII. Осложнения сахарного диабета	75
XIII.1. Классификация диабетической ангиопатии	75
XIII.2. Основные механизмы развития диабетической микроангиопатии	75
XIII.3. Диабетическая ретинопатия	76
XIII.4. Диабетическая нефропатия	79

XIII.5. Диабетическая нейропатия	89
XIII.6. Синдром диабетической стопы	98
XIV. Трудовая экспертиза при сахарном диабете	112
XV. Диспансеризация	116
XVI. Профилактика сахарного диабета	118
XVII. Прогноз при сахарном диабете	119
Тестовые задания	120
Список литературы	127
Приложения	128

Список сокращений

- АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
БРА2 – блокаторы рецепторов к ангиотензину 2
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
ГПП-1 – глюкагон-подобный пептид 1 типа
ДПП-IV – дипептидилпептидаза IV
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИДД – инсулин длительного действия
ИКД – инсулин короткого действия
ИСД – инсулин средней продолжительности действия
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МАУ – микроальбуминурия
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОТТГ – оральные тест толерантности к глюкозе
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов
СД – сахарный диабет
СДС – синдром диабетической стопы
СЖК – свободные жирные кислоты
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТАГ – триацилглицериды
ХБП – хроническая болезнь почек
ХЕ – хлебная единица
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ADA – Американская диабетическая ассоциация
EASD – Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета
HbA1C – гликированный гемоглобин A1C

Введение

Сахарный диабет является острой медико-социальной проблемой. Сахарный диабет определен Всемирной организацией здравоохранения как эпидемия неинфекционного заболевания, которая стремительно распространяется во всем мире. Актуальность проблемы сахарного диабета определяется как широкой распространенностью заболевания, так и высокой смертностью и ранней инвалидизацией больных.

В структуре заболеваемости доминирует сахарный диабет 2 типа, который, в отличие от сахарного диабета 1 типа с его бурной клинической симптоматикой, чаще распознается случайно. При этом в силу своего стертого течения болезнь зачастую вовремя не привлекает внимания ни самого пациента, ни врача. В то же время уже к моменту диагностики сахарного диабета более чем у трети больных имеются поздние осложнения различной степени тяжести.

Сахарный диабет неизбежно встречается в практике врача любой специальности. Терапевты, хирурги, акушеры-гинекологи, врачи узких специальностей повседневно решают вопросы диагностики, тактики ведения больных с сахарным диабетом, лечения осложнений диабета и сопутствующих заболеваний.

Современные знания о сахарном диабете неуклонно расширяются. Новейшие результаты научных исследований в области диабетологии в кратчайшие сроки внедряются в клиническую практику. Практикующим врачам становятся доступны новые эффективные и безопасные лекарственные препараты, средства самоконтроля, позволяющие улучшить возможности выявления, терапии и контроля этого грозного заболевания.

В учебном пособии представлены сведения о классификации, клинике, диагностике сахарного диабета. Приведены современные алгоритмы тактики лечения и ведения больных с сахарным диабетом. Большое внимание уделено диагностике, профилактике и лечению поздних осложнений сахарного диабета. Освещены вопросы санаторно-курортного лечения сахарного диабета, трудовой экспертизы, диспансеризации и прогноза при сахарном диабете.

I. Эпидемиология сахарного диабета

Сахарный диабет – группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (ADA, 2008).

Хроническая гипергликемия при сахарном диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов: глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Распространенность сахарного диабета в последние десятилетия неуклонно увеличивается. Этому способствуют такие факторы, как увеличение численности населения земного шара, «старение» популяции, урбанизация, распространенность ожирения, низкая физическая активность и др. По прогнозам экспертов, распространенность сахарного диабета возрастет к 2030 г. до 4,4 % (в 2000 г. она составляла 2,8 %), причем наиболее высокой она будет среди городских жителей развивающихся стран. В абсолютных цифрах общее количество больных к 2030 г. увеличится с 171 млн до 366 млн человек, и большую часть больных будут составлять люди с сахарным диабетом 2 типа.

II. Классификация

В настоящее время сахарный диабет разделяют на четыре основных варианта: СД 1 типа, СД 2 типа, СД беременных (гестационный) и другие типы СД (вторичный СД). Классификация сахарного диабета и краткая характеристика каждого варианта представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Этиологическая классификация сахарного диабета
(ADA, 2007 г.)**

Тип диабета	Характеристика форм диабета
Сахарный диабет 1 типа	Деструкция β -клеток поджелудочной железы, которая обычно приводит к абсолютному дефициту инсулина
Сахарный диабет 2 типа	Прогрессирующий дефект секреции инсулина на фоне инсулинорезистентности
Другие специфические типы сахарного диабета	А. Генетические дефекты функции β -клеток (сахарный диабет типа MODY). Б. Генетические дефекты в действии инсулина. В. Болезни экзокринной части поджелудочной железы. Г. Эндокринопатии.

Тип диабета	Характеристика форм диабета
	Д. Диабет, индуцированный лекарствами или химикалиями. Е. Инфекции. Ж. Необычные формы иммунно-опосредованного диабета. З. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом.
Сахарный диабет беременных (гестационный)	Диагностируемый во время беременности
Классификация МКБ–10 (коды диагноза)	
E10	Инсулинзависимый сахарный диабет
E11	Инсулиннезависимый сахарный диабет
E13	Другие уточненные формы сахарного диабета
E14	Сахарный диабет неуточненный
O24	Гестационный диабет
R73	Повышенное содержание глюкозы в крови (включает нарушенную толерантность к глюкозе и нарушенную гликемию натощак)
Рубрики E10–14 классифицируют дополнительными знаками:	
.0	с комой
.1	с кетоацидозом
.2	с поражениями почек
.3	с поражениями глаз
.4	с неврологическими осложнениями
.5	с нарушениями периферического кровообращения
.6	с другими уточненными осложнениями
.7	с множественными осложнениями
.8	с неуточненными осложнениями
.9	без осложнений

III. Этиология и патогенез сахарного диабета

III.1. Сахарный диабет 1 типа

Сахарный диабет 1 типа – заболевание, характеризующееся деструкцией β -клеток, которая всегда приводит к **абсолютному дефициту инсулина**. У больных СД 1 типа при отсутствии заместительной пожизненной терапии инсулином развивающиеся нарушения всех видов обмена ведут к летальному исходу вследствие кетоацидоза и кетоацидотической комы.

Частота СД 1 типа составляет 5–10 % от общего числа больных СД. Заболеваемость СД 1 типа не превышает 160 на 100 000 населения в год. Генетическая предрасположенность к СД 1 типа чаще всего реализуется в детском и подростковом возрасте. Средний возраст заболевших составляет 14 лет. При СД 1 типа фактическая распространенность соответствует регистрируемой, что обусловлено острым началом и выраженной симптоматикой заболевания.

Выделяют два варианта СД 1 типа – аутоиммунный и идиопатический.

Аутоиммунный СД 1 типа – заболевание, характеризующееся наличием аутоиммунных маркеров: клеточных аутоантител, которые формируются против собственных β -клеток (ICA, встречается у 85–90 % больных), инсулина (IAA), к глутаматдекарбоксилазе (GAD), к тирозинфосфатазам (IA-2 α и IA-2 β) поджелудочной железы. Наличие этих антител указывает на аутоиммунный процесс, ведущий к деструкции β -клеток. Таким образом, поражение и уменьшение количества β -клеток при аутоиммунном СД 1 типа обусловлены иммунологическими процессами.

У небольшого числа пациентов признаки аутоиммунного процесса отсутствуют, однако наблюдается симптоматика абсолютного дефицита инсулина. В таких случаях, когда этиология деструкции β -клеток и инсулинопении неизвестна, принято говорить об **идиопатическом варианте СД 1 типа**. Несмотря на сходство клинической картины, это заболевание не аутоиммунной природы, аутоантител и генетических маркеров СД 1 типа при этом не обнаруживают.

В настоящее время СД 1 типа можно рассматривать как полигенное многофакторное заболевание. Аутоиммунный СД 1 типа развивается на фоне генетической предрасположенности. Под генетическими

факторами подразумевают наличие у больного определенных аллелей многих полиморфных генов, которые в клинической практике получили название «предрасполагающих аллелей», или «генетических маркеров» СД 1 типа. К ним относятся гены локусов IDDM1 (комплекс гистосовместимости HLA) и IDDM2. Доказано, что наличие ряда генов (локусы HLA-DQA1 и DQB1) прямо коррелирует с предрасположенностью к диабету 1 типа.

Для реализации генетической предрасположенности необходимы факторы внешней среды, выступающие в роли триггера аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы. К таким факторам относят вирусы, ряд ингредиентов пищевых продуктов, химические вещества.

Ведущая роль среди всех средовых факторов отводится вирусной инфекции. Тропными к поджелудочной железе человека являются вирусы Коксаки В, эпидемического паротита, ветряной оспы, кори, мононуклеоза, цитомегаловируса и др. Ряд химических веществ являются токсичными для β -клеток, например, противоопухолевые препараты стрептозацин, вакор. Среди пищевых ингредиентов такими же свойствами обладают некоторые компоненты коровьего молока – бычий альбумин, β -казеин; соя, глютен, нитриты/нитраты в составе пищевых красителей и консервантов.

В основе механизма действия средовых факторов лежит прямое цитолитическое действие на β -клетку, а также развитие перекрестного реагирования иммунокомпетентных клеток с островками Лангерганса. Поврежденные β -клетки погибают, а измененные белки, попадая в кровь, становятся аутоантигенами. Начинается процесс аутоиммунизации с образованием специфических цитотоксических аутоантител, направленных против β -клеток поджелудочной железы, при этом другие типы островковых клеток (α , Δ и PP) остаются интактными. Контакт с различными средовыми факторами приводит к развитию специфической лимфоидной инфильтрации островков Лангерганса, которая носит название «инсулит», задолго до появления первых клинических признаков диабета. Следствием этого проградияентного процесса являются деструкция β -клеток и абсолютный дефицит инсулина.

В детском возрасте утрата β -клеток происходит быстро, и уже к концу первого года заболевания остаточная эндокринная функция поджелудочной железы угасает. У детей и подростков манифестация заболевания протекает, как правило, с явлениями кетоацидоза. При развитии заболевания у лиц старше 25 лет остаточная функция

β -клеток сохраняется достаточно долго. При этом уровень секреции инсулина достаточен для предотвращения кетоацидоза в течение многих лет. В дальнейшем секреция инсулина постепенно снижается и развивается абсолютный дефицит инсулина, что подтверждается низким или нулевым уровнем С-пептида в плазме крови. Аутоиммунный диабет обычно начинается в детском или подростковом возрасте, но может начаться в любом возрасте, в том числе в старческом.

Процесс аутоиммунной деструкции проходит несколько стадий до клинической манифестации СД 1 типа:

1-я стадия – генетическая предрасположенность к развитию СД 1 типа, сочетающаяся с определенным HLA-генотипом;

2-я стадия – действие некоего триггера – первичного антигена;

3-я стадия – запуск каскада формирования аутоантител;

4-я стадия – аутоиммунная деструкция β -клеток поджелудочной железы;

5-я стадия – лабораторная манифестация СД 1 типа (гипергликемия), проявляется только тогда, когда 80 % β -клеток разрушены аутоиммунным процессом;

6-я стадия – полная деструкция β -клеток, яркая клиническая манифестация СД 1 типа.

III.2. Сахарный диабет 2 типа

Сахарный диабет 2 типа – преобладающая форма диабета во всем мире. Частота СД 2 типа составляет 85–95 % всех случаев сахарного диабета. В европейских странах распространенность СД 2 типа составляет 3–8 % (вместе с нарушенной толерантностью к глюкозе 10–15 %). В России в 2006 г. зарегистрировано более 2,5 млн больных СД 2 типа. Высокая и постоянно растущая распространенность СД 2 типа позволила экспертам ВОЗ определить это заболевание как эпидемию, развивающуюся среди взрослого населения. Усугубляет ситуацию то, что фактическая распространенность СД 2 типа превышает регистрируемую в 3–4 раза. Рост распространенности СД 2 типа связан в первую очередь с резкими переменами в образе жизни современного человека (переедание, гиподинамия), обусловленными социально-экономическими процессами. Наиболее бурный рост заболеваемости СД 2 типа наблюдается среди населения развивающихся стран, а также в популяциях этнических меньшинств с низким уровнем дохода в индустриально развитых странах.

Чаще всего СД 2 типа выявляют у взрослых лиц старше 40–45 лет, поэтому средний возраст больных составляет 60 лет; однако в настоящее время заболевание молодеет и уже нередко выявляется у подростков 12–14 лет, имеющих ожирение.

Главным отличием СД 2 типа от СД 1 типа является **нормальный или даже повышенный уровень эндогенного инсулина в крови**, который не может по какой-либо причине эффективно снижать концентрацию глюкозы в крови. Одновременно существуют два фундаментальных патогенетических механизма, характерных для СД 2 типа: инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

СД 2 типа представляет собой группу гетерогенных нарушений углеводного обмена. Этиология и патогенез этого заболевания до конца еще не изучены.

К факторам риска развития СД 2 типа прежде всего относятся наследственная предрасположенность к этому типу диабета, избыточная масса тела, нарушения липидного обмена, низкая физическая активность, возраст старше 40 лет.

Наследственность при СД 2 типа прослеживается ярче, чем при СД 1 типа. Частота семейных случаев СД 2 типа в различных этнических группах колеблется от 30 до 50 %, конкордантность среди монозиготных близнецов составляет от 60 до 90 %. Моногенный характер наследования доказан только для редких форм заболевания, таких как MODY-диабет (maturity-onset diabetes of young), сахарный диабет, связанный с дефектом глюкокиназы или другими генетическими синдромами. Для «классического» СД 2 типа к настоящему времени принята концепция полигенного наследования.

Внешние или разрешающие факторы развития СД 2 типа многочисленны. Значительный предрасполагающий фактор, который вносит большой вклад в рост распространенности диабета в индустриально развитых странах – это ожирение, особенно абдоминальное (центральное, андройдное, висцеральное). Большинству больных СД 2 типа свойственно ожирение. Это основная причина развития инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность также возможна у лиц с нормальной массой тела, но с избыточным абдоминальным отложением жира. Большая часть пациентов, у которых предположительно может быть СД 2 типа и одновременно имеют нормальную или низкую массу тела, а также нормальные уровни С-пептида, – на самом деле больны

другими типами диабета (LADA и др.) и будут нуждаться в скором времени в проведении заместительной терапии препаратами инсулина.

Малоподвижный образ жизни и переизбыток усугубляют имеющуюся инсулинорезистентность, приводят к развитию ожирения и способствуют реализации генетических дефектов, непосредственно ответственных за развитие СД 2 типа.

Абдоминальное ожирение играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности. Абдоминальная жировая ткань, располагающаяся вокруг сальника и брыжейки, обладает высокой метаболической активностью, является богатым источником СЖК, а также секретирует большое количество лептина и цитокинов, особенно фактор некроза опухолей-альфа. В отличие от адипоцитов подкожной жировой клетчатки, висцеральные адипоциты характеризуются резистентностью к антилиполитическому действию инсулина и повышенной чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов. Повышенная липолитическая активность в висцеральной жировой массе приводит к тому, что в систему воротной вены, а затем и в системный кровоток поступает большое количество СЖК. Инсулинорезистентность скелетных мышц и преимущественная утилизация ими в состоянии покоя СЖК препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что ведет к гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Одновременно СЖК препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, что усугубляет инсулинорезистентность на уровне печени и подавляет ингибирующий эффект инсулина на печеночный глюконеогенез. Это обуславливает постоянную повышенную продукцию глюкозы печенью. Увеличение количества СЖК стимулирует синтез в печени богатых триглицеридом ЛПОНП, угнетает активность липопротеинлипазы, способствует синтезу ТАГ, развитию дислипидемии.

Известна большая роль лептина в нарушении жирового обмена и развитии СД 2 типа. Лептин – полипептидный гормон, секретируемый адипоцитами белой жировой ткани. Лептин регулирует пищевое поведение путем стимуляции вентро-латеральных ядер гипоталамуса. Выработка лептина снижается при голодании и повышается при ожирении, т.е. регулируется непосредственно массой жировой ткани. Снижение уровня лептина при голодании приводит к изменению пищевого поведения, развитию гиперфагии, прибавке веса, увеличению жировых отложений. У больных СД 2 типа имеет место устойчивость к действию лептина (лептинорезистентность), что в конечном итоге способствует прогрессированию ожирения.

Выделяют три ключевых патофизиологических процесса, лежащих в основе СД 2 типа:

- нарушение чувствительности тканей к действию инсулина (инсулинорезистентность);
- нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы;
- гиперпродукция глюкозы печенью.

Инсулинорезистентность – состояние, характеризующееся недостаточным биологическим ответом клеток на инсулин при его достаточной концентрации в крови. Инсулинорезистентность может быть связана с нарушением функционирования инсулиновых рецепторов или нарушением действия инсулина на пострецепторном (внутриклеточном) уровне. Важнейшими последствиями инсулинорезистентности являются дислиппротеинемия, компенсаторная гиперинсулинемия, артериальная гипертензия и гипергликемия.

Секреция инсулина у больных СД 2 типа обычно нарушена: снижена 1-я фаза секреторного ответа на нагрузку глюкозой, нарушена ритмичность секреции инсулина и т.д. Эти изменения могут быть следствием первичного генетического дефекта β -клеток, а также могут развиваться вторично вследствие феномена глюкозотоксичности, липотоксичности (воздействия повышенной концентрации СЖК).

Ранним симптомом начинающегося СД 2 типа является гипергликемия натощак, обусловленная повышенной продукцией глюкозы печенью. Этот процесс связан с инсулинорезистентностью печеночной ткани и повышением секреции глюкагона α -клетками.

Инсулинорезистентность, гиперпродукция глюкозы печенью, нарушение секреции инсулина рано или поздно приводят к гипергликемии и проявлению так называемого феномена «глюкозотоксичности». Под глюкозотоксичностью понимают повреждающее действие длительно существующей гипергликемии на секрецию инсулина β -клетками и чувствительность тканей к инсулину, что замыкает порочный круг в патогенезе СД 2 типа. Таким образом, гипергликемия является не только основным симптомом диабета, но и ведущим фактором его прогрессирования вследствие феномена глюкозотоксичности. Снижение уровня гликемии любым способом приводит к улучшению инсулиночувствительности и секреции инсулина.

Ведущие патогенетические изменения у больных с истинным СД 2 типа – инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинеми-

ей, лептинорезистентность, дислипидемия, гипертриглицеридемия, эндотелиальная дисфункция и ряд других нарушений объединяются в так называемый метаболический синдром, формируют сердечно-сосудистую патологию (микро- и макроангиопатию), поэтому больные СД в 60–90 % случаев умирают от острых сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, инсульта головного мозга и т.п.).

IV. Патофизиология сахарного диабета

Абсолютный или относительный дефицит инсулина приводит к нарушению метаболизма жиров, белков и углеводов. В первую очередь снижается интенсивность поступления и утилизации глюкозы в клетке, так как в условиях дефицита инсулина блокируются аэробный гликолиз, пентозный цикл, активируется глюконеогенез. В результате развивается гипергликемия.

Одновременно активируются инсулиннезависимые пути метаболизма глюкозы (полиоловый, образование глюкуронатов и гликопротеидов). В результате образуются комплексы гликозаминогликанов и гликопротеидов, происходит накопление в тканях сорбита, что способствует развитию специфических осложнений диабета-ангио- и нейропатий.

Гипергликемия, в свою очередь, является причиной глюкозурии. Глюкоза является осмотически активным веществом, поэтому глюкозурия сопровождается полиурией. Такие симптомы сахарного диабета, как сухость во рту и жажда (полидипсия), связаны с обезвоживанием организма и повышением осмолярности крови вследствие гипергликемии и осмотического диуреза.

Недостаточная утилизация глюкозы клетками и внутриклеточный дефицит макроэргов компенсируются активацией липолиза и протеолиза с последующей активацией процессов перекисного окисления липидов, образования кетоновых тел, снижения синтеза макроэргов и т.д.

Дегидратация и липолиз приводят к похудению больного, а дефицит внутриклеточных макроэргов – к полифагии (повышению аппетита).

Повышенное поступление липидов в печень, где они усиленно окисляются, ведет к увеличению продукции кетоновых тел. Накопление кетоновых тел (ацетона, бета-оксимасляной кислоты, ацетоуксусной кислоты) вызывает диабетический кетоацидоз, приводит к уменьшению рН крови вследствие слабокислой реакции кетоновых тел, развитию тканевой гипоксии.

Прогрессирование метаболических нарушений вследствие дефицита инсулина усиливает тканевую дегидратацию, гемоконцентрацию

с тенденцией к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Комплексное воздействие метаболических изменений способствует наступлению гипоксии и отека коры головного мозга и, в конечном итоге, развитию диабетической комы.

Поскольку дефицит инсулина ярче выражен при СД 1 типа, для этого заболевания характерно острое начало с выраженной симптоматикой. Нередко заболевание дебютирует диабетической комой или кетоацидозом.

Хроническая относительная недостаточность инсулина свойственна СД 2 типа. У больных СД 2 типа уровень гликемии превышает норму в течение длительного времени, и пациенты адаптируются к гипергликемии, в то время как уровень инсулина достаточен для предотвращения острой диабетической декомпенсации. С этим связана характерная для СД 2 типа длительная бессимптомная доклиническая стадия развития, когда заболевание остается нераспознанным из-за отсутствия каких-либо видимых проявлений. СД 2 типа зачастую вовремя не диагностируется на протяжении многих лет. Заболевание начинается не в момент обнаружения нарушений углеводного обмена, тем более гипергликемии, а примерно за 5–12 лет до этого. Поэтому к моменту первичного выявления СД 2 типа у 50–80 % больных уже имеются сформированные хронические осложнения диабета.

V. Клиническая картина сахарного диабета

Первая группа клинических проявлений сахарного диабета обусловлена явной декомпенсацией и включает в себя следующие симптомы: полиурия, полидипсия, полифагия, похудение, кожный зуд. При отсутствии адекватного лечения состояние прогрессивно ухудшается и развиваются диабетический кетоацидоз, гиперосмолярная или молочно-кислая кома.

Вторая группа симптомов является следствием длительного течения сахарного диабета в состоянии де- или субкомпенсации и включает в себя поздние осложнения сахарного диабета в основном ангиопатии и нейропатии.

V.1. Жалобы

Больные жалуются на сухость во рту, жажду, частое и обильное мочеиспускание как днем, так и ночью, выраженную слабость, похудение (характерно для больных СД 1 типа), повышение аппетита (при

выраженной декомпенсации заболевания аппетит резко снижен), зуд кожи (особенно в области гениталий у женщин), подверженность различным инфекционным заболеваниям, которые приобретают затяжной характер; снижение либидо и потенции. Указанные жалобы появляются обычно постепенно, однако при СД 1 типа симптоматика заболевания может появляться достаточно быстро. Кроме того, больные предъявляют ряд жалоб, обусловленных поражением внутренних органов, нервной и сосудистой систем.

V.2. Кожа и мышечная система

Состояние питания при диабете может быть нормальным, сниженным (чаще при диабете 1 типа), повышенным (чаще при диабете 2 типа). При выраженной декомпенсации кожа, слизистые оболочки становятся сухими, снижается тургор кожи и мышц.

Иногда на передней поверхности голени развивается липоидный некробиоз кожи. Вначале появляются плотные красновато-коричневые или желтоватые узелки или пятна, окруженные эритематозной каймой из-за расширенных капилляров. Затем кожа над этими участками постепенно атрофируется, становится гладкой, блестящей с выраженной лихенизацией (напоминает пергамент). Нередко наблюдается пигментация на голених, получившая название диабетической дермопатии или «пигментной голени».

Вследствие гиперлипидемии развивается ксантоматоз кожи. Ксантомы – это папулы и узелки желтоватого цвета, наполненные липидами и располагающиеся в области ягодиц, голених, коленных и локтевых суставов, предплечий, век (ксантелазмы).

Больные часто имеют гнойничковые поражения кожи, рецидивирующий фурункулез, гидроаденит, паронихии. Очень характерны грибковые поражения кожи, слизистых оболочек и ногтей (кандидозы, онихомикозы, отрубевидный лишай и др.). При сахарном диабете 1 типа часто встречается витилиго.

V.3. Сердечно-сосудистая система

Сахарный диабет способствует избыточному синтезу атерогенных липопротеидов и более раннему развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). У больных сахарным диабетом ИБС развивается раньше, протекает тяжелее и чаще дает осложнения. Инфаркт миокарда – причина смерти почти половины больных сахарным диабетом.

Артериальная гипертензия наблюдается у 54,3 % больных СД, часто связана с развитием диабетической нефропатии, но может быть обусловлена гипертонической болезнью, а также наличием хронического пиелонефрита, атеросклероза почечных артерий и т.д.

V.4. Система органов дыхания

Больные СД предрасположены к туберкулезу легких. Эти заболевания взаимно отягощают друг друга. Для диабета характерна микроангиопатия легких, что создает предпосылки для частых пневмоний.

V.5. Система органов пищеварения

Наиболее характерны следующие изменения:

- прогрессирующий кариес;
- парадонтоз, расшатывание и выпадение зубов;
- гингивит, стоматит;
- хронический гастрит, дуоденит с постепенным снижением секреторной функции желудка;
- снижение моторной функции желудка;
- нарушение функции кишечника, диарея, стеаторея (в связи со снижением внешнесекреторной функции поджелудочной железы);
- жировой гепатоз (диабетическая гепатопатия) наблюдается у 80 % больных СД; характерными проявлениями являются увеличение печени и небольшая ее болезненность;
- хронический холецистит;
- гипотония и гипокинезия желчного пузыря.

V.6. Система мочевого выделения

При СД чаще развиваются инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей, которые протекают в следующих формах:

- бессимптомная мочевого инфекция;
- латентно протекающий пиелонефрит;
- острый пиелонефрит;
- острое нагноение почки и др.

Предрасположенность к мочевого инфекции связана со снижением иммунитета, развитием автономной нейропатии, наличием глюкозурии.

VI. Диагностика сахарного диабета

Для диагностики сахарного диабета проводят подробный сбор жалоб больного, изучение данных анамнеза, семейного анамнеза, физикальное и лабораторное обследование.

Важнейшее значение при установлении диагноза сахарного диабета имеют лабораторные данные (табл. 2). Основным критерий диагностики сахарного диабета – гипергликемия.

Таблица 2

Критерии диагностики нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 2003 г.)

Время исследования	Концентрация глюкозы, ммоль/л			
	Цельная кровь		Плазма	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
НОРМА				
Натощак*	$\geq 3,3 \leq 5,5$	$\geq 3,3 \leq 5,5$	$\geq 4,0 < 6,1$	$\geq 4,0 < 6,1$
или через 2 часа после нагрузки глюкозой	$< 6,7$	$< 7,8$	$< 7,8$	$< 8,9$
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ				
Натощак	$\geq 6,1$	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
или через 2 часа после нагрузки глюкозой	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$	$\geq 12,2$
НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ				
Натощак	$< 6,1$	$< 6,1$	$< 7,0$	$< 7,0$
и через 2 часа после нагрузки глюкозой	$\geq 6,7 < 10,0$	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 8,9 < 12,2$
НАРУШЕННАЯ ГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК				
Натощак	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 6,1 < 7,0$	$\geq 6,1 < 7,0$
и Через 2 часа после нагрузки глюкозой	$< 6,7$	$< 7,8$	$< 7,8$	$< 8,9$

*Гликемия натощак означает уровень глюкозы крови утром перед завтраком после предварительного голодания не менее 8 часов.

В соответствии с критериями ВОЗ, 2006; ADA, 2009; РАЭ, 2008, **диагноз сахарного диабета может быть уставлен в ситуациях** (исследуется венозная плазма), когда:

– имеются классические признаки диабета (полиурия, полидипсия и необъяснимая потеря массы тела) плюс однократное случайное выявление гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л, вне зависимости от того, в какое время суток проведен анализ или когда пациент кушал;

– или уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, при условии, что пациент не кушал или не пил калорийных продуктов на протяжении не менее 8 часов;

– или через 2 часа после проведения нагрузки глюкозой (ОТТГ) уровень глюкозы плазмы $\geq 11,1$ ммоль/л.

Диагноз диабета должен быть подтвержден любым тестом гликемии на следующий день (за исключением случаев гипергликемии при острой диабетической декомпенсации и выраженной симптоматике)

Таким образом, требования к подтверждению диагноза у лиц, имеющих симптомы сахарного диабета, отличаются от требований у лиц без симптомов. При отсутствии симптомов диагноз сахарного диабета не должен ставиться на основании однократного определенного значения гликемии выше нормы. В этом случае для установления диагноза необходимо повторное выявление уровня гликемии в диабетическом диапазоне либо натощак, либо при случайном измерении, либо при ОТТГ. При наличии выраженных клинических проявлений диабета для постановки диагноза достаточно однократного случайного определения повышенного уровня глюкозы в диабетическом диапазоне.

С помощью лабораторных и инструментальных методов исследования устанавливают степень компенсации сахарного диабета, наличие поздних осложнений. Обязательные лабораторные и инструментальные методы исследования:

1. Определение гликированного гемоглобина для оценки состояния углеводного обмена в предшествующие 3 месяца.
2. Определение уровня глюкозы в плазме крови натощак и через 2 часа после еды.
3. Общеклинические анализы крови и мочи.
4. Анализ мочи на глюкозурию, кетонурию.

5. Биохимический анализ крови с определением уровней билирубина, холестерина, триглицеридов, общего белка, кетоновых тел, АЛТ, АСТ, К, Са, Р, Na, мочевины и креатинина.

6. Определение МАУ, по показаниям проведение пробы Реберга или анализа мочи по Нечипоренко.

7. Электрокардиография.

8. Рентгенография органов грудной клетки.

9. Прямая офтальмоскопия при расширенных зрачках.

Дополнительные методы исследования:

1. Выявляют нарушения липидного обмена (уровень липидов крови).

2. По показаниям определяют иммунологические и генетические маркеры СД 1 типа, а также уровень инсулина, С-пептида.

3. По показаниям проводят консультации кардиолога, уролога, гинеколога, невропатолога, нефролога, дерматолога и т.д.

Гликированный гемоглобин (гликозилированный гемоглобин, гемоглобин А1С или HbA1C) образуется в ходе гликозилирования (гликирования) белков – неферментативного процесса соединения белков с глюкозой, в том числе гемоглобином. Уровень гликированного гемоглобина зависит от уровня гликемии и длительности контакта глюкозы с гемоглобином. Количество гликированного гемоглобина повышается параллельно концентрации глюкозы плазмы. Гликированный гемоглобин является интегрированным показателем гликемии и соответственно степени компенсации сахарного диабета приблизительно в течение последних 120 дней (среднее время жизни эритроцита). Нормализация уровня HbA1C происходит в течение 4–6 недель после нормализации гликемии. Уровень HbA1C исследуют один раз в 3–6 месяцев для оценки степени компенсации сахарного диабета и эффективности лечения. Уровень HbA1C в норме составляет 4,0–6,0 %.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) является основным критерием компенсации и показателем контроля за лечением сахарного диабета

Уровень HbA1C позволяет рассчитать среднюю концентрацию глюкозы за последние 3 месяца по формуле (табл. 3):

$$\text{глюкоза (ммоль/л)} = 1,98 \times \text{HbA1C (\%)} - 4,29.$$

**Корреляция между уровнем HbA1c и средним уровнем глюкозы
в плазме при множественном тестировании на протяжении 2–3 месяцев
(по данным исследования ADAG)**

HbA1C, %	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10
Средняя глюкоза плазмы, ммоль/л	4,4	5,4	7,0	7,8	8,6	9,4	10,1	10,9	11,8	12,6	13,4

Глюкозурия как отдельный показатель не может быть использована для диагностики СД. Глюкозурия развивается при уровне глюкозы крови выше 8,8 ммоль/л. С возрастом, а также по мере прогрессирования поражения почек нефросклерозом повышается почечный порог проницаемости для глюкозы.

В редких случаях глюкозурия встречается при нормогликемии вследствие снижения порога проницаемости почек для глюкозы (почечный диабет). Такая глюкозурия может быть первичной (идиопатической) или вторичной на фоне заболевания почек. Также нормогликемическая глюкозурия встречается при беременности, синдроме де Тони-Фанкони-Дебре (ферментная тубулопатия с нарушением реабсорбции глюкозы, аминокислот, фосфатов и бикарбонатов).

Исследование уровня **кетоновых тел в крови и моче** имеет важное значение для диагностики острой диабетической декомпенсации, протекающей с кетозом (кетоацидозом). Необходимо помнить, что кетонурия может наблюдаться, помимо сахарного диабета, при голодании, диете с высоким содержанием жиров, алкогольном кетоацидозе, инфекционных заболеваниях с высокой лихорадкой.

С-пептид – это белок, отщепляющийся от молекулы предшественника инсулина – проинсулина в процессе биосинтеза. Поэтому по количеству С-пептида можно условно судить о сохранности инсулинсекреторной способности β -клеток поджелудочной железы. Количество циркулирующего в крови С-пептида эквивалентно количеству инсулина. Исследование С-пептида проводят для дифференциальной диагностики СД 1 и 2 типов, оценки инсулинсекреторной функции при СД 2 типа.

VII. Нарушение толерантности к глюкозе и нарушение гликемии натощак

Существует достаточно часто встречаемое состояние и настолько же редко выявляемое – нарушение толерантности к глюкозе, по-другому называемое латентной формой сахарного диабета, или предиабетом. По сути – это начальная форма сахарного диабета, искусственный термин, введенный ранее в период, когда это состояние считали клинически незначимым по представлениям того времени. Важность выявления нарушения толерантности к глюкозе состоит в том, что на этом этапе при изменении образа жизни и питания возможно добиться регрессии нарушений углеводного обмена и избавления от СД 2 типа. В то же время патогенетические процессы, сопровождающие развитие диабета, задолго до выявления гипергликемии уже формируют многочисленные осложнения СД.

НТГ устанавливается при проведении теста толерантности к глюкозе и выявлении уровня глюкозы плазмы через 2 часа в диапазоне от 7,8 до 10,9 ммоль/л, но уровень глюкозы плазмы натощак при этом не должен превышать диабетический уровень 7 ммоль/л.

Другая категория нарушения углеводного обмена, также относящаяся к предиабету (табл. 4), носит название нарушенная гликемия натощак, когда уровни глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л, а уровень глюкозы плазмы в ОТТГ через 2 часа находится в пределах нормы (до 7,8 ммоль/л).

Таблица 4

Критерии предиабета (ВОЗ, 2006; ADA, 2009; РАЭ, 2008)

Тип предиабета	Глюкоза, ммоль/л			
	венозной плазмы		капиллярной крови	
	натощак	ОТТГ	натощак	ОТТГ
Нарушенная гликемия натощак	6,1–6,9	$< 7,8$	5,6–6,0	$< 7,8$
Нарушенная толерантность к глюкозе	$< 7,0$	7,8–11,0	$< 6,1$	7,8–11,0

Тест толерантности к глюкозе показан при выявлении пограничных значений глюкозы в капиллярной крови натощак от 5,5

до 6,1 ммоль/л. Тест толерантности к глюкозе противопоказан при явном сахарном диабете.

Оральный тест толерантности к глюкозе рекомендуется проводить всем лицам старше 45 лет с ИМТ более 25 кг/м² один раз в три года в связи с повышенным риском развития диабета у этих лиц.

Протокол теста толерантности к глюкозе:

1. За три дня до проведения теста назначают обычное питание, с достаточным содержанием углеводов, а также отменяют тиазидные диуретики, пероральные противозачаточные средства и глюкокортикоиды.

2. Пробу проводят утром натощак после 12-часового ночного голодания.

3. Определяют уровень глюкозы натощак.

4. Пациенту дают выпить раствор, состоящий из 75 г глюкозы, разведенной в 250–300 мл воды, в течение 5 минут. При массе тела пациента свыше 100 кг дают 100 г глюкозы.

5. Определяют гликемию через 2 часа после приема раствора глюкозы. Во время проведения пробы рекомендуется придерживаться умеренной физической активности.

VIII. Дифференциальная диагностика сахарного диабета

Сахарный диабет 1 и 2 типов имеют общую клиническую картину и вместе с тем существенные отличия (табл. 5).

Таблица 5

Основные различия СД 1 и 2 типов

Признак	СД 1 типа	СД 2 типа
Распространенность	10–15 %	85–90 %
Наследственная предрасположенность	Не характерна	Характерна
Конкордантность у монозиготных близнецов	Менее 50 %	Более 90 %
Частота диабета у родственников 1-й степени родства	Менее 10 %	Более 20 %

Признак	СД 1 типа	СД 2 типа
Масса тела в дебюте заболевания	Снижена	В большинстве случаев ожирение
Начало заболевания	Как правило, острое начало	Чаще постепенное, незаметное, медленное
Возраст пациента при манифестации болезни	Чаще 15–24 года	Чаще старше 40 лет
Клиническая симптоматика	Выражена резко	Выражена слабо
Риск кетоацидоза	Высокий	Низкий
Инсулинорезистентность	Нет	Есть
Инсулин и С-пептид крови	Низкие или отсутствуют	Вначале повышены, при длительном течении снижение
Ассоциация с HLA-гаплотипами	Обычно есть	Обычно нет
Аутоантитела к β -клеткам	Определяются	Отсутствуют
Ответ на терапию ПССП	Отсутствует	Чаще имеется
Потребность в инсулине	Жизненная	Вначале обычно отсутствует, затем развивается

Дифференциальная диагностика проводится также при следующих заболеваниях и состояниях:

- другие эндокринные заболевания (феохромоцитома, полигландулярный аутоиммунный синдром, «стероидный» диабет), протекающие с гипергликемией;
- заболевания поджелудочной железы (панкреатит);
- генетические нарушения с инсулинорезистентностью (например акантоз кожи чернеющий);
- ожирение;
- нарушение толерантности к глюкозе, вызванное химическими веществами и лекарственными средствами (например, острое отравление салицилатами);
- схожие клинические проявления наблюдаются при моногенных формах СД (ранее MODY – Maturity Onset Diabetes of Young – диабет взрослого типа у молодых) и при СД 1 типа, манифестировавшем

у лиц старше 35–40 лет (ранее LADA – Latent Autoimmune Diabetes of Adult, латентный аутоиммунный диабет взрослых).

IX. Формулировка диагноза при сахарном диабете

Сахарный диабет 1 (2) типа легкой формы (средней тяжести, тяжелой формы) в фазе компенсации (субкомпенсации, декомпенсации) или:

Сахарный диабет вследствие ... (указать причину).

Осложнения (острые и поздние, с указанием клинической формы):

Диабетическая ретинопатия (указать стадию на левом глазу (OS), на правом глазу (OD)); состояние после лазерфотокоагуляции или оперативного лечения (если оно было) от ... г.

Диабетическая нефропатия ... (указать стадию).

Диабетическая нейропатия ... (указать форму).

Синдром диабетической стопы ... (указать форму).

Диабетические макроангиопатии: ИБС (указать форму); сердечная недостаточность (указать функциональный класс по NYHA); цереброваскулярные заболевания (указать какие); периферическая ангиопатия (указать тип и стадию).

Артериальная гипертония (указать степень). Дислипидемия (если есть).

В основу разделения сахарного диабета на степени тяжести положены следующие критерии:

- 1) вид, эффективность и до некоторой степени доза сахароснижающей терапии;
- 2) стабильность течения заболевания;
- 3) выраженность и характер сосудистых и других осложнений диабета.

Каждый из этих параметров порознь, а также все в комплексе, могут определять тяжесть заболевания (табл. 6, 7). Так, нельзя считать СД 1 типа заболеванием средней тяжести, если больному для компенсации углеводного обмена требуется большая доза инсулина в режиме многократных инъекций, даже если у него практически не выражены сосудистые осложнения. С другой стороны, при наличии финальной стадии ретинопатии и нефропатии устанавливается тяжелое течение сахарного диабета вне зависимости от вида сахароснижающей терапии.

Определение степени тяжести СД

Сахарный диабет легкой формы	СД 2 типа на диетотерапии без микро- и макрососудистых осложнений
Сахарный диабет средней тяжести	СД 1 и 2 типа на сахароснижающей терапии без осложнений или при наличии начальных стадий осложнений: – диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия (ДР 1); – диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии; – диабетическая полинейропатия
Сахарный диабет тяжелой формы	1. Лабильное течение СД (частые гипогликемии и/или кетоацидотические состояния) 2. СД 1 и 2 типа с тяжелыми осложнениями: – диабетическая ретинопатия, препролиферативная или пролиферативная стадии (ДР 2–3); – диабетическая нефропатия, стадии протеинурии или хронической почечной недостаточности; – синдром диабетической стопы; – автономная полинейропатия; – постинфарктный кардиосклероз; – сердечная недостаточность; – состояние после инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения; – окклюзионное поражение нижних конечностей.

Критерии компенсации углеводного обмена при СД 1 и 2 типов (РАЭ, 2008)

Показатель	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Нв А1С, %	Менее 7	7,1–7,5	Более 7,5
Гликемия* натощак, ммоль/л	5–6	6,1–6,5	Более 6,5
Гликемия через 2 часа после еды, ммоль/л	7,5–8	8,1–9	Более 9
Гликемия перед сном, ммоль/л	6–7	7,1–7,5	Более 7,5

*Гликемию оценивают в капиллярной крови.

Примеры формулировки диагноза

1. *Основной диагноз:* СД 2 типа средней тяжести в фазе субкомпенсации.

Осложнения: Диабетическая непролиферативная ретинопатия (OU). Диабетическая полинейропатия, сенсомоторная форма. Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей, II стадия.

2. *Основной диагноз:* СД 2 типа, тяжелая форма, в фазе субкомпенсации.

Осложнения: Диабетическая нефропатия в стадии протеинурии с сохраненной азотвыделительной функцией почек. Артериальная гипертензия II степени. Диабетическая препролиферативная ретинопатия. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Язвенный дефект II степени.

3. *Основной диагноз:* СД 1 типа, тяжелая форма, в фазе декомпенсации.

Осложнения: Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма с остеоартропатией, острая фаза.

4. *Сопутствующий диагноз:* ИБС. Стенокардия напряжения, III функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность, II A стадии, II функциональный класс.

Х. Лечение сахарного диабета

Цели терапии СД – сохранение жизни больного, устранение симптомов заболевания, профилактика острых и хронических осложнений, улучшение качества жизни.

Лечение СД является многокомпонентным процессом. Важнейшей задачей лечения является достижение и поддержание уровня гликемии, близкого к диапазону гликемии здорового человека.

Контролируемые клинические исследования, такие как Исследование по контролю диабета и его осложнений (DCCT), Стокгольмское интервенционное исследование по сахарному диабету 1 типа, Британское проспективное исследование диабета (UKPDS) и исследование Кумамото по диабету 2 типа, способствовали определению целевых уровней гликемии. Так, в исследовании UKPDS было показано, что у больных сахарным диабетом снижение уровня гликированного гемоглобина на 1 % позволяет уменьшить:

- все осложнения сахарного диабета на 21 %;
- микрососудистые осложнения на 35 %;
- инфаркт миокарда на 18 %;
- инсульт на 15 %;
- смертность, связанную с диабетом, на 25 %;
- общую смертность на 17 %.

В идеале показатели гликемического контроля должны быть «нормальными». Нередко приходится идти на компромисс в зависимости от состояния данного пациента и имеющихся медицинских ресурсов, поскольку не всегда удается обеспечить больному оптимальный образ жизни и максимально эффективную и приемлемую по стоимости медикаментозную терапию без нежелательных побочных эффектов, отрицательно сказывающихся на качестве жизни.

Важно обратить особое внимание на необходимость жесткого контроля не только углеводного обмена, но и липидного, а также показателей артериального давления через призму риска развития фатальных сосудистых осложнений сахарного диабета.

Х.1. Терапевтические цели при сахарном диабете (European Diabetes Policy Group, 1998–1999)

Одним из серьезных осложнений СД являются нарушения липидного обмена, углеводного обмена, а также сосудистые нарушения (табл. 8–11).

Таблица 8

Показатели липидного обмена

Показатель в сыворотке крови	Целевые значения	Низкий риск ангиопатии	Умеренный риск ангиопатии	Высокий риск ангиопатии
Общий холестерин, ммоль/л	< 4,5	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
ЛПНП холестерин, ммоль/л	< 2,5	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
ЛПВП холестерин, ммоль/л	– муж. > 1,0 – жен. > 1,2	> 1,2	1,0–1,2	< 1,0
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2

Примечание. Целевые значения показателей липидного обмена предложены NCEP III (США), 2001, и приняты ВНОК (Россия), 2004.

Таблица 9

Целевые показатели углеводного обмена при СД 1 типа

ПОКАЗАТЕЛЬ	Норма (без диабета)	Адекватный уровень	Неадекватный уровень
Н _в А1С, %	< 6,1	6,1–7,5	> 7,5
Гликемия натощак, ммоль/л	4,0–5,0	5,1–6,5	> 6,5
Постпрандиальная гликемия (через 2 часа после еды), ммоль/л	4,0–7,5	7,6–9,0	> 9,0
Гликемия перед сном, ммоль/л	4,0–5,0	6,0–7,5	> 7,5

Таблица 10

Целевые показатели углеводного обмена при СД 2 типа

ПОКАЗАТЕЛЬ	Низкий риск ангиопатии (целевые значения)	Риск макроангиопатии	Риск микроангио- патии
Н _в А1С, %	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак, ммоль/л: – в плазме венозной крови, – в цельной капиллярной крови (самоконтроль)	≤ 6,0 ≤ 5,5	> 6,0 > 5,5	> 7,0 > 6,0
Постпрандиальная гликемия (через 2 часа после еды), ммоль/л: – в плазме венозной крови, – в цельной капиллярной крови (самоконтроль)	< 7,5	≥ 7,5	> 9,0

Таблица 11

Показатели контроля артериального давления

Показатель	Низкий риск ангиопатии (целевые значения)	Умеренный риск развития ангиопатии	Высокий риск развития ангиопатии
Уровень АД, мм рт. ст.	≤ 130/80	> 130/80 и ≤ 140/85	> 140/85

Цели и приоритеты лечения необходимо определить индивидуально с учетом возраста больных, предполагаемой продолжительности

жизни, наличия сопутствующих заболеваний и хронических осложнений СД, способности и желания пациента к самоконтролю и обучению.

Основными задачами терапии СД являются достижение метаболического контроля, профилактика гипогликемии, профилактика сосудистых осложнений.

Контроль гликемии:

- диетотерапия;
- сахароснижающие препараты;
- инсулинотерапия.

Профилактика осложнений:

- отказ от курения;
- физические нагрузки;
- снижение веса тела (ИМТ <25 кг/м²);
- контроль АД <130/80 мм рт.ст.;
- контроль дислипидемии (ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л, триглицериды < 1,7 ммоль/л) с помощью статинов/фибратов;

– назначение статинов независимо от наличия дислипидемии всем пациентам с ИБС или пациентам без ИБС старше 40 лет при наличии одного и более факторов риска. Больным СД в возрасте 18–39 лет показано в следующих случаях: нефропатия, ретинопатия, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, метаболический синдром или семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний;

– назначение аспирина (75–150 мг/сут) пациентам в возрасте > 40 лет или при наличии других факторов риска (семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензия, курение, дислипидемия, альбуминурия);

- ИАПФ или БРА2 при микро- или макроальбуминурии.

К основным методам лечения СД относят:

1. Обучение пациента и самоконтроль.
2. Диетотерапия.
3. Физические нагрузки.
4. Пероральные сахароснижающие препараты, инкретиномиметики.
5. Инсулинотерапия.

Х.2. Обучение пациента и самоконтроль

Модификация образа жизни является важнейшим аспектом лечения СД. Особенностью ведения больных СД является смещение акцента с традиционного «курсового» лечения больного в стационаре на длительное амбулаторное наблюдение. Как и при любом другом хроническом заболевании, пациент с сахарным диабетом не может длительное время находиться под медицинским контролем, он выполняет врачебные рекомендации самостоятельно. Результаты лечения диабета в большой мере зависят от поведения больного, так как именно он изо дня в день реализует конкретный план контрольных и лечебных мероприятий, назначенных врачом. Известно, что 95 % всей диабетологической помощи больные оказывают себе самостоятельно. Переход на более здоровый режим питания, интенсификация физической активности реализуются самими пациентами. Однако необходимо принимать во внимание, что изменение образа жизни больного диабетом и следование ему представляют собой чрезвычайно трудную задачу. Многим больным не удается сохранить мотивацию к соблюдению лечебных мероприятий на протяжении длительного времени. Технически сложные контрольные и лечебные мероприятия (инсулинотерапия, самоконтроль гликемии) проводятся больным на повседневной основе и существенным образом затрагивают образ жизни (питание, физическая активность). Практика лечения диабета требует от больного многих специальных навыков и знаний, а также умения принимать решения медицинского характера, например, как спланировать прием пищи, как купировать гипогликемию, сколько инсулина вводить в конкретной ситуации.

Для усвоения таких навыков необходима специальная подготовка с участием медицинских профессионалов – терапевтическое обучение больных. В данной ситуации обучение является тем базисом, без которого эффективный контроль заболевания невозможен, причем рамки обучения расширяются и, помимо традиционной «школы диабета», охватывают всю систему поликлинического ведения больного. Обучение не является изолированной частью медицинской помощи и должно проводиться при каждом контакте больного с медиками от момента выявления заболевания и на всем его протяжении.

Обучение – процесс на постоянной основе, интегрированный в жизнь пациента. Цель: передача знаний, выработка мотивации к превращению знаний в быту, передача ответственности за успех лечения в

руки пациенту, создание терапевтического альянса между врачом и пациентом.

Программа обучения должна включать разделы: 1) основы этиологии и патогенеза сахарного диабета; 2) клинические проявления; 3) неотложные состояния и их причины; 4) лечение диабета; 5) контроль за компенсацией в домашних условиях; 6) трудовая ориентация.

Методика – индивидуальное и групповое обучение. Обучение проводится по специальным программам отдельно для следующих категорий больных:

- больные СД 1 типа;
- больные СД 2 типа на диете и ПССП;
- больные СД 2 типа, получающие инсулин;
- дети и подростки, больные СД и их родственники;
- беременные, больные СД.

Обязательным в ведении диабета является обучение пациентов самоконтролю в домашних условиях. Самоконтроль гликемии в настоящее время рассматривается как важная часть эффективного лечения СД. Самоконтроль позволяет больному оценивать изменения гликемии в реальном времени и обеспечивает обратную связь, необходимую для своевременной коррекции факторов образа жизни, а подчас и медикаментозной терапии (например адаптации дозы инсулина перед едой). Результаты самоконтроля используются врачом для оценки эффективности и безопасности терапии.

Средства самоконтроля:

- глюкометры и визуальные тест-полоски для измерения уровня глюкозы в крови;
- тест-полоски для измерения уровней глюкозы и ацетона в моче;
- тонометры, весы.

Основными внешними факторами, повышающими риск развития СД 2 типа, являются избыточное питание и малоподвижный образ жизни, приводящие к избыточному весу и ожирению. Многочисленными исследованиями уже давно доказано, что у большинства больных снижение массы тела позволяет достичь устойчивой компенсации углеводного обмена, уменьшить инсулинорезистентность, а также получить положительный эффект в отношении часто сопутствующих артериальной гипертензии и дислипидемии. Причем иногда даже очень умеренное снижение массы тела может дать хороший эффект. Наибо-

лее убедительные данные о том, что снижение веса эффективно снижает уровень гликемии, были получены при двухлетнем наблюдении пациентов с СД 2 типа, перенесших бариатрическое оперативное лечение. В этих условиях СД действительно нивелировал при сохранявшемся сниженном весе более 20 кг. К сожалению, высокая частота повторного набора веса ограничивает роль изменений образа жизни как эффективного средства для длительного контроля гликемии.

Х.3. Диетотерапия

Диета является обязательным видом лечения при всех клинических и патогенетических формах сахарного диабета. Эффективное лечение СД невозможно без правильной организации питания, независимо от того, получает больной дополнительно какие-либо сахароснижающие средства, в том числе инсулин, или нет.

Диетотерапия применяется как самостоятельный метод лечения и может сочетаться с другими методами. Диета больных сахарным диабетом строго индивидуальна, ее назначают с учетом возраста, роста, массы тела больного, типа конституции, пола и вида труда. При составлении диеты необходимо учитывать осложнения сахарного диабета, а также сопутствующие заболевания.

Важнейшие требования к питанию больного сахарным диабетом:

1. Оптимизация массы тела (для 80–90 % больных с избытком массы – ее снижение).
2. Предотвращение постпрандиальной гипергликемии.
3. Профилактика или лечение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемии, артериальной гипертензии).
4. Соблюдение всех правил здорового питания, включая оптимальное соотношение всех необходимых нутриентов, достаточное количество витаминов, минеральных веществ и т.д.

Основные положения диетотерапии

По составу диета должна быть физиологической и обеспечивать нормальное количество белков, жиров и углеводов в суточном рационе в соотношении: 16:24:60 %. Такое соотношение является оптимальным и в случае отсутствия диабета.

Калорийность питания – пациентам с СД 1 и 2 типов с нормальной массой тела назначается изокалорийная диета; при избыточной массе тела показана низкокалорийная диета (1200–1800 ккал/сут).

Достигнуть снижения массы тела можно только путем ограничения калорийности рациона. Физическая нагрузка для снижения массы тела имеет, как правило, вспомогательную роль и особенно важна для длительного поддержания полученного эффекта. В настоящее время оптимальным признано постепенное снижение массы тела на основе гипокалорийного (1500–1800 ккал/сут) смешанного питания с физиологическим соотношением основных нутриентов, в противоположность интенсивному подходу, когда снижение массы тела достигается короткими периодами голодания или соблюдения диеты очень низкой калорийности (400–800 ккал/сут). Постепенное снижение массы тела является более физиологичным, может представлять собой фактически модификацию привычного для больного питания, а также не мешает одновременному применению любой сахароснижающей терапии, если она необходима.

Как показывает опыт, точный подсчет калорийности пищи самим больным практически невозможен. Человек питается смешанной пищей, а таблицы калорийности содержат информацию лишь о продуктах в чистом виде, что ведет к грубым ошибкам при попытках подсчета калорийности реального питания. Не существует некоего «среднего борща» или «идеальной котлеты» – в зависимости от рецептуры, традиций приготовления различия в их калорийности могут быть огромны. Кроме того, взвешивание каждого куска, постоянная сверка с таблицами калорийности лишают процесс питания важной гедонической ценности. Информация о низкокалорийной диете для больного должна быть простой, ясной и применимой в его повседневной жизни, а не только в стационаре, где диету действительно можно рассчитать. Пациенту необходимо объяснить понятие калорийности. Калория – это единица энергии. Чтобы уменьшить энергетические жировые запасы в организме, необходимо ограничить количество калорий, поступающих с пищей. Калорийность компонентов пищи: вода – 0 ккал, 1 г белка – 4 ккал, 1 г углеводов – 4 ккал, 1 г жира – 9 ккал, 1 г алкоголя – 7 ккал.

Исходя из калорийности компонентов пищи основные принципы низкокалорийной диеты сводятся к следующему: во-первых, необходимо исключить или резко ограничить высококалорийные продукты – богатые жирами, алкоголь; во-вторых, употреблять в меньшем по сравнению с прежним (т.е. привычным для данного больного) количестве продукты средней калорийности – белки и крахмалы; в-третьих, свободно без всяких ограничений употреблять (замещая уменьшившийся за счет перечисленных ограничений объем питания) низкокало-

рийные продукты – овощи, зелень, некалорийные напитки. Больного снабжают перечнем продуктов, относящихся к разным группам: высококалорийные, средней калорийности, низкокалорийные. Особенно важно иметь печатные пособия по питанию там, где нет организованного обучения больных диабетом. Они могут хорошо подкрепить эффект короткой беседы в рамках амбулаторного приема.

Оптимальный, наиболее безопасный и надежный темп похудения – на 0,5–1 кг в неделю. Процесс снижения массы тела (количество килограммов, от которых нужно избавиться, продолжительность снижения массы тела, мероприятия по дальнейшему поддержанию эффекта) должен контролироваться врачом. Это особенно важно для пожилых больных.

Дробность питания – большинству больных СД рекомендуется дробное питание: 5–6 раз в день малыми порциями. Дробное питание позволяет избежать сильного чувства голода при уменьшении привычного объема пищи, а также препятствует как постпрандиальной гипергликемии (порция углеводов в каждом приеме пищи должна быть невелика), так и гипогликемии у больных, получающих сахароснижающую терапию (частый прием небольших количеств углеводов).

Предотвращение постпрандиальной гипергликемии является одним из важных аспектов диеты для больного СД. Часто ему придают первостепенное значение, забывая, что патогенетически более важным является нормализация массы тела. Однако этот принцип играет значительную роль в организации правильного питания и требует грамотных разъяснений для больного.

Кроме дробного режима питания, снизить постпрандиальную гликемию помогают следующие меры. Прежде всего, требуется исключение из диеты легкоусвояемых углеводов в чистом виде: сахара и сахаросодержащих продуктов, меда, варенья, сладких напитков, фруктовых соков, кондитерских изделий (пирожные, печенье), винограда, бананов, фиников, сушеных фруктов (инжир, изюм, чернослив).

Восполнить недостаток сладкого вкуса помогают сахарозаменители. К ним относятся сорбит, ксилит, фруктоза, аспартам (аспартам) или цукли. В то же время нужно учитывать, что при имеющемся избытке массы тела не следует употреблять калорийные заменители сахара (точнее, его аналоги): фруктозу, ксилит, сорбит, так как они имеют практически такую же, как у сахара, калорийность. Все «диабетические» сладости (печенье, вафли, джемы) приготовлены с использованием аналогов сахара, а потому противопоказаны больным с избыт-

ком массы тела. Подходящими сахарозаменителями для таких больных являются некалорийные: сахарин и аспартам. Они могут добавляться в чай, кофе, каши, молочные блюда.

Исключая из суточного рациона простые легкоусвояемые углеводы, необходимо подчеркнуть, что основу питания должны составлять сложные углеводы с низким гликемическим индексом. В рацион рекомендуется включать фрукты (до 300 г/день), овощи, крупы, обезжиренные молочные продукты и ограниченно продукты, содержащие крахмалы – картофель, макаронные изделия из твердых сортов пшеницы, хлеб и рис.

Увеличение потребления пищи, богатой клетчаткой (от 20 до 40 г клетчатки в сутки). Чем больше в продуктах содержится клетчатки (растительных волокон), тем больше затрудняется, замедляется усвоение углеводов, а значит, сглаживается постпрандиальная гликемия. В этом отношении предпочтительнее нешлифованные крупы с крупным зерном, зерновой и отрубной хлеб. Богаты клетчаткой овощи, фрукты, блюда с добавлением отрубей в суточной дозе 20–25 г. Важно также подвергать овощи, фрукты, крупы минимальной кулинарной обработке. Отваренный в кожуре картофель лучше, чем картофельное пюре, рассыпчатый рис с плотным зерном – чем рисовая каша «размазня», цельные свежие фрукты – чем фруктовые пюре или соки.

Клетчатка состоит из структурированных и неструктурированных полисахаридов, а также лигнина. К структурированным полисахаридам относят пищевые волокна, содержащиеся в оболочках клеток растений (гемицеллюлоза, пектин), а к неструктурированным – гумми и слизи. Грубоволокнистые углеводы не являются источником энергии. Они не всасываются в кровь, однако способствуют более медленному всасыванию в кровь пищевых веществ из желудочно-кишечного тракта и понижению базальной и постпрандиальной гликемии, что щадящим образом влияет на функцию инсулярного аппарата поджелудочной железы; усиливают внутрикишечный синтез витаминов (В и др.); способствуют понижению аппетита вследствие быстрого насыщения ими и нормализации липидного обмена (снижают содержание триглицеридов и холестерина в сыворотке крови); нормализуют функцию кишечника путем стимулирования его перистальтики; способствуют адсорбированию и выведению из организма желчных кислот. Грубоволокнистые углеводы обладают антитоксическим действием (связывают токсичные вещества в кишечнике). Имеются данные, что грубоволокнистые углеводы способствуют снижению содержания в крови

глюкагона, инсулина, повышению чувствительности тканевых рецепторов к инсулину.

Для подавления всасывания углеводов в кишечнике используют отдельные компоненты пищевой клетчатки в виде лечебных препаратов (гуарем, плантикс). Гуарем принимают внутрь по 5 г за 20 мин до еды 2–3 раза в день в течение 2–3 месяцев, плантикс – по 15–20 г в день.

Таким образом, в диете больных сахарным диабетом используют главным образом продукты, содержащие полисахариды (медленно усваиваемые углеводы). К ним, в частности, относятся черный хлеб, гречневая, овсяная, пшеничная и перловая крупы. В рационе ограничивают изделия из пшеничной муки (вермишель, макароны и т.д.). В счет общего количества углеводов в суточный рацион добавляют овощи и фрукты, богатые витаминами (С, А и др.), микроэлементами и пищевой клетчаткой. При этом овощи и фрукты, в 100 г которых содержится менее 5 г углеводов, можно употреблять в день до 800 г (капуста белокочанная и цветная, салат, шпинат, кабачки, щавель, баклажаны, редис, редька, петрушка, укроп, огурцы, помидоры, спаржа, клюква).

Овощи и фрукты, содержащие в 100 г от 5 до 10 г углеводов, употребляют не более 200 г в день (лук, брюква, свекла, морковь, сельдерей; лимоны, апельсины, грейпфруты; брусника, клубника, малина, смородина). К овощам и фруктам с содержанием более 10 г углеводов в 100 г относятся картофель, зеленый горошек; бананы, виноград, ананасы, айва, груши, дыня, абрикосы, персики. Употребление картофеля ограничивают до 200–300 г в день. Фрукты, содержащие более 10 г углеводов в 100 г, включать в рацион больных сахарным диабетом нежелательно, так как после их приема происходит быстрое повышение концентрации глюкозы в крови.

При сопоставлении количества углеводов в разных продуктах и их взаимозаменяемости используют понятие «хлебная единица» (ХЕ). **1 хлебная (углеводная) единица** соответствует **10–12 г чистых углеводов**. Например, 1 ХЕ содержится в 25 г ржаного хлеба, который соответственно может быть заменен 70 г картофеля, 15 г овсяной крупы или 200 мл молока (см. табл.).

Продукты, которые необходимо учитывать по хлебным единицам:

- злаки, крупы, мучные продукты;
- жидкие молочные продукты;
- фрукты, ягоды, соки;

– овощи (только те, которые содержат много углеводов и мало клетчатки) – картофель, кукуруза и т.п.;

– рафинированные углеводы.

Подсчет по системе ХЕ применяется при лечении больных с СД 1 типа, а также больных СД 2 типа, получающих инсулин, и служит для адаптации количества углеводов в пище количеству введенного инсулина (табл. 12). Одна ХЕ повышает сахар крови в среднем на 1,7–2 ммоль/л. Для усвоения 1 ХЕ пищи требуется от 1 до 4 ед. инсулина, введенного подкожно. Больным, получающим инсулин, необходимо документировать перечисленные продукты (считать хлебные единицы).

Таблица 12

Ориентировочные потребности в ХЕ в сутки

Характеристика пациентов	Потребность в ХЕ в сутки
Лица с дефицитом массы тела, занятые тяжелым физическим трудом	25–30
Лица с нормальным весом, выполняющие среднетяжелую работу	20–22
Лица с нормальным весом при малой физической нагрузке	15–18
Малоподвижные пациенты с умеренно избыточным весом	12–14
Пациенты с избыточным весом	10
Пациенты с ожирением	6–8

При этом следует знать нормы потребления некоторых веществ.

Ограничение употребления насыщенных жиров < 10 %, замещение насыщенных жиров моно-и полиненасыщенными (соотношение 1:1:1). Жиры в рационе больных сахарным диабетом необходимы, с одной стороны, как источник энергии в организме, а с другой – как носители жирорастворимых витаминов А, D, К, Е, источник фосфатидов (лецитина). У детей дошкольного возраста употребление насыщенных жиров не должно быть ограничено.

Суточное количество белка в пище должно составлять 1,0–0,8 г/кг массы тела, так как его избыток ускоряет прогрессирование нефропатии. При патологии почек это количество следует уменьшить. Белки должны быть полноценными, т.е. содержать заменимые и все незаменимые аминокислоты. Белки являются пластическим материалом. Их пластическая функция незаменима и некомпенсируема. При дефиците белков нарушается синтез гормонов, ферментов, снижается сопротив-

ляемость организма. Дефицит белка отражается на костной ткани и системе гемопоеза. Животные белки должны составлять 2/3 суточной нормы, так как они содержат заменимые и все незаменимые аминокислоты, а также метионин и холин, необходимые для профилактики и лечения жировой инфильтрации печени. В питании используют продукты, богатые метионином, – творог, треску, обезжиренную баранину, овсяную крупу, сою.

Ограничение употребления поваренной соли до 3–5 г в сутки из-за высокого риска развития артериальной гипертензии, нефропатии. Следует учитывать, что в суточном количестве неподсоленных продуктов уже содержится 1,5–2,0 г соли.

Ограничение употребления алкоголя с учетом высокой калорийности и риска развития гипогликемии (< 20 г этанола в сутки). Этанол вызывает тяжелые формы гипогликемии, стимулирует кетогенез, способствует избыточной продукции и накоплению молочной кислоты (риск лактацидоза). В связи с этим алкоголь особенно опасен при лечении больных СД бигуанидами.

Диета должна быть богата витаминами и содержать необходимое количество микроэлементов. В питание включают пивные и пекарские дрожжи, отвары и настои из плодов шиповника, черной смородины, ежевики, черники, лимона, черной и красной рябины. К продуктам, богатым витаминами группы В, относятся черный (ржаной) хлеб, гречневая крупа, фасоль, бобы, горох. В зимнее-весеннее время рекомендуется прием таблетированных поливитаминов.

Диетические рекомендации для больных с нормальной массой тела сводятся в основном к устранению высокой постпрандиальной гликемии и коррекции оптимального соотношения пищевых ингредиентов. Сокращения калорийности рациона при этом не требуется.

Больным с сопутствующей артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией прежде всего показано при необходимости снижение массы тела. При артериальной гипертензии ограничивают потребление поваренной соли до 3–5 г в день. Пища готовится без соли и уже в готовом виде подсаливается, исходя из разрешенного количества. При этом необходимо избегать употребления продуктов, заведомо очень богатых солью: солений, маринадов, консервов, копченостей, готовых соусов и приправ.

При сопутствующей сахарному диабету дислипидемии основным требованием диеты является ограничение насыщенных жирных кислот и холестерина в питании. С этой целью больному следует резко

уменьшить потребление животных жиров, жирных сортов мяса, колбасных изделий, молочных продуктов повышенной жирности, субпродуктов, кожи птицы, сдобного теста, яичных желтков. С другой стороны, рацион должен быть обогащен продуктами, богатыми растительными волокнами, а также с низким содержанием холестерина: рыбой, крупами, хлебом из муки грубого помола, овощами, фруктами, растительными жирами.

Надо отметить, что разные аспекты диеты больного сахарным диабетом с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний никак не противоречат один другому и в целом могут быть охарактеризованы, как «здоровое питание», которое, безусловно, приемлемо для всей семьи.

Питание больных, получающих инсулин, строится с учетом всех вышеперечисленных положений. Особенно важна осведомленность в отношении принципов низкокалорийной диеты, так как проблема прибавки массы тела на инсулинотерапии встречается очень часто. Кроме того, необходимо научить больного оценивать количество углеводов в продуктах по системе «хлебных единиц». Если больной получает инсулин продленного действия или смешанный, необходимо обращать его внимание на необходимость дополнительных приемов пищи в промежутках между основными, в соответствии с «пиками действия» препаратов инсулина.

Учитывая важность соблюдения диеты при сахарном диабете, не следует забывать о роли питания для человека (физиологической, гедонической, социальной) и трудностях диетических ограничений. Врачом должен быть найден разумный компромисс в подаче больному информации о питании, так как слишком жесткие или оторванные от жизни неконкретные рекомендации («нужно ограничить калораж до 1000 ккал» или «подсчитывайте углеводы») могут привести к полному отказу больного от соблюдения диеты из-за непонимания или негативизма.

Х.4. Физические нагрузки

Регулярная мышечная активность приводит к метаболическим изменениям, снижающим инсулинорезистентность. Физические нагрузки включают увеличение расхода энергии, что в комбинации с диетическим питанием позволяет снизить массу жировой ткани.

Физические нагрузки положительно влияют на показатели гликемии, способствуя утилизации глюкозы (причем этот эффект сохраняется еще в течение нескольких часов после окончания физических упражнений), а также улучшают липидный обмен (снижают уровень триглицеридов и повышают уровень липопротеидов высокой плотности), положительно влияют на свертывающую систему крови (повышают фибринолитическую активность и снижают вязкость крови, агрегацию тромбоцитов и уровень фибриногена). Помимо этого, физические упражнения благотворно влияют на сердечно-сосудистую систему: повышают сердечно-сосудистую выносливость, снижают и стабилизируют артериальное давление, улучшают кровообращение в мышцах. Не менее важно, что физические нагрузки вызывают положительные эмоции и помогают противостоять стрессовым ситуациям, приводя к благоприятным гормональным изменениям: снижают уровень гормонов стресса, повышают уровень «гормонов удовольствия» (эндорфинов) и, самое главное, приводят к снижению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

Таким образом, регулярная физическая активность является важным компонентом лечебной программы для пациентов с инсулинорезистентностью.

Физические нагрузки назначают при отсутствии противопоказаний. Вид физической нагрузки, ее интенсивность, длительность и частота должны быть индивидуально подобраны для каждого пациента с учетом возраста, исходной физической активности, общего состояния пациента, наличия осложнений диабета и сопутствующих заболеваний. Пациентам с СД 2 типа рекомендуются ежедневные однотипные дозированные физические нагрузки: пешие прогулки на свежем воздухе, плавание, езда на велосипеде и др. Для достижения терапевтического эффекта достаточно практиковать ежедневно 30-минутную интенсивную ходьбу или 3–4 раза в неделю проводить 20–30-минутные пробежки.

Необходимо помнить, что физические упражнения повышают чувствительность тканей к инсулину и снижают уровень гликемии, что может приводить к развитию гипогликемий. Риск гипогликемии повышается во время физической нагрузки и сохраняется в течение 12–40 ч после длительной тяжелой физической нагрузки. Поэтому режим нагрузок необходимо отрабатывать под контролем гликемии. Длительные или интенсивные нагрузки могут потребовать дополнительного приема углеводов, коррекции дозы инсулина или секретогенов.

Физические нагрузки снижают уровень глюкозы крови, если ее исходный показатель меньше 14 ммоль/л. При гликемии выше 14 ммоль/л физические упражнения противопоказаны, так как они вызовут не снижение, а повышение сахара крови и усилят кетогенез. Также физические нагрузки противопоказаны при уровне гликемии ниже 5,0 ммоль/л. Поэтому до, во время и после физических нагрузок необходимо контролировать уровень гликемии.

Х.5. Пероральные сахароснижающие препараты

Фармакотерапия СД 2 типа строится исходя из воздействий на основные звенья патогенеза данного заболевания: нарушение секреции инсулина, наличие инсулинорезистентности, повышение продукции глюкозы печенью. В соответствии с точками приложения действия пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) делятся на три основные группы.

1. Усиливающие секрецию инсулина (секретагоги): стимуляторы синтеза и/или высвобождения инсулина β -клетками. Препараты данной группы обладают способностью связываться со специфическими рецепторами на поверхности мембран β -клеток. Все они стимулируют работу β -клеток и секрецию эндогенного инсулина. К секретагогам относятся производные сульфонилмочевины и меглитиниды (глиниды).

2. Уменьшающие инсулинорезистентность (повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину) – сенситайзеры инсулина. Подавляют продукцию глюкозы печенью и усиливают утилизацию глюкозы периферическими тканями. К таким препаратам относятся бигуаниды, тиазолидиндионы.

3. Подавляющие всасывание глюкозы в кишечнике (пищевые растительные волокна и смолы; ингибиторы α -глюкозидаз).

Х.5.1. Бигуаниды

Метформин – единственный бигуанид, применяемый в большинстве стран мира. Влияние метформина на углеводный обмен обусловлено воздействием на следующие механизмы: снижение повышенной продукции глюкозы печенью за счет подавления глюконеогенеза; снижение периферической инсулинорезистентности и повышение поглощения глюкозы в мышцах, печени, жировой ткани; замедление всасывания глюкозы в кишечнике; в некоторой степени метформин сни-

жает аппетит (анорексигенное действие). Метформин не изменяет и даже снижает базальный уровень секреции инсулина. В связи с этим эффект метформина можно охарактеризовать не как гипогликемический, а как антигипергликемический.

Применение метформина для инициации лечения СД 2 типа рекомендуется практически всеми международными ассоциациями и клиническими руководствами. Метформин при отсутствии противопоказаний рекомендуют назначать всем больным с выявленным впервые СД 2 типа в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам, вне зависимости от массы тела пациентов. Возможно применение метформина в виде монотерапии, а также в комбинации с другими ПССП или инсулином.

Препарат обычно хорошо переносится, а самые частые нежелательные эффекты возникают со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, металлический вкус во рту, тошнота, анорексия), которые проходят через несколько дней приема препарата. Симптомы диспепсии связаны с замедлением всасывания глюкозы в кишечнике, что приводит к усилению процессов брожения. Несмотря на потенциальный фатальный исход лактат-ацидоза, это состояние чрезвычайно редкое (менее одного случая на 100 тыс. леченых пациентов). Монотерапия метформином обычно не сопровождается гипогликемическими состояниями и может безопасно применяться у пациентов без риска развития гипогликемий. Основные негликемические эффекты метформина заключаются в стабилизации или умеренном снижении веса, что выгодно отличает его от других сахароснижающих препаратов.

В лечении НТГ или гипергликемии натощак используют низкие дозы бигуанидов (до 1000 мг/сут). Для лечения СД 2 типа доза метформина должна составлять 1000–2500 мг/сут. Предотвращение или уменьшение отрицательного влияния препарата на ЖКТ обеспечивается назначением минимальных доз препарата с постепенной титрацией с интервалом в несколько дней. Препарат принимают от 1 до 3 раз в день.

Принципы титрации дозы метформина:

1. Терапия начинается с низких доз, стартовая доза составляет 500 мг/сут, препарат принимается 1 или 2 раза в сутки во время еды (завтрак и/или ужин).

2. Через 5–7 дней при отсутствии побочных эффектов со стороны ЖКТ дозу повышают до 850–1000 мг 2 раза в сутки, утром и вечером.

3. Если при увеличении дозы развиваются неблагоприятные эффекты со стороны ЖКТ, дозу следует уменьшить до предыдущей и попытаться увеличить позднее.

4. Максимальная эффективная доза метформина обычно составляет 850 мг 2 раза в сутки. Дальнейшее увеличение дозы до 2,5–3 г в сутки немного увеличивает эффективность препарата.

Противопоказаниями к назначению метформина являются алкоголизм, тяжелая патология печени и почек; тяжелое состояние, сопровождающееся гипоксией и/или ацидозом (шок любого генеза, острый инфаркт миокарда, инсульт, сепсис, выраженная анемия, тяжелое инфекционное заболевание), сердечная недостаточность, легочная недостаточность, возраст старше 80 лет, СД 1 типа и острые осложнения диабета, беременность и лактация.

Х.5.2. Тиазолидиндионы (глитазоны)

Представителями данной группы препаратов являются розиглитазон и пиоглитазон.

Тиазолидиндионы – агонисты ядерного рецептора – пероксисомального пролифераторно-активаторного рецептора- γ (PPAR- γ). При активации этого рецептора изменяются реакция ДНК и транскрипция ряда генов, которые регулируют углеводный и жировой обмен. Наиболее заметным эффектом тиазолидиндионов является увеличение усвоения глюкозы клетками скелетных мышц и жировой ткани. Таким образом, эти препараты уменьшают инсулинорезистентность в периферических тканях. Также они способны снижать продукцию глюкозы печенью, однако лишь при применении максимальных дозировок. Активация PPAR- γ приводит к подавлению липолиза и усилению дифференциации адипоцитов. Как и метформин, тиазолидиндионы не оказывают стимулирующего действия на панкреатические клетки. Под их влиянием концентрация инсулина в крови обычно уменьшается.

Как метформин, так и тиазолидиндионы эффективно повышают чувствительность к инсулину, но у них разные органы-мишени, в связи с чем наблюдается аддитивный эффект при совместном применении метформина с тиазолидиндионами, их можно использовать в комбинации.

Показанием к назначению тиазолидиндионов является СД 2 типа в качестве монотерапии при неэффективности диеты и физических на-

грузок, в комбинации с производными сульфонилмочевины, метформином, инсулином с целью улучшения гликемического контроля.

Тиазолидиндионы назначают внутрь независимо от приема пищи. Розиглитазон (Авандия, Роглит) назначают 1–2 раза в день, начальная суточная доза составляет 4 мг/сут. При недостаточной эффективности через 6–8 недель лечения дозу можно увеличить до 8 мг/сут. Пиоглитазон (Актос) назначают в дозе 15–45 мг 1 раз в сутки.

Наиболее распространенными нежелательными эффектами тиазолидиндионов являются задержка жидкости и прибавка в весе. Задержка жидкости проявляется периферическими отеками; возможно развитие или декомпенсация сердечной недостаточности.

Тиазолидиндионы противопоказаны при заболеваниях печени (при уровне АЛТ выше верхней границы нормы в 2,5 раза), при застойной сердечной недостаточности (III–IV функциональный класс по NYHA), СД 1 типа и острых осложнениях диабета, при беременности и лактации.

Х.5.3. Производные сульфонилмочевины

Препараты сульфонилмочевины осуществляют свои эффекты, прежде всего, за счет усиления секреции эндогенного инсулина поджелудочной железой. Их выбор достаточно велик, а механизм действия во многом схож и к настоящему времени полностью раскрыт.

Механизм действия препаратов сульфонилмочевины связан с их влиянием на β -клетки поджелудочной железы. На мембране β -клеток препараты сульфонилмочевины связываются со специфическими сульфониламидными рецепторами (SUR), представляющими собой белки АТФ-зависимых калиевых каналов. После связывания препарата сульфонилмочевины с рецептором АТФ-зависимые калиевые каналы закрываются, что ведет к прекращению трансмембранного потока ионов калия. Возникающая мембранная деполяризация активирует кальциевые каналы и способствует «втеканию» кальция (Ca^{2+}) в β -клетку. Увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} ведет к высвобождению гранул с инсулином из β -клетки. При правильно подобранном режиме приема препарата основная часть стимулированного выброса инсулина происходит после еды, когда уровень глюкозы крови закономерно повышается. Наибольшим сродством к SUR обладает глибенкламид, поэтому он имеет самый выраженный сахароснижающий эффект среди всех препаратов сульфонилмочевины.

Экстрапанкреатические эффекты препаратов сульфонилмочевины не имеют большого клинического значения. Некоторые препараты, особенно глимепирид, в небольшой степени увеличивают количество рецепторов инсулина и транспортеров глюкозы в мышечной и жировой тканях, тем самым уменьшая инсулинорезистентность.

Препараты сульфонилмочевины назначают как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими ПССП при СД 2 типа. Монотерапия препаратами сульфонилмочевины показана больным СД 2 типа с нормальной массой тела и сниженным уровнем С-пептида, т.е. с преобладанием недостаточной секреции инсулина, при неэффективности диеты и физических нагрузок. В случае прогрессирующего снижения интенсивности секреции эндогенного инсулина при СД 2 типа, что несложно установить по уровню С-пептида, первостепенную важность приобретает применение каких-либо секретогенов, возможно в комбинации с бигуанидами/глитазонами.

Следует помнить, что назначать два разных препарата сульфонилмочевины одновременно нельзя.

Препараты сульфонилмочевины назначают до еды за 30 минут. Начинают лечение с более слабых препаратов (например гликлазида), а при их неэффективности переходят к более сильным (глибенкламид). В начале лечения назначают минимальные дозы, при необходимости дозу постепенно увеличивают с интервалом в 1–2 недели. Суточные дозировки, кратность приема и продолжительность действия препаратов приведены в табл. 13.

Таблица 13

Суточная доза, кратность приема и длительность действия основных пероральных сахароснижающих препаратов

Препарат	Суточная доза, мг	Кратность приема, раз/день	Длительность действия, ч
1	2	3	4
ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ			
Глибенкламид (Манинил 5)	2,5–20	1–2	16–24
Глибенкламид микронизированный (Манинил 3,5 и 1,75)	1,75–14	1–2	12–24
Гликлазид (Диабетон)	80–320	1–2	10–20
Гликлазид МВ (Диабетон МВ, Глидиаб МВ)	30–120	1	24
Глимепирид (Амарил, Глемаз)	1–8	1	24
Гликвидон (Глюренорм)	30–120	1–3	6–8

1	2	3	4
МЕГЛИТИНИДЫ			
Репаглинид (Новонорм)	0,5–16	3–4	3–4
Натеглинид (Старликс)	120–480	3–4	3–4
БИГУАНИДЫ			
Метформин (Глюкофаж, Багомет, Сиофор, Метфогамма, Формин)	500–3000	1–3	8–12
ГЛИТАЗОНЫ			
Пиоглитазон (Актос)	15–45	1	16–24
Розиглитазон (Авандия, Роглит)	2–8	1–2	12–24
ИНГИБИТОРЫ α-ГЛЮКОЗИДАЗ			
Акарбоза (Глюкобай)	150–300	3	6–8
КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ			
ГлибOMET: глибенкламид 2,5 мг + метформин 400 мг	1–5 таблеток	2	–
Глюкованс 2,5/500: глибенкламид 2,5 мг + метформин 500 мг	1–4 таблетки	1–2	–
Глюкованс 5/500: глибенкламид 5 мг + метформин 500 мг	1–2 таблетки	1–2	–
Авандамет 1/500: розиглитазон 1 мг + метформин 500 мг	2–4 таблетки	1–2	–
Авандамет 2/500: розиглитазон 2 мг + метформин 500 мг	1–4 таблетки	1–2	–

При применении препаратов сульфонилмочевины возможно проявление побочных эффектов таких, как диспептические явления (тошнота, рвота, диарея, анорексия), аллергические реакции, лейко- и тромбоцитопении, агранулоцитоз. Основной неблагоприятный эффект – гипогликемия. Кроме этого, в начале терапии препаратами сульфонилмочевины возможна небольшая прибавка в весе (примерно 2 кг), что может негативно отразиться на общем риске сердечно-сосудистых заболеваний, хотя это влияние не было доказано.

Противопоказаниями к назначению являются: СД 1 типа и все острые осложнения диабета, беременность и лактация, тяжелая недостаточность печени и почек, острые инфекционные заболевания, обширные операции, прогрессирующее снижение массы тела больного.

Пожилым людям в связи с повышенным риском развития у них гипогликемии не рекомендуют назначать длительно действующие препараты сульфонилмочевины. Вместо них лучше использовать гликлазид, гликвидон.

Х.5.4. Меглитиниды (глиниды)

Меглитиниды – секретагоги, не являющиеся производными сульфонилмочевины (репаглинид является производным бензойной кислоты, а натеглинид – производным фенилаланина).

Как и производные сульфонилмочевины, меглитиниды стимулируют секрецию инсулина, хотя посредством связывания с другим участком рецептора сульфонилмочевины. Под действием меглитинидов закрываются АТФ-зависимые калиевые каналы, и по описанному выше механизму возрастает чувствительность β -клеток к стимуляции глюкозой, что увеличивает секрецию инсулина в ответ на повышение гликемии. Важная особенность действия меглитинидов состоит в том, что они восстанавливают раннюю фазу секреции инсулина. Механизм этого явления заключается в быстром и обратимом взаимодействии с АТФ-зависимыми калиевыми каналами β -клеток. Благодаря восстановлению ранней фазы секреции инсулина сглаживаются постпрандиальные колебания гликемии.

Таким образом, меглитиниды – секретагоги короткого действия, направленного на коррекцию постпрандиальной гипергликемии. Препараты отличаются быстрым началом и короткой продолжительностью действия, поэтому назначаются непосредственно перед основными приемами пищи 2–4 раза в день. Уровень инсулина возвращается к исходному через 3 часа после приема меглитинидов, что имитирует физиологическую секрецию инсулина на прием пищи. Эти препараты позволяют больному более гибко подходить к соблюдению режима питания. В случае пропуска приема пищи прием меглитинидов также пропускают.

Лечение репаглинидом (Новонорм) начинают с дозы 0,5 мг (после применения другого гипогликемического препарата рекомендуемая начальная доза составляет 1 мг) перед каждым основным приемом пищи за 15 минут; допустим, прием непосредственно перед едой 3–4 раза в день. Повышение дозы проводят не ранее, чем через 1–2 недели постоянного приема в зависимости от лабораторных показателей углеводного обмена. Максимальная разовая доза составляет 4 мг, суточная – 16 мг.

Натеглинид (Старликс) назначают по 60–120 мг 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 480 мг.

Немногочисленные сравнительные исследования не показали преимущества применения меглитинидов перед использованием секретогогов – производных сульфонилмочевины. Меглитиниды обладают таким же риском набора веса, как и производные сульфонилмочевины. Среди других побочных эффектов – гипогликемия, тошнота, артралгии.

Противопоказаниями к применению меглитинидов являются СД 1 типа и любые острые осложнения диабета, беременность и лактация; тяжелая патология печени и почек.

Х.5.5. Ингибиторы α -глюкозидаз

Ингибиторы α -глюкозидаз конкурируют с пищевыми углеводами за связывающие центры ферментов желудочно-кишечного тракта – α -глюкозидаз, уменьшая активность сахаразы, гликоамилазы, декстриназы, мальтазы и изомальтазы. Таким образом, ингибиторы α -глюкозидаз блокируют гидролиз сахарозы и крахмала до хорошо всасывающихся моносахаридов.

Типичные представители: акарбоза. Под действием акарбозы количество поглощаемых углеводов не уменьшается, но их всасывание значительно замедляется. Нарушенное всасывание ведет к снижению постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии. При этом сам препарат практически не расщепляется и не всасывается в кровь. Акарбоза не стимулирует секрецию инсулина, поэтому не приводит к гиперинсулинемии, не вызывает гипогликемии. Замедление всасывания глюкозы в кровь под влиянием акарбозы облегчает функционирование поджелудочной железы и предохраняет ее от перенапряжения и истощения. Ингибиторы α -глюкозидаз менее эффективны, чем метформин или производные сульфонилмочевины в снижении общего уровня гликемии, и уменьшают содержание HbA1C на 0,5–0,8 %.

Показанием к приему акарбозы являются СД 2 типа; СД 1 типа в составе комбинированной терапии.

Акарбозу принимают внутрь 3 раза в день непосредственно перед основными приемами пищи. Стартовая разовая доза составляет 25–50 мг. Через 4 недели дозу увеличивают до 50–100 мг 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза препарата – 300 мг в сутки. Продолжительность лечения не ограничена.

Наиболее частыми побочными эффектами при приеме ингибиторов α -глюкозидаз являются вздутие живота, метеоризм и диарея, вы-

раженность которых зависит от дозы медикаментов и количества углеводов. Эти эффекты нельзя назвать опасными, но они часто являются причиной отмены ингибиторов α -глюкозидаз. Побочные эффекты развиваются вследствие поступления в толстый кишечник большого количества углеводов, которые здесь подвергаются брожению. Выраженность побочных эффектов можно уменьшить, начиная терапию с небольших доз и увеличивая дозу постепенно.

Гипогликемия на фоне терапии ингибиторами α -глюкозидаз не развивается, однако если она развилась по другой причине, то ингибиторы α -глюкозидаз могут существенно замедлить всасывание углеводов, принятых внутрь для коррекции гипогликемии, т.е., несмотря на прием углеводов (сахара, мучных изделий), гипогликемия может усугубляться. В таком случае для коррекции гипогликемии следует использовать напитки, содержащие простую глюкозу (сладкие газированные напитки) или таблетированную глюкозу.

Противопоказания: СД 1 типа и любые острые осложнения СД; беременность и лактация; возраст моложе 18 лет; заболевания желудочно-кишечного тракта: острые и хронические гепатиты и панкреатиты, заболевания кишечника.

При выборе сахароснижающей терапии следует помнить, что разные группы препаратов неодинаково эффективны в снижении гликемии (табл. 14).

Таблица 14

Средние значения сахароснижающей эффективности пероральных препаратов (по данным различных исследований)

Группы препаратов	Снижение HbA1C, %	Снижение гликемии, ммоль/л
Бигуаниды	1,5–2,0	2,8–3,9
Глитазоны (тиазолидиндионы)	0,5–1,8	1,4–2,8
Группа сульфонилмочевины	0,8–2,0	3,3–3,9
Меглитиниды	1–1,5	3,4

Х.6. Новые группы сахароснижающих препаратов

Несмотря на широкий выбор сахароснижающих препаратов, вопрос об эффективном долговременном контроле углеводного обмена при сахарном диабете окончательно не решен. Поэтому разработка новых препаратов для лечения СД – одно из приоритетных направлений

мировой фармакологии в настоящее время. На протяжении нескольких последних лет в клиническую практику вошли ряд новых и перспективных препаратов, обладающих различными механизмами действия, для лечения больных СД (табл. 15).

Таблица 15

Новые группы сахароснижающих препаратов

Группа	Представители	Свойства
Аналоги амилина (прамлинтиды; амилиномиметики)	Прамлинтида ацетат	Стимуляция после приема пищи секреции инсулина и угнетение секреции глюкагона
Инкретин-миметики		
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа	Эксенатид Лираглутид	Стимуляция секреции инсулина, подавление секреции глюкагона
Ингибиторы дипептидилпептидазы IV	Ситаглиптин Вилдаглиптин Саксаглиптин	Увеличение эффективности эндогенных ГПП, восстановление ранней фазы секреции инсулина

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа

Представителем является эксенатид (Баетта), который применяется в России с 2007 г. Препарат является аналогом природного глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1). ГПП-1 типа – натуральный пептид, который относят к инкретинам – кишечным гормонам. Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток; их уровень повышается в ответ на прием пищи. Физиологическая роль инкретинов, в частности ГПП-1, в регуляции углеводного обмена сводится к глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина и роста β -клеток. ГПП-1 также посредством воздействия на центральную нервную систему способствует формированию чувства насыщения, что, в свою очередь, приводит к уменьшению количества потребляемой пищи. ГПП-1 подавляет повышенную секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина приводит к уменьшению продукции глюкозы печенью. ГПП-1 замедляет моторику желудка. Эксенатид как аналог ГПП-1 обладает такими же эффектами. Под действием эксенатида происходит восстановление первой фазы секреции инсулина, подавление постпрандиальной секреции глюкагона и СЖК,

замедление опорожнения желудка и уменьшение потребления пищи. Перечисленные эффекты обуславливают сахароснижающее действие и снижение массы тела. Эксенатид способен снижать уровень HbA1C на 0,5–1 %, в основном за счет снижения постпрандиальной гликемии.

Этот принципиально новый класс препаратов показан для лечения пациентов с СД 2 типа как дополнительная терапия к метформину, препаратам сульфонилмочевины или их комбинации для улучшения гликемического контроля.

Эксенатид вводится с помощью подкожных инъекций два раза в сутки, но, в отличие от инсулина, не требует подбора дозы (эффект не дозозависим). Начинают лечение с 5 мкг два раза в сутки в течение 60 минут перед завтраком и перед ужином. Через 1 месяц от начала терапии дозу можно увеличить до 10 мкг 2 раза в сутки.

Применение эксенатида не сопровождается гипогликемиями, но у 30–45 % пациентов имеют место нетяжелые побочные эффекты со стороны ЖКТ (диспептические явления в виде тошноты, рвоты или диареи и т.п.), которые уменьшаются с течением времени. На фоне лечения не отмечено прибавки веса.

Противопоказания: сахарный диабет 1 типа и диабетический кетоацидоз; беременность и период лактации; возраст до 18 лет; тяжелые заболевания ЖКТ с сопутствующим гастропарезом; почечная недостаточность.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV

Механизм действия ингибиторов дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) заключается в их способности угнетать активность ДПП-IV – фермента, ответственного за разрушение глюкагоноподобного пептида 1, что ведет к повышению концентрации ГПП-1 в организме.

Период полужизни циркулирующего, биологически активного ГПП-1 меньше чем 2 мин. Такой короткий период полужизни ГПП-1 в плазме обусловлен протеазной активностью фермента ДПП-IV. Использование ингибиторов ДПП-IV, на фоне приема которых достигается повышение содержания ГПП-1, представляет собой физиологический путь восстановления нарушенной продукции инсулина и коррекции повышенного уровня глюкагона – ключевых расстройств, которые характерны для сахарного диабета. Таким образом, ингибиторы дипептидилпептидазы IV увеличивают продолжительность действия эн-

догенного ГПП-1. Эффекты препаратов в целом аналогичны таковым у эксенатида, но, в отличие от последнего, они не вызывают снижения массы тела.

Представитель группы – ситаглиптин (Янувия) является мощным, полностью обратимым ингибитором фермента ДПП-IV. Ситаглиптин повышает концентрацию двух гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного пептида. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови инкретины способствуют увеличению синтеза и секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Действие ситаглиптина состоит в усилении инсулинового ответа и одновременном подавлении секреции глюкагона на фоне повышения уровня глюкозы крови. Частота гипогликемии при использовании ситаглиптина низкая, сопоставимая с показателями при приеме плацебо. Ситаглиптин не влияет на массу тела, что важно при лечении больных СД 2 типа с ожирением.

Показания к назначению ситаглиптина:

– монотерапия – в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам для улучшения контроля над гликемией при СД 2 типа;

– комбинированная терапия – СД 2 типа для улучшения контроля над гликемией в комбинации с метформином или тиазолидиндионом.

Ситаглиптин применяется внутрь независимо от приема пищи, рекомендуемая доза составляет 100 мг 1 раз в сутки.

К побочным эффектам ситаглиптина относят увеличение в 1,5–2 раза риска инфекций респираторного тракта, назофарингита; головную боль.

Противопоказания: сахарный диабет 1 типа и диабетический кетоацидоз; беременность и период лактации; повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет.

Аналоги амилина (прамлинтид)

Прамлинтид (Симлин) – синтетический аналог гормона β -клеток амилина, который секретруется параллельно с инсулином. Препарат замедляет опорожнение желудка, подавляет выработку глюкагона, снижает аппетит. Прамлинтид снижает преимущественно постпрандиальные колебания гликемии и показан в качестве дополнительной терапии при СД 1 и 2 типов с постпрандиальной гипергликемией и/или увеличением массы тела на фоне инсулинотерапии. В настоящее время

прамлинтид одобрен к применению только как дополнительная терапия к инсулину. В клинических испытаниях уровень HbA1C снижался на 0,5–0,7 %.

Прамлинтид вводится подкожно перед едой. При СД 1 типа стартовая доза составляет 15 мкг 3 раза в сутки. При необходимости дозу повышают на 15 мкг каждые 3 дня до 30–60 мкг. При СД 2 типа стартовая доза составляет 60 мкг 3 раза в сутки, через 3–7 дней дозу повышают до 120 мкг 3 раза в сутки. При назначении прамлинтида во избежание гипогликемии дозу вводимого инсулина снижают, как правило, на 50 %. При введении прамлинтид нельзя смешивать с инсулином в одном шприце. Выпускают специальные шприц-ручки для введения Симлина. Симлиновая ручка 60 может быть запрограммирована на дозы 15, 30, 45, 60 мкг. Симлиновая ручка 120 может быть запрограммирована на 60 или 120 мкг.

Основные нежелательные побочные эффекты препарата связаны с желудочно-кишечным трактом, например, развитие тошноты у 30 % больных, рвота, потеря аппетита; также встречается гипогликемия.

Прамлинтид противопоказан при гастропарезе, нарушении распознавания гипогликемии.

Характеристика отдельных представителей различных групп ПССП приведена в табл. 13.

Поскольку СД 2 типа является прогрессирующим заболеванием, даже пациенты с изначально хорошим гликемическим контролем также потребуют комбинированной терапии. Такая терапия создает меньший риск тяжелых побочных эффектов, чем монотерапия высокими дозами.

Рекомендуемые комбинации препаратов:

- сульфонилмочевина + метформин;
- сульфонилмочевина + тиазолидиндионы;
- сульфонилмочевина + эксенатид;
- сульфонилмочевина + метформин + эксенатид;
- метформин + эксенатид;
- меглитиниды + метформин;
- меглитиниды + тиазолидиндионы;
- метформин + тиазолидиндионы;
- метформин + ситаглиптин;

– акарбоза + любые сахароснижающие препараты.

Недопустимые комбинации препаратов:

- комбинация различных препаратов сульфонилмочевины;
- сульфонилмочевина + меглитиниды.

Х.7. Инсулинотерапия

Инсулинотерапия является неотъемлемой частью лечения больных СД 1 типа, выполняя роль заместительной гормональной терапии. Заместительная инсулинотерапия – единственный метод лечения СД 1 типа в условиях абсолютного дефицита инсулина.

В то же время у больных СД 2 типа инсулинотерапия считается необязательным методом лечения, поскольку у этих пациентов обычно наблюдаются нормальные или чаще повышенные концентрации инсулина в сыворотке крови вследствие развития выраженной инсулинорезистентности, а также дефектной секреции инсулина. У таких пациентов инсулинотерапия может применяться при неэффективности традиционной пероральной сахароснижающей терапии. Это может быть обусловлено развитием резистентности к препаратам сульфонилмочевины, прогрессированием инсулинорезистентности, формированием абсолютного дефицита инсулина. Например, у лиц старше 30 лет возникающий СД обычно трактуют как СД 2 типа и компенсируют в течение нескольких лет с помощью ПССП. Однако в дальнейшем у части пациентов, особенно у лиц без ожирения, заболевание на фоне приема ПССП декомпенсируется, так как на самом деле это медленно прогрессирующий СД 1 типа (от англ. latent autoimmune diabetes in adults – LADA-диабет). Формальными критериями абсолютного дефицита инсулина в этом случае будут прогрессирующее снижение массы тела, кетоацидоз, низкий уровень С-пептида в плазме крови.

Кроме того, несмотря на наличие инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии у большей части пациентов с СД 2 типа, инсулинотерапия позволяет снизить сердечно-сосудистые риски. Прежде всего это происходит за счет более эффективного метаболического действия экзогенного инсулина на клеточные рецепторы, перераспределения транспортеров глюкозы и активации клеточных ферментов, повышения интенсивности транспорта глюкозы через клеточную мембрану, нормализации гликемии. Инсулинотерапия при СД 2 типа позволяет добиться гораздо лучшего контроля гликемии, чем применение только таблетированных препаратов.

Число больных СД 2 типа, требующих лечения инсулином, неуклонно возрастает, уже давно превысив количество больных СД 1 типа. Следует отметить, что перевод на инсулинотерапию больных СД 2 типа часто осуществляется слишком поздно, а нормальный метаболический статус достигается далеко не всегда, особенно при большой длительности заболевания. В ряде случаев инсулин должен назначаться очень рано, а лучше с самого начала заболевания.

Показания

Показаниями к инсулинотерапии являются СД 1 типа, кетоацидоз, комы (кетоацидотическая, лактатацидотическая, гиперосмолярная), панкреатэктомия.

Показания к инсулинотерапии при СД 2 типа:

А. Постоянная инсулинотерапия.

1. Неэффективность диеты и максимальной дозы ПССП (уровень HbA1C > 7,5 %, гликемия натощак > 8 ммоль/л).

2. Клинические признаки дефицита инсулина – прогрессирующее снижение массы тела и склонность к кетоацидозу.

3. Уровень С-пептида в плазме крови < 0,2 нмоль/л.

4. Быстрое прогрессирование поздних осложнений СД.

Б. Временный перевод на инсулинотерапию.

1. Инсулинотерапия как альтернатива ПССП при тяжелом некомпенсированном диабете с катаболическими явлениями (возможен временный перевод на инсулинотерапию):

– гликемия натощак > 13,9 ммоль/л или более 16 ммоль/л при случайном измерении гликемии;

– уровень HbA1C выше 10 %;

– при наличии полиурии, полидипсии и снижении веса.

2. Необходимость большого оперативного вмешательства.

3. Декомпенсация углеводного обмена на фоне тяжелых острых интеркуррентных заболеваний: инфаркт миокарда, ОНМК, тяжелые инфекции, обострение хронических заболеваний, например, туберкулеза, панкреатита, пиелонефрита и т.п.

4. Беременность, роды, лактация (при невозможности компенсации диетотерапией).

Современные препараты инсулина

Для лечения СД препаратами выбора являются **генно-инженерные инсулины человека**. Инсулины свиные и человеческие полусинтетические, полученные из свиных, в настоящее время не используются (табл. 16).

Таблица 16

Характеристика современных препаратов инсулина

Инсулин – по длительности действия	Препараты	Начало действия – через	Пик действия – через	Продолжительность действия
Прандиальные инсулины (быстродействующие)				
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Хумалог (Лизпро) Новорапид (Аспарт) Апидра (Глулизин)	15 мин	0,5–2 ч	3–5 ч
Короткого действия	Актрапид НМ Хумулин Регуляр Инсуман рапид	30 мин	1–3 ч	6–8 ч
Базальные инсулины				
Средней продолжительности действия	Протафан НМ Хумулин НПХ Инсуман базаль	2 ч	6–10 ч	12–16 ч
Длительно действующие аналоги инсулина	Лантус (Гларгин)	1 ч	Отсутствует	24–29 ч
	Левемир (Детемир)	2 ч	Не выражен	16–24 ч
Смешанные инсулины				
Смешанные в различных пропорциях	Хумулин М3 Хумалог Микст 25 Микстард	Фармакокинетика зависит от пропорции смешиваемых инсулинов		

	НМ (10–20–30– 40–50) Новомикс 30 Инсуман Комб (15–25–50)	
--	--	--

Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа

Перед переводом больного СД 2 типа на инсулинотерапию необходимо:

- Обучить пациента методам самоконтроля.
- Предупредить о возможности гипогликемии и методах ее устранения.
- Пересмотреть принципы диетотерапии.

Возможны два варианта перехода к инсулинотерапии при СД 2 типа:

вариант 1 – **комбинированная терапия** – добавление инсулина к ПССП;

вариант 2 – **монотерапия инсулином** с отменой ПССП.

При отсутствии абсолютного дефицита инсулина назначают комбинированную терапию инсулинами средней продолжительности или продленного действия и ПССП. При этом часто достаточно всего одной инъекции инсулина на ночь или утром. Учитывая многокомпонентность патогенеза СД 2 типа, наличие у таких больных инсулинорезистентности и ожирения, инсулинотерапию нередко сочетают с приемом ПССП, таких как препараты сульфонилмочевины, меглитиниды, бигуаниды, ингибиторы α -глюкозидазы, тиазолидиндионы. Наиболее эффективными считаются комбинации инсулина с метформином и инсулина с тиазолидиндионами. Следует учитывать риск задержки жидкости при назначении последней комбинации.

При неэффективности комбинированной терапии инсулином и ПССП больного СД 2 типа переводят на монотерапию инсулином по традиционной или интенсивной схеме (табл. 17, 18).

Таблица 17

Ориентировочные дозы инсулина, применяемые в комбинации с ПССП

Этап	Вид инсулина	Стартовая доза, ед.	Время введения	Коррекция дозы
1	Инсулин средней продолжительности действия	8 – 12	Перед сном	Коррекция дозы инсулина (+2 ... +4 ед.) каждые 2–3 дня до достижения цели – гликемии: натошак < 6,5 ммоль/л; через 2 ч после еды < 9 ммоль/л
2	Инсулин средней продолжительности действия	8 – 12	Перед завтраком и перед сном	

П р и м е ч а н и е. Переход от 1-го этапа к последующим – в случае недостижения цели!

Таблица 18

Ориентировочные дозы инсулина при монотерапии на фоне отмены ПССП

Этап	Вид инсулина	Стартовая доза, ед.	Время введения	Коррекция дозы
1	Смешанный инсулин (30/70, 25/75)	12	Перед завтраком	Коррекция дозы инсулина (+2 ... +4 ед) через каждые 2–3 дня до достижения цели – гликемии: натошак < 6,5 ммоль/л; через 2 ч после еды < 9 ммоль/л
		8	Перед ужином	
2	Инсулин средней продолжительности действия	8–10	Перед завтраком и перед сном	
	Инсулин короткого действия	6	Перед основными приемами пищи	
3	Инсулин длительного действия	10	Перед завтраком или перед ужином	
	Инсулин короткого действия	6	Перед основными приемами пищи	

Техника инъекций инсулина

Необходимо помнить, что на всасывание инсулина из мест инъекции оказывают влияние множественные факторы:

1. Доза введенного инсулина. Чем больше доза, тем медленнее всасывается препарат и тем продолжительнее действует.

2. Место введения инсулина. Быстрее всего инсулин всасывается при введении в область живота, медленнее всего – в бедро.

3. Путь введения. При внутримышечном введении инсулин всасывается быстрее, чем при подкожном, однако длительность действия меньше.

4. Наличие липодистрофий или липом.

5. Местная температура тканей. При ее повышении скорость всасывания значительно возрастает.

6. Мышечная работа или массаж области инъекции также повышают скорость всасывания инсулина.

Инсулин короткого действия должен вводиться за 30 минут до приема пищи (при необходимости – за 40–60 минут). Инсулин ультракороткого действия вводится непосредственно перед приемом пищи, при необходимости – во время или сразу после еды. Инъекции инсулина короткого действия рекомендуется делать в подкожную клетчатку живота, инсулинов средней продолжительности и длительного действия – в плечо или бедро. Инъекции инсулина рекомендуется делать глубоко в подкожную клетчатку через широко сжатую кожу под углом 45 и 90° в том случае, если подкожно-жировой слой толще, чем длина иглы. Рекомендуется ежедневная смена мест введения инсулина в пределах одной области в целях предупреждения развития липодистрофий. Перед введением инсулин должен иметь комнатную температуру. Инсулины продленного действия (суспензии) перед введением следует тщательно перемешать. При подкожном введении большой дозы инсулинов средней продолжительности и длительного действия всасывание инсулина замедляется, в таких случаях рекомендуется сделать две инъекции в два разных места.

Устройства для инъекций инсулина

К ним относятся инсулиновые шприцы по 100 ед., инъекторы инсулина (шприц-ручки), инсулиновые помпы (носимые дозаторы инсулина).

Инсулиновые шприцы

Все дети и подростки, страдающие СД 1 типа, беременные женщины, страдающие диабетом, больные с ослабленным зрением и ам-

путацией нижних конечностей вследствие диабета должны быть обеспечены шприц-ручками. В настоящее время в России используются шприц-ручки, в которые вставляется картридж объемом 3 мл (300 ед. инсулина). К ним относятся шприц-ручки Новопен, Хумапен Люксера, Хумапен Эрго, Оптипен, Оптиклик.

Шприц-ручки – это полуавтоматические дозаторы инсулина. В последние годы они получают все большее распространение наряду с пластиковыми инсулиновыми шприцами. Их устройство напоминает чернильную авторучку, в которой вместо резервуара с чернилами находится картридж с инсулином, а вместо пера – одноразовая инсулиновая игла. Исходно шприц-ручки были разработаны для больных с нарушением зрения, которые не могли самостоятельно набрать инсулин в шприц. В дальнейшем их стали использовать все больные сахарным диабетом, так как они позволяют повысить качество жизни больного: отпадает необходимость носить с собой флакон с инсулином и набирать его шприцем. Особенно это значимо при современных режимах интенсифицированной инсулинотерапии, когда в течение дня больному приходится делать инъекции многократно.

Однако освоить технику инъекций с помощью шприц-ручки несколько сложнее, поэтому больные должны тщательно изучить инструкцию по использованию. Если больной вводит инсулины короткого и продленного действия в индивидуально подобранном соотношении, то он лишен возможности смешать и ввести их вместе (как в шприце): приходится вводить их отдельно двумя «ручками», таким образом увеличивается число инъекций. Перед инъекцией пролонгированного инсулина нужно произвести 10–12 поворотов ручки на 180° для того, чтобы шарик, находящийся в картридже, равномерно перемешал инсулин. Наборным кольцом ставится необходимая доза в окошке корпуса. Введя иглу под кожу так, как было описано выше, следует нажать на кнопку до упора. Через 7–10 с вынуть иглу.

Инсулиновые помпы

Для непрерывного подкожного введения инсулина при невозможности компенсации заболевания с помощью многократных инъекций в течение суток используют инсулиновые помпы (носимые дозаторы инсулина).

Инсулиновые помпы появились в конце 1970-х гг. После накопления опыта и проведения достаточного числа научно-клинических ис-

следований эти приборы заняли свое вполне определенное место в современной инсулинотерапии.

Использование инсулиновой помпы помогает имитировать физиологическую секрецию инсулина. Через установленную в теле канюлю (место инъекции меняется каждые 2–3 дня) инсулин короткого действия подается помпой непрерывно в виде подкожной инфузии (базальная скорость), а перед едой больной вводит различные дополнительные количества инсулина (болюсное введение).

Таким образом, прибор представляет собой систему «открытого» типа. Это значит, что дозировку инсулина больной регулирует сам, изменяя ее в зависимости от результатов самоконтроля гликемии. Последнее и является тем звеном, которое как бы «замыкает цепочку», формируя обратную связь. Одно из главных преимуществ инсулиновых помп – возможность варьирования базальной скорости инфузии инсулина. Современные помпы позволяют устанавливать разную скорость для каждого часа суток. Использование помп позволяет также уменьшить количество инъекций, проявить большую гибкость в отношении времени приема пищи и количества потребляемых углеводов.

Тем не менее многочисленные исследования показали, что значительной разницы в уровне метаболического контроля у больных, использующих дозаторы инсулина, и у тех, кто находится на режиме многократных инъекций, нет. Самым большим недостатком является высокая стоимость помп. Применение помп однозначно оправдано в определенных ситуациях, например во время беременности, у детей с лабильным течением диабета и т.д.

Побочные эффекты и осложнения инсулинотерапии

Гипогликемия. Наиболее частым побочным эффектом инсулинотерапии является гипогликемия и развивается чаще всего при введении слишком большой дозы инсулина или при недостаточном поступлении углеводов с пищей на фоне обычной дозы инсулина, а также при интенсивной физической работе, приеме больших доз алкоголя.

Увеличение массы тела. Нежелательным эффектом инсулинотерапии является прибавка веса примерно на 2–4 кг, что может оказать неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистый риск. Увеличению веса способствуют устранение глюкозурии, увеличение калорийности пищи, повышение аппетита и стимуляция липогенеза под действием инсулина. При соблюдении принципов рационального питания этого побочного эффекта можно избежать.

Аллергические реакции. С широким распространением генно-инженерных человеческих инсулинов их частота значительно сократилась. При развитии аллергических реакций на препараты свиного инсулина их следует заменить препаратами человеческого инсулина. При наличии аллергии на человеческий инсулин (например появление на коже в месте инъекции красных зудящих пятен) используют блокаторы гистаминовых рецепторов, а в тяжелых случаях – глюкокортикостероиды.

Местные реакции. В ответ на введение инсулина реакции проявляются в виде различных вариантов липодистрофии – липоатрофии и липогипертрофии. Липодистрофии являются для некоторых пациентов косметической проблемой; также они влияют на фармакокинетику инсулина, снижая его всасывание. Для предупреждения развития липодистрофии рекомендуется постоянно менять места инъекции в пределах одной области, расстояние между двумя проколами должно составлять не менее 1 см.

Преходящие отеки ног, возникающие в связи с задержкой в организме натрия, часто появляются в течение первых недель инсулинотерапии.

Нарушение зрения после начала инсулинотерапии отмечают многие больные. Это связано с изменением рефракции хрусталика и самостоятельно проходит через 2–3 недели лечения.

Х.8. Принципы выбора сахароснижающей терапии

Все ПССП назначаются при сахарном диабете 2 типа при недостаточности компенсации заболевания на фоне максимального использования диетотерапии и физических нагрузок. При выборе антидиабетических препаратов нужно учитывать:

1) **ожидаемую сахароснижающую эффективность** – основным фактором при выборе класса препаратов или отдельного препарата в начале лечения или при смене терапии является общая степень контроля гликемии. При высокой гликемии (например при $HbA1C > 8,5 \%$) рекомендуются препараты с более выраженным и быстрым сахароснижающим эффектом либо более раннее начало комбинированной терапии; напротив, при уровне гликемии, близком к целевым значениям (например $HbA1C < 7,5 \%$) можно применять препараты с меньшим потенциалом и/или более медленным развитием эффекта;

2) **экстрагликемические эффекты сахароснижающих препаратов,** способность предотвращать отдаленные осложнения; снижение фак-

торов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония или дислипидемия; благоприятные изменения массы тела; влияние на инсулинорезистентность и инсулинсекреторную активность. Одним из основных факторов, определяющих терапевтическую тактику, является наличие или отсутствие у больного СД 2 типа ожирения;

3) профиль безопасности, переносимость терапии – ряд современных исследований показали, что СД 2 типа – это прогрессирующее заболевание с тенденцией к ухудшению гликемии с течением времени. Поэтому добавление медикаментозной терапии – правило без исключений, если преследовать цель постоянного поддержания нормогликемии. Важно понимать, что в конечном итоге большинству больных с СД 2 типа потребуется лечение препаратами инсулина в сочетании с ПССП. Выбор сахароснижающих препаратов необходимо проводить с учетом их эффективности, преимуществ и недостатков (табл. 19).

Таблица 19

Эффективность, преимущества и недостатки различных сахароснижающих препаратов и немедикаментозного лечения

Группа препаратов	Снижение HbA1C при монотерапии, %	Преимущества	Недостатки
Диета и физические нагрузки	1–2	Низкая стоимость, отсутствие побочных эффектов, снижение массы тела	В большинстве случаев неэффективность уже в течение первого года
Инсулины	1,5–2,5	Максимальная эффективность, невысокая стоимость, улучшение липидного профиля	Необходимость частого инъекционного введения, необходимость частого контроля гликемии, риск гипогликемии, увеличение массы тела
Препараты сульфонилмочевины	0,8–2,0	Невысокая стоимость	Риск гипогликемии, увеличение массы тела
Меглитиниды	1–1,5	Малая продолжительность действия	Риск гипогликемии, увеличение массы тела, высокая стоимость, частота

			приема – 3 раза в сутки
Бигуаниды	1,5–2	Невысокая стоимость	Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта
Глитазоны (тиазолидиндионы)	0,5–1,8	Улучшение липидного профиля	Задержка жидкости, увеличение массы тела, высокая стоимость
Ингибиторы α -глюкозидаз	0,5–0,8	Не увеличивают массу тела	Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, высокая стоимость, частота приема – 3 раза в сутки
Аналоги глюкагоноподобного пептида 1 типа	0,5–1	Снижение массы тела	Необходимость инъекционного введения, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, высокая стоимость, недостаточный опыт использования

Окончание табл. 19

Группа препаратов	Снижение HbA1C при монотерапии, %	Преимущества	Недостатки
Ингибиторы дипептидилпептидазы IV	0,5–0,7	Не увеличивают массу тела	Риск респираторных инфекций, высокая стоимость, недостаточный опыт использования
Аналоги амилина	0,5–1	Снижение массы тела	Необходимость частого инъекционного введения, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, высокая стоимость, недостаточный опыт использования

Таким образом, современные подходы к терапии СД 2 типа включают:

- достижение и поддержание нормальных значений гликемии;
- начало лечения с изменения образа жизни и/или приема метформина;
- быстрое добавление лекарственной терапии и переход на другой этап лечения при невозможности добиться или поддержать целевые уровни гликемии;
- раннее начало инсулинотерапии у пациентов с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена.

В 2008 году ADA/EASD был предложен новый алгоритм эффективного лечения больных СД 2 типа в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина (рис. 1).

Целевой уровень HbA1C, определенный на основании практического и ожидаемого снижения частоты развития осложнений, в общем составляет менее 7 %. Для каждого конкретного пациента содержание HbA1C должно быть как можно ближе к нормальному (менее 6 %) без значимых гипогликемических состояний. Верхняя граница нормы у лиц без диабета составляет 6,1 %. В целом уровень HbA1C более 7 % должен служить сигналом к началу или изменению терапии, целью которой должно стать снижение уровня HbA1C до уровня здоровых людей или хотя бы до уровня ниже 7 %. На практике у некоторых пациентов нелегко достичь этой цели, поэтому необходимо взвешивать потенциальный риск и пользу любого интенсивного метода лечения индивидуально для каждого пациента.

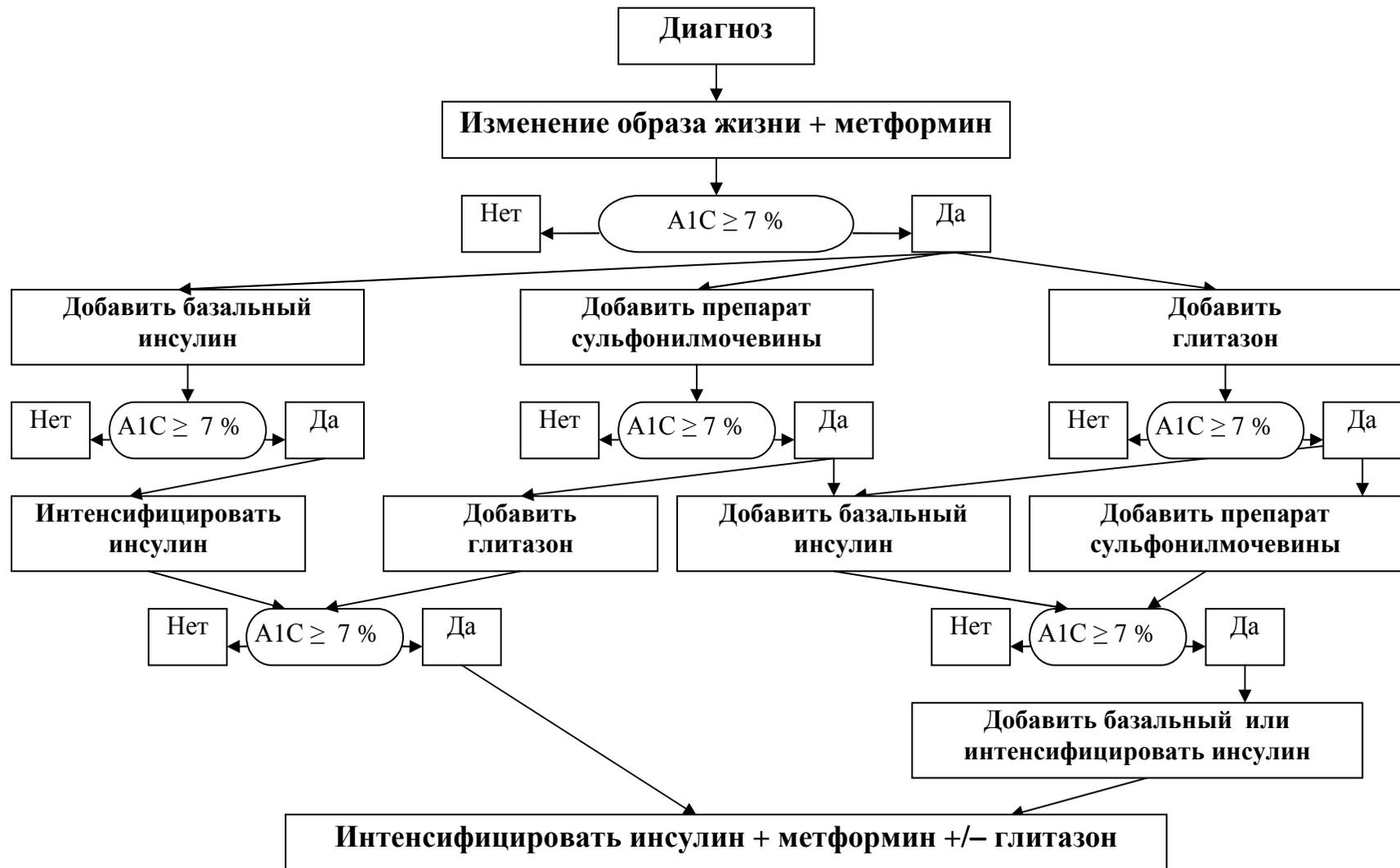


Рис. 1. Согласованный Международный алгоритм по начальной и поддерживающей терапии СД 2 типа (Консенсус ADA/EASD, 2008)

Как правило, монотерапия каким-либо пероральным препаратом проводится при исходном уровне HbA1C до 8,5 %, терапия двумя препаратами – при исходном уровне HbA1C 8,6–9,9 %, а при уровне HbA1C 10 % и более – два препарата плюс базальный инсулин.

В Международном алгоритме по начальной и поддерживающей терапии СД 2 типа (Консенсус ADA/EASD, 2008) представлено пошаговое описание лечебной тактики при СД 2 типа.

Шаг 1: изменения образа жизни и метформин

1. В лечении диабета основная роль отводится пациенту, который должен быть хорошо обучен.

2. Самостоятельный контроль гликемии – важный элемент при добавлении нового препарата или изменении доз, особенно при подборе доз инсулина. В начале лечения измерение гликемии должно проводиться ежедневно натощак и после еды. Гликемия натощак, измеренная несколько раз подряд в течение недели, обычно хорошо коррелирует с уровнем HbA1C.

3. Программы по изменению образа жизни, направленные на снижение веса и повышение физической активности, должны стать первым этапом в лечении впервые выявленного СД 2 типа. Более того, пожизненный контроль гликемии, артериального давления и содержания липидов в крови, стремление к снижению массы тела (или хотя бы ее поддержанию) должны оставаться приоритетными темами в лечении СД 2 типа даже при назначении лекарственных препаратов.

Однако у многих пациентов с СД 2 типа мероприятия по изменению образа жизни не обеспечивают достижения целевых параметров углеводного обмена либо из-за недостаточного снижения веса, его повторного набора, либо из-за прогрессирования заболевания или вследствие сочетания этих и ряда других факторов.

Поэтому рекомендуется начинать терапию метформином наряду с изменением образа жизни сразу после установления диагноза. Доза метформина должна быть постепенно (в течение одного-двух месяцев) увеличена до максимально эффективной и переносимой. Титрация доз метформина проводится по вышеуказанной схеме.

Шаг 2: дополнительная терапия

Если компенсации углеводного обмена не удастся достичь с помощью изменения образа жизни и максимальных доз метформина в течение двух-трех месяцев после начала терапии, следует назначить

дополнительный препарат другой группы. Четкого консенсуса в отношении второго препарата, добавляемого к метформину, пока не существует. Выбор делается между инсулином, препаратом сульфонилмочевины или тиазолидиндионом. Выбор препарата будет определяться уровнем HbA1C. Для пациентов с уровнем HbA1C выше 8,5 % следует предпочесть агент с наибольшей сахароснижающей способностью.

Шаг 3: дальнейшие изменения терапии

Если модификация образа жизни, метформин и второй препарат не привели к достижению целевых параметров углеводного обмена, следующий этап лечения – начало или интенсифицирование инсулинотерапии (наращивание дозы и кратности введения инсулина) (рис. 2). Если уровень HbA1C близок к целевому, т.е. ниже 8,0 %, можно добавить третий пероральный сахароснижающий препарат. Тем не менее такой подход не всегда оказывается эффективным по сравнению с переходом к инсулинотерапии. Инсулинотерапия предпочтительнее с учетом ее эффективности и доступности.

В этот алгоритм не включены прамлинтид, эксенатид, ингибиторы α -глюкозидаз и глиниды в связи с их относительно невысокой сахароснижающей активностью, ограниченными данными клинического использования и/или относительной дороговизной. Однако у некоторых пациентов их можно рассматривать как подходящую альтернативу другим вариантам терапии.

Особые условия / особые группы пациентов. При тяжелом некомпенсированном диабете, с катаболическими явлениями, который диагностируется при повышении уровня глюкозы в плазме натощак более 13,9 ммоль/л или более 16,7 ммоль/л при случайном измерении гликемии, при уровне HbA1C выше 10 %, при наличии кетонурии или полиурии, полидипсии и снижении веса терапией выбора является инсулин в сочетании с изменениями образа жизни. У некоторых пациентов с такими признаками и симптомами может оказаться нераспознанный СД 1 типа; у других СД 2 типа сопровождается выраженным дефицитом инсулина. Доза инсулина подбирается быстро, и часто уровень гликемии быстро возвращается к целевым показателям. После стабилизации состояния пациента возможны назначение ПССП и отмена инсулина.

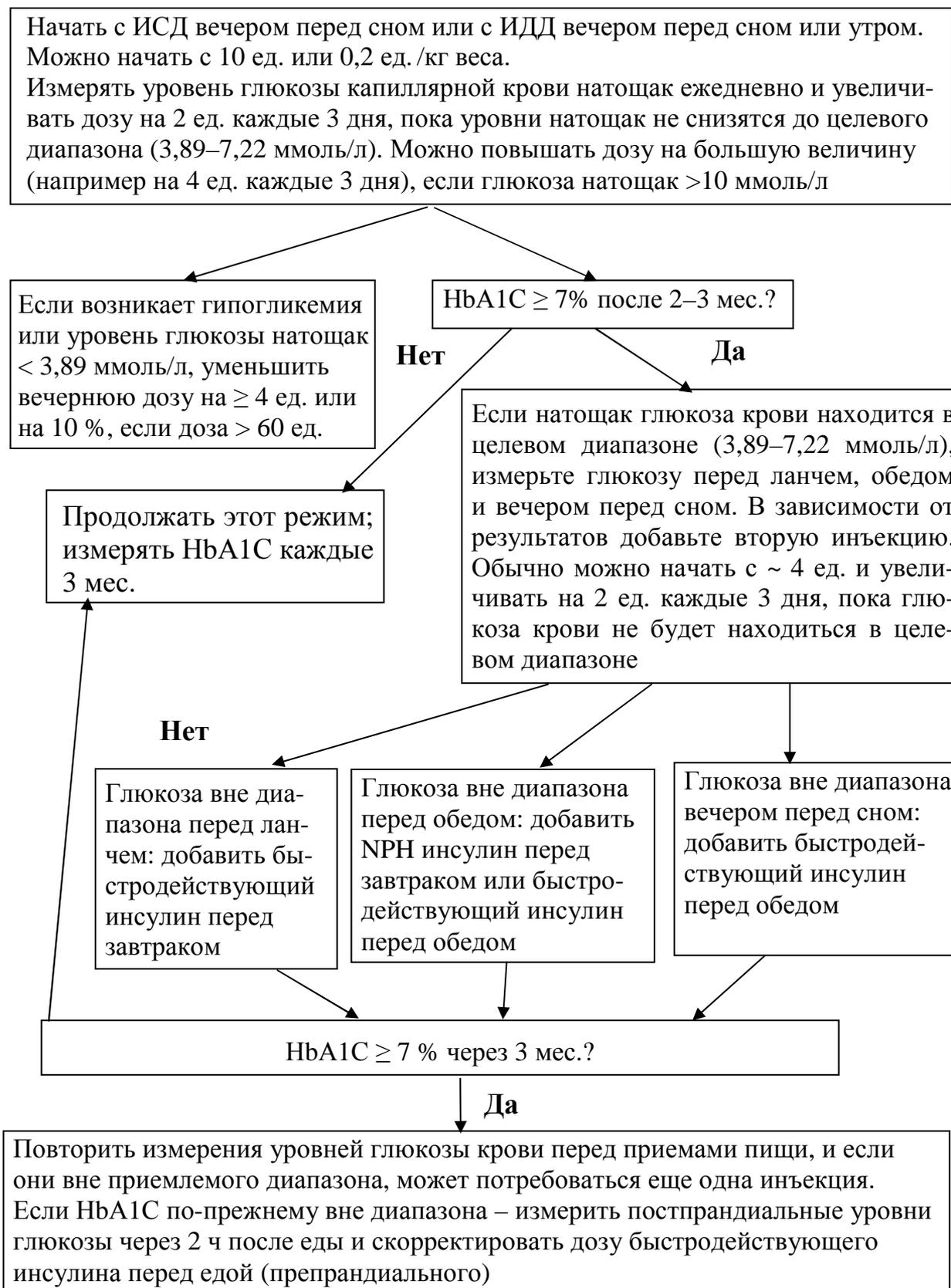


Рис. 2. Начало терапии инсулином и подбор его дозы при СД 2 типа (Консенсус ADA/EASD)

XI. Новые направления в разработке средств контроля и методов лечения сахарного диабета

XI.1. Ингаляционное введение инсулина

Ряду производителей удалось создать формы инсулина в виде мелкодисперсных частиц, вводимых в дыхательные пути с помощью специальных ингаляторов и адсорбируемых в тканях легких. Первый такой препарат (Exubera) разрешен к применению в США в 2006 г. Фармакокинетика ингаляционного инсулина близка к быстродействующим аналогам инсулина (начало действия – через 10–20 мин, пик – через 2 ч). Применяется перед основными приемами пищи в комбинации с инсулином продленного действия или с метформином, тиазолидиндионом (возможно у части больных с СД 2 типа).

Преимуществами ингаляционной формы введения инсулина являются: решение проблемы страха инъекций и хорошая фармакокинетика, близкая к фармакокинетике короткодействующих аналогов инсулина.

Недостатки: невозможность применения у курящих пациентов; качество компенсации зависит от правильности коррекции дозы пациентом, как при обычной инсулинотерапии; ряд форм ингаляционного инсулина не позволяют гибко корректировать дозу; кашель – частый побочный эффект; при заболеваниях дыхательных путей возникают проблемы с вдыханием препарата и возможно снижение его абсорбции.

XI.2. Новые средства мониторинга гликемии

Прибор Continuous Glucose Monitoring System, CGMS – доступен в России с 2004 г. Крепится на поясе и с помощью вводимого подкожно сенсора в течение 1–3 суток мониторирует содержание глюкозы в интерстициальной жидкости подкожной клетчатки, которое коррелирует с гликемией. Определение уровня глюкозы происходит каждые 5 минут, всего 288 раз в течение суток. Место прибора в лечении диабета должно быть уточнено (в частности, существуют некоторые проблемы с точностью и достоверностью получаемых данных), но наиболее актуально его применение для выявления скрытых гипогликемий как причины гипергликемии. Разрабатываются подобные устройства («сигнал тревоги») для постоянного ношения больными с нераспознаваемыми гипогликемиями.

Браслет Glucowatch (США) – система чрескожного мониторинга гликемии. Прибор создает условия для «пропотевания» межклеточной жидкости через кожу и проводит химический анализ содержания в ней глюкозы. Достоверность данных гликемии, полученных этим прибором, требует дальнейшего изучения. В настоящее время прибор используется в качестве дополнения к обычному самоконтролю гликемии.

В числе возможных путей излечения диабета в будущем можно назвать следующие:

1. Трансплантация поджелудочной железы, или β -клеток. Трансплантация поджелудочной железы успешна лишь при условии постоянного приема иммуносупрессантов, препятствующих реакции отторжения. Определенный риск и побочные эффекты связаны как с применением иммуносупрессантов, так и с самой операцией. Поэтому по сравнению с общепринятым лечением СД 1 типа трансплантация не увеличивает продолжительность жизни, но повышает ее качество, сводит к нулю вероятность гипогликемий. Она считается оправданной у пациентов с сахарным диабетом, которым уже проведена пересадка почки при диабетической нефропатии. Трансплантация β -клеток технически проще и безопаснее, чем пересадка всей железы. В последние годы сформулированы требования к пересаживаемым β -клеткам (только человеческие; достаточная масса клеток – из 2–3 поджелудочных желез; строгая проверка жизнеспособности пересаживаемого материала) и появились новые иммуносупрессанты (сиролимус, такролимус). Благодаря этому 5-летняя выживаемость β -клеток (нормальный HbA1C без инсулинотерапии) значительно повысилась. В результате ADA расширила рекомендуемые показания: помимо пациентов с трансплантацией почки, операция может быть показана: 1 – при частых и тяжелых острых осложнениях СД (диабетический кетоацидоз, тяжелые гипогликемии), «стойкой неспособности обычного лечения предотвращать их» и 2 – при клинических и эмоциональных проблемах с введением инсулина, которые настолько выражены, что инвалидизируют больного.

2. Искусственная β -клетка. Разрабатываемое устройство напоминает инсулиновую помпу, но, в отличие от последней, имеет систему обратной связи. Это миниатюрный портативный прибор, снабженный подкожным (или внутривенным) сенсором глюкозы и процессором, который регулирует подачу инсулина в зависимости от гликемии. Для внедрения устройства в повседневную практику необходимо решение ряда технических проблем.

XII. Санаторно-курортное лечение сахарного диабета

Санаторно-курортное лечение не является специфическим методом терапии сахарного диабета. Однако наряду с основными методами оно способствует улучшению общего состояния больных и повышению или восстановлению их трудоспособности.

В комплексе лечебно-оздоровительных и профилактических мероприятий при диабете санаторно-курортное лечение имеет существенное значение. Не влияя непосредственно на этиологические механизмы диабета, разнообразные физические факторы (бальнеологические, климатические, лечебные грязи, лечебная физкультура и др.) стимулируют защитно-адаптационные силы организма, повышают функциональную эффективность нейрогуморальных систем, способствуя оптимизации методов лечения.

Санаторно-курортное лечение показано больным сахарным диабетом любой степени тяжести в состоянии компенсации, особенно при сопутствующих заболеваниях других органов и систем. Больным с тяжелой формой сахарного диабета при устойчивой компенсации заболевания рекомендуется пребывание только в специализированных санаториях.

Противопоказания к санаторно-курортному лечению: некомпенсированный сахарный диабет (тяжелые гипогликемические состояния, склонность к кетоацидозу), выраженная диабетическая нефро- и ретинопатия и т.д., сочетание сахарного диабета с другими заболеваниями, при которых противопоказано санаторно-курортное лечение.

Лечение больных СД проводится на курортах Пятигорска, Трускавца, Боржоми. Эти курорты пригодны для лечения больных с пре-диабетом, а также с легкой и средней формами СД. Лечение больных диабетом всех степеней тяжести проводится в специализированных санаториях (Ессентуки), а также в санаториях Миргорода (Полтавская область), Березовских минеральных вод (Харьковская область).

Наряду с основными методами терапии при санаторно-курортном лечении больных СД используются следующие факторы: минеральные воды (прием внутрь, ванны), грязелечение, климатолечение, ЛФК, массаж и физиотерапия. Важным принципом санаторно-курортного лечения является комплексность, которая предусматривает не только использование разных естественных лечебных факторов в сочетании с диетотерапией и физиотерапевтическими методами, но и терапию, на-

правленную на нормализацию массы тела, коррекцию разных проявлений диабетических ангионейропатий и сопутствующих заболеваний.

Применение минеральных вод является одним из распространенных методов комплексного курортного лечения при диабете. Минеральные воды способствуют улучшению функции печени, снижению гипергликемии и глюкозурии. Это обусловлено торможением глюконеогенеза, ослаблением процессов гликогенолиза и повышением утилизации глюкозы в тканях. Микроэлементы, содержащиеся в минеральных водах (цинк, медь, сера), способствуют синтезу инсулина. Щелочные и в меньшей степени сульфатные воды оказывают антикетогенное действие. Улучшение гликогенной функции печени обусловлено влиянием бикарбонатов, фосфатов, уголекислоты, натрия хлорида, ионов магния и серы. Минеральные воды принимают в умеренных дозах, курс лечения продолжается 3–4 недели.

Для определения индивидуальной переносимости лечение начинают с небольших разовых доз (50–100 мл), а затем доводят до оптимальных (200–300 мл на прием, 600–900 мл/сут).

При сочетании сахарного диабета с ожирением, гипертонической болезнью и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы минеральные воды назначают не более 200 мл на прием и не более 600 мл/сут. Курс лечения минеральными водами продолжается 3–4 недели. Повторные курсы лечения обычно проводят через 1–2–3 месяца. Положительно действуют на углеводный обмен минеральные ванны с газом или без газа.

Наиболее выраженное влияние на углеводный обмен оказывают газовые ванны (углекислые, сероводородные). Это обусловлено резорбцией газа через кожу, что ведет к выраженным изменениям в обменных процессах. Есть данные, что сероводородные и в меньшей степени углекислые ванны содействуют также синтезу инсулина, что связывают с повышением активности β -клеток. Курс лечения составляет 8–15 ванн.

Грязелечение (Ессентуки, Боржоми, Пятигорск, Миргород) применяется только при осложнениях и сопутствующих заболеваниях (воспалительные и обменные поражения опорно-двигательного аппарата, органов пищеварения, периферической нервной системы). Грязелечение стимулирует обменные процессы в организме, что повышает гликемию. Для уменьшения возможного отрицательного действия лечебной грязи на течение сахарного диабета ее назначают в сочетании с бальнеологическими факторами (газовые минеральные воды).

XIII. Осложнения сахарного диабета

Все осложнения сахарного диабета разделяют на поздние (хронические) и острые. К острым, угрожающим жизни осложнениям относятся:

- кетоацидоз, кетоацидотическая кома;
- лактацидоз, лактацидотическая кома;
- гиперосмолярная кома;
- гипогликемия, гипогликемическая кома.

В настоящее время основную проблему диабетологии как медицинскую, так и социальную, составляют поздние осложнения СД. К поздним (хроническим) осложнениям СД относят диабетические ангиопатии, диабетическую нейропатию, синдром диабетической стопы. В развитии поздних осложнений ведущую роль играют компенсация углеводного обмена и генетическая предрасположенность.

XIII.1. Классификация диабетической ангиопатии

Диабетическая ангиопатия – это генерализованное поражение сосудов при сахарном диабете, распространяющееся как на мелкие сосуды (микроангиопатия), так и на артерии крупного и среднего калибра (макроангиопатия).

Классификация ангиопатий при сахарном диабете:

I. Диабетические макроангиопатии:

- атеросклероз коронарных артерий (ИБС);
- цереброваскулярные заболевания (острое нарушение мозгового кровообращения, хроническое нарушение мозгового кровообращения);
- атеросклероз периферических артерий, в том числе нижних конечностей.

II. Диабетические микроангиопатии:

- диабетическая ретинопатия;
- диабетическая нефропатия.

XIII.2. Основные механизмы развития диабетической микроангиопатии

Механизмы развития диабетической микроангиопатии в полной мере не изучены. Среди наиболее важных патогенетических процессов, лежащих в основе развития диабетической микроангиопатии и

приводящих к утолщению базальной мембраны сосудов, называют следующие:

- 1) гликозилирование белков;
- 2) повышение проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы;
- 3) оксидативный стресс;
- 4) гипоксию и дисфункцию эндотелия;
- 5) отложение в базальной мембране сосудов иммунных комплексов.

XIII.3. Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия – микрососудистые нарушения и изменения сетчатки, в терминальной стадии приводящие к полной потере зрения.

Диабетическую ретинопатию диагностируют у 85 % больных СД 1 типа с 20-летним сроком болезни. При СД 2 типа ретинопатию имеют 20 % пациентов уже в момент постановки диагноза диабета. Диабетическая ретинопатия является одной из основных причин слепоты среди населения развитых стран мира. Опасность этого осложнения в том, что диабетическое поражение сосудов сетчатки долгое время остается незамеченным. Больные не отмечают снижения зрения на ранних стадиях диабетической ретинопатии. И только на более выраженных стадиях, когда изменения распространяются на область макулы или происходят обширные кровоизлияния, у больных появляются жалобы на мелькание перед глазами мушек, пятен, ощущение тумана, нечеткости предметов, прогрессирующее снижение остроты зрения. Своевременное выявление и проведение лечения на ранних стадиях дает возможность остановить прогрессирование сосудистых изменений оболочек глаза.

Стадии диабетической ретинопатии

В настоящее время в большинстве стран используется классификация диабетической ретинопатии, предложенная E. Kohner и M. Porta. Согласно этой классификации выделяют следующие стадии диабетической ретинопатии:

1-я стадия – непролиферативная ретинопатия – наличие в сетчатке микроаневризм, точечных кровоизлияний, очагов твердых экссудатов, отека сетчатки, макулопатии (экссудативной, ишемической, отечной). Зрение, как правило, не нарушено.

2-я стадия – препролиферативная ретинопатия. Для этой стадии характерны венозные аномалии (четкообразность, извитость, петли, удвоение), интравитреальные сосудистые аномалии (ИРМА), массивные «ватные» экссудаты, возникающие в ишемизированных зонах, множественные обширные ретинальные геморрагии;

3-я стадия – пролиферативная ретинопатия – характеризуется появлением новых сосудов в области диска зрительных нервов и в других отделах сетчатки (неоваскуляризация). Новообразованные сосуды являются тонкими и хрупкими, поэтому служат источником новых обширных кровоизлияний. Повторные кровоизлияния в стекловидное тело приводят к развитию витреоретинальных тяжелей и тракционной отслойки сетчатки. Массивные кровоизлияния преретинальные и в стекловидное тело ведут к периретинальному фиброзу, тракционной или геморрагической отслойке сетчатки с потерей зрения. Вследствие роста новообразованных сосудов в радужной оболочке (рубеоз) возникает угроза развития вторичной рубцовой глаукомы.

Диагностика диабетической ретинопатии

Важно помнить, что даже выраженные диабетические изменения со стороны глазного дна асимптоматичны: острота зрения остается хорошей. Больной не подозревает о них, если не проходит регулярного обследования у офтальмолога, или до тех пор, пока не происходит необратимого ухудшения зрения. Диагностика диабетической ретинопатии базируется на основных офтальмологических методах обследования.

Обязательные методы исследований для диагностики диабетической ретинопатии:

- 1) определение остроты зрения (визометрия);
- 2) офтальмоскопия с расширением зрачка (патологические изменения сетчатки начинаются с ее периферических отделов). С помощью офтальмоскопа исследуется состояние сетчатки последовательно от центра до периферии по всем меридианам, тщательно осматриваются диск зрительного нерва, макулярная область, разветвления крупных сосудов;
- 3) измерение внутриглазного давления (тонометрия);
- 4) биомикроскопия переднего отрезка глаза;
- 5) измерение полей зрения (периметрия).

Дополнительные методы:

1) фотографирование глазного дна, которое дает возможность получить документальную информацию о состоянии глазного дна и проводить архивацию полученных данных;

2) УЗИ глазного яблока при значительном помутнении хрусталика и стекловидного тела;

3) флуоресцентная ангиография сосудов сетчатки, которая позволяет объективно регистрировать циркуляцию флюоресцина в ретинальных и хореоретинальных сосудистых системах, что важно для диагностики функциональных и органических изменений в структурах глазного дна. Флуоресцентная ангиография помогает выявить «протекающие» капилляры.

Лечение диабетической ретинопатии

Лечение диабетической ретинопатии включает в себя:

- компенсацию сахарного диабета;
- контроль артериальной гипертензии;
- контроль гиперлипидемии;
- отказ от курения;
- своевременное выявление поражений сетчатки;
- проведение лазерной фотокоагуляции, витрэктомии.

Лазерная коагуляция сетчатки – наиболее эффективный метод лечения диабетической ретинопатии и предупреждения слепоты. Квалифицированно проведенная лазерная коагуляция сетчатки позволяет сохранить зрение на поздних стадиях диабетической ретинопатии у 60 % больных в течение 10–12 лет. Срок повышается, если начать лечение на более ранних стадиях.

Лазерное воздействие направлено на прекращение функционирования неполноценных новообразованных сосудов, которые представляют основную угрозу развития инвалидизирующих изменений глаза: гемофтальма, тракционной отслойки сетчатки, рубеоза радужной оболочки и вторичной глаукомы. Используют три основных метода проведения лазерной фотокоагуляции:

1. Фокальная лазерная фотокоагуляция, которая заключается в нанесении коагулятов в местах просвечивания флюоресцина при проведении ангиографии, на участках локализации микроаневризм, мелких кровоизлияний, экссудатов.

2. Барьерная лазерная фотокоагуляция, которая заключается в нанесении мелких коагулятов парамакулярно в несколько рядов. Этот метод применяется при непролиферативной диабетической ретинопатии в сочетании с отеком макулярной области.

3. Панретинальная лазерная фотокоагуляция, которая заключается в нанесении коагулятов практически по всей площади сетчатки, исключая макулярную область. Данный метод применяется в основном при препролиферативной диабетической ретинопатии, характеризующейся наличием обширных участков ишемии сетчатки с тенденцией к дальнейшему прогрессированию.

Перед проведением лазерной фотокоагуляции больной должен быть информирован о том, что лечение направлено на предотвращение дальнейшего снижения остроты зрения, а не на восстановление нормальной остроты зрения.

В далеко зашедших случаях пролиферативной диабетической ретинопатии показано хирургическое лечение – витрэктомия с удалением задней пограничной мембраны.

Применение ангиопротекторов (винпоцетин, трентал, кавинтон, этамзилат и др.) при диабетической ретинопатии не только малоэффективно, но и опасно из-за возникающих осложнений и поэтому не рекомендуется.

ХIII.4. Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия – это специфическое поражение почек при сахарном диабете, сопровождающееся формированием узелкового и диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием хронической почечной недостаточности.

Диабетическая нефропатия – самая распространенная причина развития ХПН в странах Европы. Распространенность диабетической нефропатии зависит от длительности заболевания. При с СД 1 типа через 20 лет течения заболевания диабетическая нефропатия наблюдается в 30 % случаев. При СД 2 типа распространенность ДН изучена плохо, так как время дебюта заболевания у этих больных четко неизвестно. Кроме того, специфическое диабетическое поражение почек накладывается на исходно имеющиеся почечные заболевания, а также на структурные и возрастные изменения почек. В связи с этим уже при постановке диагноза СД 2 типа у 30 % больных обнаруживают МАУ, 7–10 % – протеинурию, у 1 % – ХПН. В таких случаях выделение ис-

тинной диабетической нефропатии из комплекса инволютивных почечных изменений затруднено, что не позволяет объективно оценить особенности течения специфического патологического процесса в почках, установить частоту развития и структуру почечной недостаточности у больных с СД 2 типа.

Морфологической основой диабетической нефропатии является нефроангиосклероз почечных клубочков. Вследствие этого почки теряют свою функциональную способность очищать кровь от токсических продуктов метаболизма (креатинина, мочевины и др.), что влечет за собой развитие хронической почечной недостаточности и гибель больного от уремической интоксикации. Опасность диабетической нефропатии состоит в том, что, развиваясь достаточно медленно и постепенно, диабетическое поражение почек долгое время остается незамеченным, поскольку клинически не вызывает у больного ощущения дискомфорта. Поэтому основная задача врача-терапевта, эндокринолога или нефролога заключается в своевременной диагностике диабетической нефропатии и проведении адекватной патогенетической терапии этого осложнения. Наиболее ранним признаком развития диабетической нефропатии является микроальбуминурия.

XIII.4.1. Механизмы патогенеза

Диабетическая нефропатия развивается в результате комплексного воздействия метаболических и гемодинамических факторов на почечную микроциркуляцию.

Гипергликемия – основной инициирующий метаболический фактор, реализующийся через следующие механизмы:

1) неферментативное гликозилирование белков базальных мембран почечных клубочков, нарушающее их структуру и функцию;

2) активация образования свободных радикалов, обладающих цитотоксическим действием;

3) нарушенный синтез важнейшего структурного гликозаминогликана мембраны почечного клубочка – гепарансульфата. Гепарансульфат в числе прочего обеспечивает важнейшую функцию базальной мембраны – зарядоселективность. Гепарансульфат способствует созданию отрицательного заряда базальной мембраны, вследствие этого одноименно заряженные частицы альбумина плазмы «отталкиваются» от поверхности базальной мембраны. Нарушение функции зарядоселективности ведет к появлению МАУ.

Гиперлипидемия – другой мощный метаболический нефротоксический фактор. Согласно современным представлениям процесс развития нефросклероза в условиях гиперлипидемии аналогичен механизму формирования атеросклероза сосудов. Это явление обусловлено структурным сходством мезангиальных клеток почек и гладкомышечных клеток артерий, наличием богатого рецепторного аппарата ЛПНП в том и другом случае.

Внутриклубочковая гипертензия – ведущий гемодинамический фактор, запускающий и поддерживающий диабетическую нефропатию. Известно, что гипергликемия сопровождается гиперфльтрацией в почках. Проявлением внутриклубочковой гипертензии на ранних стадиях служит гиперфльтрация: СКФ более 140–150 мл/мин. Причиной внутриклубочковой гипертензии является дисбаланс в регуляции тонуса приносящей и выносящей артериолы клубочка, связанный с высокой активностью почечной ренин-ангиотензиновой системы. Внутриклубочковая гипертензия приводит к повышению проницаемости базальных мембран капилляров клубочка.

Присоединяющаяся **системная артериальная гипертензия** становится мощным фактором прогрессирования диабетической нефропатии, превосходя по своей значимости метаболические факторы. Системная артериальная гипертензия во много раз усугубляет гемодинамический пресс в почечных клубочках.

XIII.4.2. Классификация нефропатии

При формулировке диагноза диабетической нефропатии в России используется классификация диабетической нефропатии, утвержденная МЗ РФ в 2000 г.:

1. Стадия микроальбуминурии.
2. Стадия протеинурии с сохранной азотвыделительной функцией почек.
3. Стадия хронической почечной недостаточности.

В то же время, учитывая принятие новой классификации хронической болезни почек (ХБП), предложенной Национальным почечным фондом США в 2002 г., в настоящее время требуется коррекция формулировки диагноза с указанием стадии ХБП, поскольку к стадиям «микроальбуминурии» и «протеинурии» могут относиться пациенты с различным уровнем СКФ (табл. 20).

Стадии ХБП у больных сахарным диабетом

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Больные сахарным диабетом	
	С лабораторными признаками поражения почек	Без признаков поражения почек
≥ 90	1	Норма
89–60	2	Норма
59–30	3	3
29–15	4	4
< 15 или диализ	5	5

ХIII.4.3. Клиническая характеристика стадий нефропатии

Стадия микроальбуминурии. В настоящее время во всем мире принято диагностировать диабетическую нефропатию на стадии микроальбуминурии (МАУ). Стадия МАУ – полностью обратимая стадия диабетической нефропатии при своевременно назначенной терапии. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика этой стадии диабетической нефропатии представлена в табл. 21.

Таблица 21

Клинико-морфологическая характеристика диабетической нефропатии на стадии МАУ

Клинико-лабораторные данные	Специальные методы обследования	Структура почечной ткани
АД нормальное или умеренно повышенное Общий анализ мочи в норме Ретинопатия у 20–50 % больных Периферическая полинейропатия у 30–50 % больных Анемия у 20 % больных	↑ СКФ ↑ Почечный кровоток Гипертрофия почек Микроальбуминурия	Гипертрофия клубочков и канальцев Утолщение базальной мембраны клубочков Увеличение мезангиального матрикса > 20 % от объема клубочка

Стадия МАУ при СД 1 типа появляется обычно через 3–5 лет от начала заболевания, при СД 2 типа может быть выявлена при первом обращении к врачу. Стадия МАУ характеризуется высокой СКФ, нормальным или немного повышенным АД, отсутствием белка в общеклинических рутинных анализах мочи, но появлением МАУ, определяемым специальными методами обследования. Под этим термином

подразумевают экскрецию альбумина с мочой, превышающую допустимые нормальные значения, но не достигающую степени протеинурии. В норме с мочой выделяется не более 30 мг альбумина в сутки, что эквивалентно концентрации альбумина менее 20 мг/л в разовом анализе мочи. Диапазон микроальбуминурии составляет от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин. Появление у больного сахарным диабетом постоянной микроальбуминурии свидетельствует о скором развитии (в течение ближайших 5–7 лет) выраженной стадии диабетической нефропатии.

Длительное время диабетическая нефропатия, включая стадию микроальбуминурии, протекает бессимптомно и клинически ничем себя не проявляет. В то же время только этот бессимптомный этап может быть обратимым. Диагностика и лечение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии позволяют полностью остановить прогрессирование патологии почек у больных СД.

Стадия протеинурии. При появлении протеинурии экскреция альбумина превышает 300 мг/сут или 200 мкг/мин.

Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика диабетической нефропатии на стадии протеинурии представлена в табл. 22.

Таблица 22

Клинико-морфологическая характеристика диабетической нефропатии на стадии протеинурии

Клинико-лабораторные данные	Специальные методы обследования	Структура почечной ткани
Протеинурия – 100 % больных Повышение АД у 80–90 % больных Ретинопатия у 100 % больных Периферическая полинейропатия у 100 % больных Автономная нейропатия Гиперлипидемия у 60–80 % больных ИБС у 50–70 % больных Анемия у 30–40 % больных	СКФ – норма или ↓ Почечный кровоток – норма или ↓ Размер почек в норме Альбуминурия > 300 мг/сутки (200 мкг/мин) Креатинин, мочевины, калий крови в норме	Утолщение базальной мембраны клубочков Увеличение мезангиального матрикса > 40 % от объема клубочка Склероз 25–50 % клубочков Артериологлияноз Тубулоинтерстициальный фиброз

Протеинурия обычно выявляется через 15–20 лет от начала сахарного диабета. Появление протеинурии свидетельствует о том, что уже около 50 % клубочков склерозировано и процесс в почках носит необратимый характер. Протеинурия, характерная для диабетической нефропатии, наблюдается, как правило, при неизменном осадке мочи.

С момента появления протеинурии, а иногда и раньше, отмечается прогрессирующее повышение артериального давления.

У 10–30 % больных развивается нефротический синдром, признаками которого являются массивная протеинурия более 3,5 г/сут, гипопроteinемия, гипоальбуминемия менее 20 г/л, гиперлипидемия (холестерин сыворотки выше 6,5 ммоль/л), генерализованная отечность (периферические, полостные отеки вплоть до степени анасарки), гиперкоагуляция.

С момента появления протеинурии при сахарном диабете скорость клубочковой фильтрации начинает снижаться с математически рассчитанной величиной, составляющей около 1 мл/мин в месяц (примерно 10–12 мл/мин за год), что приводит к развитию терминальной почечной недостаточности уже через 7–10 лет с момента выявления стойкой протеинурии. Эффективной остается только симптоматическая терапия.

Стадия хронической почечной недостаточности. Неуклонное снижение фильтрационной функции почек служит причиной накопления в крови токсических азотистых шлаков. Важно помнить, что даже при нормальных значениях уровня креатинина крови СКФ может быть сниженной и соответствовать 3-й стадии ХБП.

Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика хронической почечной недостаточности при СД представлена в табл. 23.

Стадия ХПН диабетической нефропатии характеризуется нарастанием АД, развитием отечного синдрома, резким прогрессированием других осложнений диабета; присоединением специфических симптомов ХПН, таких как уремическая интоксикация (слабость, сонливость, быстрая утомляемость, тошнота, рвота); почечная анемия, почечная остеодистрофия.

**Клинико-морфологическая характеристика диабетической нефропатии
на стадии хронической почечной недостаточности**

Клинико-лабораторные данные	Специальные методы обследования	Структура почечной ткани
Протеинурия – 100 % больных Повышение АД у 90–100 % больных Почечная анемия у 80–90 % больных Ренальная остеодистрофия Ретинопатия у 100 % больных Потеря зрения у 30–40 % больных Периферическая и автономная полинейропатия у 100 % больных Дислипидемия у 80–100 % больных ИБС у 80–100 % больных	↓ СКФ ↓ Почечный кровоток Размер почек в норме или ↓ Альбуминурия > 300 мг/сут (200 мкг/мин) ↑ Креатинин, мочевины крови Гиперкалиемия Гиперфосфатемия Гипокальциемия	Склероз > 70 % клубочков Артериологиперплазия Тубулоинтерстициальный фиброз

Стойкая протеинурия при отсутствии необходимого лечения в течение 5–7 лет приводит к развитию уремии у 80 % больных СД 1 типа. У больных СД 2 типа протеинурическая стадия диабетической нефропатии менее агрессивна, и ХПН диагностируют значительно реже. Однако численное преобладание этих пациентов приводит к тому, что в лечении гемодиализом нуждается примерно равное количество больных СД 1 и 2 типов.

XIII.4.4. Диагностика нефропатии

Минимум необходимых исследований для диагностики диабетической нефропатии включает:

1. Исследование протеинурии (в общеклиническом анализе и в суточной моче).

2. При отрицательном результате (отсутствие протеинурии) исследование общего/суточного анализа мочи на МАУ. При положительном результате повторный тест на наличие МАУ проводят 3 раза в течение 2–3 месяцев. Диагноз подтверждается в случае двух положительных результатов из трех.

Исследование проводится у больных СД 1 типа через 5 лет после дебюта заболевания 1 раз в год, у больных СД 2 типа сразу после установления диагноза 1 раз в 6 месяцев.

МАУ диагностируют также и по соотношению альбумин/креатинин в утренней моче, что исключает погрешности суточного сбора мочи (табл. 24). Следует помнить о сопутствующих заболеваниях и состояниях, которые могут приводить к ложноположительному результату исследования МАУ:

- декомпенсация углеводного обмена;
- высокобелковая диета;
- тяжелые физические нагрузки;
- инфекция мочевых путей;
- сердечная недостаточность;
- лихорадка;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- беременность.

Таблица 24

Диагностические показатели альбуминурии

Показатель	Альбуминурия		Концентрация альбумина в моче, мг/л	Соотношение альбумин / креатинин мочи, мг/ммоль
	В утренней порции, мкг/мин	За сутки, мг		
Нормоальбуминурия	< 20	< 30	< 20	< 2,5 (мужчины) < 3,5 (женщины)
Микроальбуминурия	20–199	30–299	20–199	2,5–25 (мужчины) 3,5–25 (женщины)
Протеинурия	≥ 200	≥ 300	≥ 200	> 25

П р и м е ч а н и е. Соотношение альбумин / креатинин мочи – наиболее достоверный показатель.

3. Исследование креатинина и мочевины сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (проба Реберга или расчетный метод).

Определение скорости клубочковой фильтрации. Существует несколько способов. Рассмотрим их.

1. Проба Реберга – Тареева (по клиренсу эндогенного креатинина за сутки, норма 80–120 мл/мин).

2. Расчетный метод по формуле Кокрофта – Голта.

Для мужчин (норма 100–150 мл/мин):

$$\text{СКФ} = \frac{1,23 \cdot [(140 - \text{возраст (годы)}) \cdot \text{масса тела (кг)}]}{\text{креатин крови (мкмоль/л)}}.$$

Для женщин (норма 85–130 мл/мин):

$$\text{СКФ} = \frac{1,05 \cdot [(140 - \text{возраст (годы)}) \cdot \text{масса тела (кг)}]}{\text{креатин крови (мкмоль/л)}}.$$

3. Расчетный метод по формуле MDRD (табл. 25):

$$\text{СКФ} = 186 \times (\text{креатинин сыворотки})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (для женщин)} \times 1,210 \text{ (для представителей негроидной расы)}.$$

Таблица 25

Характеристика уровня СКФ (по DOQI, 2002)

Уровень	СКФ, мл/мин
Нормальный или повышенный	≥ 90
Незначительно сниженный	60–89
Умеренно сниженный	30–59
Значительно сниженный	15–29
Терминальный	< 15 или диализ

XIII.4.5. Лечение

Принципы терапии диабетической нефропатии определяются ее стадией. Своевременная диагностика диабетической нефропатии – основа эффективного лечения.

Компенсация сахарного диабета. При СД 1 типа – инсулинотерапия, при СД 2 типа – перевод на разрешенный к применению сахароснижающий препарат/инсулинотерапия.

Наиболее значимый патогенетический фактор структурных и функциональных изменений почек, ведущий к развитию и прогрессированию диабетической нефропатии – гипергликемия. По результатам исследований известно, что хороший контроль гликемии снижает риск и замедляет развитие диабетической нефропатии.

На ранних стадиях диабетической нефропатии при СД 2 типа возможно продолжение лечения ПССП, а на поздних предпочтительнее перевести на инсулинотерапию. У больных с диабетической нефропатией на стадии протеинурии и начальной стадией хронической почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови до 250 мкмоль/л) разрешены к применению гликвидон, гликлазид, репаглинид, глимепирид, акарбоза, эксенатид (табл. 26). В случае неудовлетворительной компенсации показана комбинированная терапия с препаратами пролонгированного инсулина или перевод на инсулинотерапию.

Таблица 26

**Медикаментозная терапия на разных стадиях
диабетической нефропатии**

Стадия	Препараты выбора	Другие мероприятия
Стадия микроальбуминурии	Ингибиторы АПФ или БРА 2 (при непереносимости одну группу препаратов заменяют другой)	Коррекция дислипидемии
Стадия протеинурии	Ингибиторы АПФ или БРА 2 (при непереносимости одну группу препаратов заменяют другой)	Коррекция дислипидемии
Стадия ХПН (консервативная)	При СД 1 типа-Ингибиторы АПФ (при креатинине > > 300 мкмоль/л – с осторожностью) При СД 2 типа – БРА2 Коррекция АГ – комбинированная терапия (ИАПФ + петлевой диуретик+ антагонист кальция + селективный бета-блокатор + препарат центрального действия)	Коррекция дислипидемии Лечение почечной анемии (препараты эритропоэтина + препараты железа) Коррекция гиперкалиемии Коррекция фосфорно-кальциевого обмена Энтеросорбция
Стадия ХПН (терминальная)		Гемодиализ, перитонеальный диализ (показания для проведения диализа при СД – СКФ менее 15 мл/мин, креатинин крови более 600 мкмоль/л), трансплантация почки

Диета с ограничением белка. На стадии МАУ – до 1 г/кг/сут, на стадии протеинурии 0,8 г/кг/сут, на стадии консервативной ХПН 0,6–0,8 г/кг/сут.

Ингибиторы АПФ или БРА2. Уникальные нефропротекторные свойства ИАПФ, связанные с их способностью устранять внутриклубочковую гипертензию, позволяют их назначать уже на стадии МАУ даже при нормальном уровне АД.

Коррекция системной АГ – мощного фактора патогенеза диабетической нефропатии. С этой целью используют весь спектр медикаментозных и немедикаментозных средств.

Коррекция липидного обмена.

Гликозаминогликаны (Сулодексид). Применение сулодексида относится к патогенетической терапии диабетической нефропатии. Сулодексид содержит гликозаминогликаны, состоит из гепариноподобной фракции и дерматан сульфата. Сулодексид повышает отрицательный заряд базальной мембраны почечного клубочка, умеренно стимулирует фибринолиз, ослабляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, оказывает гиполипидемическое действие.

Гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки.

Симптоматическая терапия (коррекция вторичной анемии (рекомбинантный эритропоэтин). Производятся терапия нарушений кальциево-фосфорного обмена, коррекция гиперкалиемии, энтеросорбция и др.

XIII.5. Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия представляет собой поражение нервной системы при сахарном диабете.

Частота развития нейропатии среди больных сахарным диабетом достигает 65–80 %. Диабетическая нейропатия встречается с одинаковой частотой при СД 1 и 2 типов. Первые клинические признаки нейропатии могут наблюдаться уже на ранних стадиях развития заболевания и, как правило, сопровождаются субъективной симптоматикой, значительно влияющей на качество жизни больных (например болевой синдром). Кроме того, нейропатия может являться непосредственной причиной развития других хронических осложнений диабета и отягчать их течение.

XIII.5.1. Механизмы патогенеза

Патогенез диабетической нейропатии до конца не изучен. Основной патогенетический фактор диабетической нейропатии – хроническая гипергликемия, приводящая в конечном итоге к изменению структуры и функции нервных клеток.

Наиболее важное значение в патогенезе имеют микроангиопатия с поражением *vasa nervorum* с нарушением кровоснабжения нервных волокон и метаболические нарушения, к которым относят:

- усиление полиолового пути окисления глюкозы – альтернативного пути метаболизма глюкозы, в результате чего она превращается в сорбитол под действием альдозоредуктазы. Накопление высокоосмотического сорбитола приводит к отеку нервной ткани;

- снижение синтеза компонентов мембран нервных клеток, приводящее к нарушению проведения нервного импульса;

- гликозилирование структурных белков нервного волокна (миелина и тубулина), ведущее к демиелинизации и нарушению проведения нервного импульса;

- окислительный стресс и угнетение антиоксидантной системы с последующим накоплением свободных радикалов, которые обладают прямым цитотоксическим действием.

Диабетическая нейропатия разделяется в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозговых нервов (дистальная или периферическая диабетическая нейропатия) и вегетативной нервной системы (висцеральная или автономная диабетическая нейропатия) при исключении других причин их поражения. Самая частая форма поражения периферической нервной системы – диабетическая дистальная полинейропатия (около 80 %); вторая по частоте – автономная диабетическая нейропатия. Чаще всего страдает вегетативная иннервация сердечно-сосудистой системы.

XIII.5.2. Классификация диабетической нейропатии

1. Поражение центральной нервной системы:

а) энцефалопатия;

б) миелопатия.

2. Поражение периферической нервной системы:

а) диабетическая полинейропатия:

– с преимущественным поражением чувствительных нервов – сенсорная форма (симметричная, несимметричная);

– с преимущественным поражением двигательных нервов – моторная форма (симметричная, несимметричная);

– с комбинированным поражением – сенсомоторная форма (симметричная, несимметричная);

б) диабетическая мононейропатия (изолированное поражение проводящих путей черепных или спинномозговых нервов);

в) автономная (вегетативная) нейропатия:

– кардиоваскулярная форма;

– гастроинтестинальная форма;

– урогенитальная форма;

– бессимптомная гипогликемия;

– другие.

XIII.5.3. Диабетическая дистальная полинейропатия

Выделяют следующие стадии диабетической дистальной полинейропатии:

стадия 0 – признаки нейропатии отсутствуют;

стадия I (субклиническая) – есть изменения периферической нервной системы, обнаруживаемые специальными неврологическими тестами, при этом отсутствуют клинические признаки нейропатии;

стадия II – стадия клинических проявлений, при этом наряду с измененными неврологическими тестами присутствуют симптомы нейропатии;

стадия III – выраженные нарушения функции нервов, приводящие к тяжелым осложнениям, в том числе к развитию синдрома диабетической стопы.

Субклиническая стадия. Клинические проявления отсутствуют. Нейропатию диагностируют только с помощью специальных методов исследования. Электродиагностические тесты выявляют уменьшение проводимости нервного импульса, снижение амплитуды индуцированных нервно-мышечных потенциалов. Тесты на чувствительность (вибрационную, тактильную, температурную) указывают на ее снижение. При выполнении функциональных тестов оценки вегетативной нервной системы обнаруживают нарушение зрачкового рефлекса, нарушение функции синусового узла и ритма сердца.

Клиническая стадия. К важнейшим клиническим проявлениям диабетической дистальной полинейропатии относятся:

- болевой синдром. Характерны тянущие и тупые диффузные боли в симметричных участках конечностей, преимущественно в стопах и голени, усиливающиеся в покое, в вечернее и ночное время суток и уменьшающиеся при физической нагрузке;

- парестезии: ощущение покалывания, ползания мурашек, онемения, зябкости, жжения (чаще в подошвах); дизестезии (извращение чувствительности), аллодинии (неприятные или болевые ощущения от любого прикосновения одежды, постельных принадлежностей), гиперестезии;

- снижение чувствительности (гипестезии) по типу «носков и перчаток»;

- болезненные тонические судороги в икроножных мышцах; обычно возникают в покое, ночью;

- ощущение слабости и тяжести в нижних конечностях, болезненность мышц;

- снижение и исчезновение сухожильных и периферических рефлексов;

- позднее развиваются двигательные нарушения.

Инструментальные методы исследования. Большое значение инструментальных методов исследования состоит в том, что они позволяют диагностировать диабетическую нейропатию задолго до появления клинических признаков. Недостатком служит их неспецифичность; одинаковые изменения выявляются и при нейропатиях, не связанных с сахарным диабетом.

Минимум необходимых исследований для диагностики дистальной полинейропатии включает определение вибрационной, температурной, болевой и тактильной чувствительности, исследование рефлексов.

Поверхностная чувствительность (болевая, температурная, тактильная) характеризует состояние тонких чувствительных волокон. Нарушение толстых чувствительных волокон проявляется изменением глубокой чувствительности – вибрационной и суставно-мышечного чувства.

Тактильную чувствительность чаще всего исследуют с помощью монофиламента Semmes-Weinstein калибра 5,07, проводя прикоснове-

ние к коже перпендикулярно поверхности кожи с силой давления, вызывающей сгибание нейлоновой нити. Исследователь регистрирует, в каких точках пациент не чувствует прикосновение.

Болевую чувствительность исследуют с помощью иголки с тупым концом, нанося легкие уколы на коже стоп и голеней. Процедура ни в коем случае не должна приводить к повреждению кожи или появлению крови.

Температурную чувствительность оценивают с помощью устройства «Тип-терм», представляющего собой стержень, один конец которого выполнен из металла, другой – из пластмассы. Прикосновение металла в норме ощущается как более прохладное. В отсутствие «Тип-терма» можно использовать пробирки с теплой и холодной водой.

Вибрационную чувствительность оценивают с помощью градуированного камертона Riedel Seifert с частотой колебания 128 кГц или биотензиометра. Камертон располагают на кончиках больших пальцев обеих стоп троекратно с вычислением среднего значения (в норме более 6 условных единиц из 8). При оценке результатов делают поправку на возраст больного, – с возрастом вибрационная чувствительность значительно снижается, что в соответствующих пределах является вариантом нормы.

Для оценки суставно-мышечного чувства пациент с закрытыми глазами должен определить направление пассивного движения в суставе (вверх или вниз). Вначале исследуют дистальные суставы стоп, при выявлении нарушений переходят к более проксимальным суставам.

«Золотой стандарт» оценки функции нервных волокон – электронейромиография. Электронейромиография включает исследование проводимости по нервному волокну и электромиографию. Метод позволяет оценить состояние двигательных и чувствительных волокон. Электронейромиография позволяет диагностировать самые ранние субклинические нарушения, а также проводить динамическое наблюдение, определять эффективность назначаемой терапии. По данным электронейромиографии снижение скорости проведения возбуждения отмечается у 12–25 % больных сахарным диабетом длительностью менее 3 лет, а при длительности болезни 5–10 лет – в 95 % случаев.

XIII.5.4. Автономная (вегетативная) нейропатия

Наличие автономной нейропатии значительно ухудшает прогноз при сахарном диабете. К примеру, поражение вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы в 4 раза повышает риск желудочко-

вых аритмий, в том числе желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков и соответственно внезапной смерти. В зависимости от локализации нарушений выделяют несколько вариантов автономной нейропатии.

1. Кардиоваскулярная форма:

- безболевая ишемия и инфаркт миокарда;
- ортостатическая гипотония (снижение симпатической иннервации);
- нарушение ритма сердца: тахикардия в покое, сниженная вариабельность сердечного ритма, в том числе отсутствие адекватного прироста ЧСС при нагрузке.

2. Гастроинтестинальная форма:

- 1) дисфагия вследствие нарушения моторики пищевода;
- 2) атония желудка, проявляющаяся чувством переполнения, тяжести после еды, тошнотой, постпрандиальной гипогликемией вследствие нарушения эвакуаторной функции желудка;
- 3) диабетическая энтеропатия (ночная и постпрандиальная диарея, сменяющаяся запорами).

3. Урогенитальная форма:

- атония мочевого пузыря, нарушение опорожнения мочевого пузыря;
- эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция.

4. Бессимптомная гипогликемия.

5. Нарушение зрачкового рефлекса.

6. Нарушение потоотделения с повышенным потоотделением во время еды, ангидрозом дистальных отделов конечностей.

Инструментальные методы диагностики автономной нейропатии включают определение частоты сердечного ритма, измерение АД лежа и стоя (выявление ортостатической гипотензии). Дополнительными методами служат суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование АД, рентгеноскопия желудка, сцинтиграфия желудка, УЗИ органов брюшной полости, цистоскопия и др.

Для проведения начальной диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии наиболее широкое распространение получил метод пяти стандартных тестов по D. Ewing.

1. Изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании (6 в 1 мин) – Кбд. Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезает по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца.

2. Тест Вальсальвы. Пациент натуживается в течение 10–15 с (дыхание в мундштук, соединенный с манометром, поддержание давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст.). При повышении внутрилегочного давления ЧСС увеличивается с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен выпадает. Отношение величины максимального интервала R–R в первые 20 с после пробы к минимальному интервалу R–R во время пробы (КВальс) менее 1,20 свидетельствует о кардиальной автономной нейропатии.

3. Тест 30:15. Тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30-му удару. Отношение 30-го R–R интервала к 15-му с момента начала вставания при ортостатической пробе (К30:15) ниже 1,0 является диагностическим критерием кардиальной автономной нейропатии.

4. Ортостатическая проба. Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряется АД. Затем пациент встает, и АД измеряется на 3-й минуте. Падение систолического АД (Δ САД) на 30 мм рт. ст. и более считается патологическим и свидетельствует о кардиальной автономной нейропатии с нарушением симпатической иннервации.

5. Проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки отмечается подъем диастолического АД. Повышение диастолического АД (Δ ДАД) менее чем на 10 мм рт. ст. говорит о кардиальной автономной нейропатии с недостаточной симпатической иннервацией.

Первые три теста направлены на исследование эфферентных парасимпатических путей (ЧСС-тесты), два других – на исследование эфферентных симпатических путей (АД-тесты). Количественные данные, используемые для оценки результатов тестов, приведены в табл. 27.

**Нормальные и патологические значения тестирования
состояния вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы
по Ewing D**

Тест	Норма	Пограничные значения	Патология
К6д	15	11–14	10
К30:15	1,04	1,01–1,03	1,0
КВальс	1,4	1,11–1,25	1,1
ΔСАД, мм рт. ст.	10	11–29	30
ΔДАД, мм рт. ст.	16	11–15	10

Использование данных тестов считается достаточным для выявления раннего, субклинического вегетативного поражения. Они могут быть выполнены в любой клинической ситуации, для чего необходимы сфигмоманометр, динамометр и электрокардиограф.

Для суммарной оценки вегетативного статуса используется классификация кардиальной формы вегетативной нейропатии по степени тяжести D. Ewing (1985):

- Норма (нет поражения): результаты всех пяти тестов – отрицательные или результаты одного теста – пограничные.
- Начальное поражение: результаты одного из трех ЧСС-тестов – положительные или результаты двух тестов – пограничные.
- Несомненное поражение: результаты двух или более ЧСС-тестов – положительные.
- Грубое поражение: положительные результаты двух или более ЧСС-тестов плюс положительные результаты одного или двух АД-тестов или пограничные результаты обоих АД-тестов.
- Атипичный вариант: любая другая комбинация положительных результатов тестов.

Дифференциальный диагноз диабетической нейропатии

Диагноз диабетической нейропатии выставляется при исключении нейропатии другого генеза (алкогольной, нейропатии при приеме нейротоксических лекарственных средств (НПВС, нитрофураны, цитостатики и др.) или воздействии химических веществ (некоторые растворители, тяжелые металлы, инсектициды), нейропатии в рамках паране-

опластического синдрома или синдрома мальабсорбции. При этом основную роль играет подробный сбор анамнеза. Диагноз автономной нейропатии считают диагнозом исключения.

XIII.5.5. Лечение диабетической нейропатии

1. Компенсация сахарного диабета. Основной мерой профилактики и лечения диабетической нейропатии является достижение и поддержание целевых значений гликемии.

2. Патогенетическая терапия. Препараты α -липоевой кислоты (Тиоктацид, Берлитион), жирорастворимые формы витаминов группы В (Мильгамма). В настоящее время эффект метаболических препаратов убедительно не доказан.

3. Симптоматическая терапия болевого синдрома и судорог (антидепрессанты, противосудорожные препараты, анальгетики), нейростимуляционные методы лечения – чрескожная электрическая стимуляция нерва, стимуляция спинного мозга

4. Физиотерапевтические методы лечения (индуктотермия, магнитотерапия, массаж).

Для лечения автономной диабетической нейропатии применяют медикаментозные и немедикаментозные методы.

Гастроинтестинальная форма: частое дробное питание, прокинетики, антибиотики при атонии желудка, диабетической энтеропатии.

Кардиоваскулярная форма: при ортостатической гипотонии рекомендуют обильное питье, ношение эластичных чулок, медленное вставание при переходе в вертикальное положение. При безуспешности рекомендуют минералокортикоиды (табл. 28). При аритмиях – лечение по назначению кардиолога.

Таблица 28

Фармакотерапия диабетической нейропатии

Показание	Группа препаратов и схема применения
Болевой синдром при поли- или мононейропатии	НПВС: – диклофенак 50 мг внутрь 2 раза в сутки – кетопрофен 50 мг внутрь 3–4 раза в сутки
	Дополнительно можно применять: – раздражающие средства: капсаицин-мазь 0,075 %-я, местно, накожно 3–4 раза в сутки; – местные анестетики: лидокаин-гель 5 %-й, местно, накожно 3–4 раза в сутки

Показание	Группа препаратов и схема применения
При неэффективности НПВС	Антидепрессанты: – амитриптилин 25–100 мг внутрь на ночь; – флуоксетин внутрь 20 мг 1–3 раза в день (начальная доза 20 мг/сут, дозу повышаем на 20 мг/сут в неделю)
При неэффективности антидепрессантов	Противосудорожные препараты: – габапентин внутрь 300–1200 мг 3 раза в сутки; – карбамазепин внутрь 200–600 мг 2–3 раза в сутки
Автономная нейропатия	
Ортостатическая гипотония	Минералокортикоиды: флудрокортизон внутрь 0,1–0,4 мг 1 раз в сутки
Атония желудка	Прокинетики: домперидон внутрь 10 мг 3 раза в сутки. Дополнительно можно назначать эритромицин внутрь 0,25–1 г 4 раза в сутки
Энтеропатия (диарея)	Доксициклин внутрь 0,1–0,2 г 1 раз в сутки в течение 2–3 дней ежемесячно. Дополнительно можно назначать антидиарейные препараты: лоперамид внутрь по стандартной схеме

Урогенитальная форма: при нарушении функции мочевого пузыря назначают препараты, нормализующие функцию детрузора, проводится катетеризация, лечение по назначению уролога. При эректильной дисфункции возможно применение алпростадилла, силденафила по стандартным схемам в отсутствие противопоказаний.

XIII.6. Синдром диабетической стопы

Синдром диабетической стопы – патологическое состояние стопы при сахарном диабете, возникающее на фоне поражения периферических нервов, сосудов, кожи, мягких тканей, костей, суставов и проявляющееся острыми и хроническими язвами, костно-суставными изменениями и гнойно-некротическими процессами.

СДС наблюдают у 15–25 % больных сахарным диабетом. Это основная причина ампутаций нижних конечностей, которые у больных сахарным диабетом производят в 17–45 раз чаще, чем у лиц без диабета. Высокий процент ампутаций конечностей у больных СД ведет к ранней инвалидизации и огромным экономическим затратам на лечение, медико-социальную реабилитацию и адаптацию.

XIII.6.1. Патогенез синдрома диабетической стопы

Основные группы факторов риска развития СДС:

1. Периферическая нейропатия.
2. Периферическая микро- и макроангиопатия.
3. Деформация стоп (использование неподходящей обуви; увеличение подошвенного давления).
4. Злоупотребление алкоголем, курение.
5. Поражения ног в анамнезе.
6. Ослабление или потеря зрения.
7. Диабетическая нефропатия, особенно в терминальной стадии хронической почечной недостаточности.
8. Пожилой возраст больного; отсутствие посторонней помощи (проживание больного отдельно от родных и знакомых).

Среди основополагающих механизмов развития СДС наиболее важные – дистальная сенсомоторная и автономная нейропатия (рис. 3).



Рис. 3. Нейропатия в патогенезе поражений нижних конечностей при сахарном диабете

Снижение чувствительности вследствие сенсорной нейропатии, деформация стопы вследствие моторной нейропатии, сухость кожи и нарушение кровообращения в системе артериовенозных шунтов вследствие автономной нейропатии – основные составляющие данной патологии. Однако эти изменения непосредственно не приводят к нарушению целостности кожи. Как правило, образование язвенного дефекта происходит под действием внешних повреждающих факторов, например, потертости обувью, вросших ногтей, травмы и ожога кожи стопы и голени. Наиболее часто таким фактором становится избыточное давление на определенные участки стопы.

Повреждение может возникнуть быстро, например, при травме острым предметом или термическом ожоге. Однако чаще имеется продолжительное воздействие избыточного давления на отдельные участки стопы, ведущее к образованию зон гиперкератоза.

Нейропатический дефект возникает на участках стопы, испытывающих наибольшее давление, особенно часто на плантарной поверхности и в межпальцевых промежутках. У половины больных осмотр стоп позволяет прогнозировать место развития язвы задолго до ее возникновения. Длительно протекающая сенсомоторная нейропатия приводит к деформации стопы, что способствует перераспределению и чрезмерному увеличению давления на ее отдельные участки, например, в области проекции головок метатарзальных костей. Причинами предъязвенного повреждения кожи являются такие варианты деформации стоп, как клювовидные и молоткообразные пальцы (*Hallux valgus*), плоскостопие, ампутация в пределах стопы, а также неправильно подобранная, тесная обувь и др. Каждая деформация приводит к появлению зоны риска. Если такая зона испытывает при ходьбе повышенное давление, возникают предъязвенные изменения кожи. В этих местах отмечаются утолщение кожи, формирование гиперкератозов, имеющих достаточно высокую плотность.

Патологический гиперкератоз создает избыточное давление на кожу. Постоянное давление на эти участки приводит к воспалительному аутолизу подлежащих мягких тканей. Таким образом, под зоной гиперкератоза возникают условия для аутолиза мягких тканей и последующего развития язвенного дефекта. В отсутствие своевременного вмешательства с удалением участков гиперкератоза в этих зонах образуются трофические язвы. Наличие гиперкератоза ассоциировано с 77-кратным увеличением риска образования язвенного дефекта. При этом пациент может не замечать происходящих изменений из-за сниженной болевой чувствительности.

Диабетические ангиопатии – другой важный механизм формирования СДС. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом имеет отличительные черты, поскольку в большинстве случаев сопровождается дистальной нейропатией. Лишь у 50 % пациентов имеется боль в покое на фоне критической ишемии. У лиц с диабетом по сравнению с больными без диабета при хроническом облитерирующем заболевании артерий нижних конечностей выявляется дистальный тип поражения, худший прогноз в отношении вероятной ампутации конечности. В то же время непосредственной причиной дистальных некрозов конечности на фоне облитерирующего атеросклероза чаще всего выступает внешнее повреждение, например, сдавление обувью.

Сопутствующие поздние осложнения сахарного диабета также являются факторами риска СДС. Так, на фоне диабетической нефропатии с периферическими отеками вариабельность объема конечности из-за отеков может стать причиной сдавливания мягких тканей обувью и формирования обширных участков ишемии.

Пусковым моментом для формирования остеоартропатии Шарко считают вывих или перелом костей стопы. У половины больных это не сопровождается болевой симптоматикой, либо болевая симптоматика не соответствует тяжести костно-суставных изменений. Это влечет позднее обращение к врачу, диагностические ошибки и неадекватное лечение.

ХIII.6.2. Классификация синдрома диабетической стопы

В зависимости от преобладания того или иного звена в патогенезе язвенного дефекта конечности выделяют три клинические формы диабетической стопы:

I. Нейропатическая форма:

– без остеоартропатии;

– диабетическая остеоартропатия – сустав (стопа) Шарко.

II. Ишемическая форма.

III. Нейроишемическая форма (смешанная).

Нейропатическая форма СДС составляет около 60 % всех случаев, нейроишемическая – 35 %, ишемическая – менее 5 % случаев. Данная классификация отражает этиологию и патогенез СДС и определяет тактику ведения больных.

Для определения тяжести поражения разработаны комбинированные классификации, например, классификация группы Техасского университета:

0 стадия: нет нарушения целостности кожи, однако есть признаки высокого риска развития СДС: участки гиперкератоза, сухость кожи в области стоп, выраженные деформации, ослабление чувствительности, снижение или отсутствие пульсации артерий стопы.

I стадия

А – поверхностная язва на фоне нормального кровотока без признаков инфицирования.

Б – поверхностная язва с признаками снижения кровотока.

II стадия

А – язва с вовлечением мягких тканей без признаков ишемии конечности.

Б – язва с вовлечением мягких тканей с признаками ишемии конечности.

III стадия

А – язва с вовлечением сухожилий и костной ткани с признаками глубокой инфекции.

Б – язва с вовлечением сухожилий и костной ткани с признаками ишемии и глубокой инфекции.

IV стадия – гангрена части стопы, чаще всего сочетается со снижением магистрального кровотока или тромбозом артерий и инфекционным воспалением.

Нейропатическая форма синдрома диабетической стопы

Нейропатическая форма СДС обусловлена поражением соматической и вегетативной нервной системы при достаточной сохранности артериального кровотока нижних конечностей.

Клинические варианты.

1. *Нейропатический отек* – стопа и голень отечны, на отечной ткани остаются следы сдавливания. Кожа голени и стопы теплая, окраска ее не изменяется, болезненности нет. Накопление жидкости в тканях нижних конечностей, связанное с нейропатией, требует исключения других причин развития отечности, а именно: сердечной недостаточности или нефропатии. Причины возникновения нейропатических отеков окончательно не выяснены, однако можно предположить, что

они являются следствием нарушений в вегетативной нервной системе, образования множества артериовенозных шунтов и нарушения гидродинамического давления в микроциркуляторном русле.

2. *Нейропатическая язва* – это язва безболевого характера в месте повышенного давления и механического раздражения, возникающая на фоне периферической нейропатии.

Клинические особенности нейропатической язвы:

- развивается в месте повышенного давления (чаще в области головок II–III метатарзальных костей);
- сопровождается выраженным гиперкератозом;
- наблюдается сухость кожи (атрофия потовых желез);
- боли отсутствуют или незначительны.

Различают инфицированные и неинфицированные нейропатические язвы. Наличие признаков раневой инфекции необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациента, в частности, решении вопроса об антибактериальной терапии. К системным признакам раневой инфекции относятся лихорадка, интоксикация, лейкоцитоз. Местными признаками раневой инфекции являются: при острых ранах: гиперемия, отек, боль, местная гипертермия, гнойный экссудат; при хронических ранах: болезненность в области раны и окружающих тканей, кровоточивость грануляционной ткани, неприятный запах, увеличение размера раны, обильная экссудация, замедленное заживление, атипичный цвет грануляционной ткани, образование полостей на дне раны.

3. *Остеоартропатия стопы (стопа Шарко)* – это синдромокомплекс асептической деструкции костей и суставов при сахарном диабете, проявляющийся клинической и рентгенологической симптоматикой, развивающейся на фоне периферической нейропатии.

В развитии диабетической остеоартропатии ведущее значение имеют нейропатия и микротравматизация стопы. Костные изменения проявляются остеопорозом, остеолизом, гиперостозом. Деструктивные изменения являются причиной высокой предрасположенности таких пациентов к переломам костей стопы, которые на фоне нейропатии протекают мало- или безболезненно. Наиболее часто страдают плюсне-предплюсневая часть стопы и голеностопный сустав. Указанные изменения могут прогрессировать в течение нескольких месяцев и привести к выраженной деформации стопы.

Основные проявления диабетической остеоартропатии:

- покраснение и отечность стопы;
- часто возникающие спонтанные переломы костей стопы;

- отсутствие боли в пораженной стопе;
- выпячивание и деформация костей стопы, стопа становится плоской;
- выявляются остеопороз, рентгенологически выраженная костная деструкция, образование остеофитов, внутрисуставные переломы.

Выделяют острую и хроническую стадии диабетической остеоартропатии. Клиническими признаками острой стадии являются отечность, гиперемия и гипертермия пораженной стопы; боль у 50 % больных; асимметричность и односторонний характер изменений; на рентгенограмме переломы, вывихи мелких костей и суставов стопы. Надежным диагностическим признаком острой стадии стопы Шарко служит разница в температуре поверхности кожи конечностей в два и более градуса при термометрии. Признаки остеоартропатии хронической стадии – деформация стопы вплоть до коллапса свода стопы, характерная рентгенографическая картина; возможно образование язв в местах максимального давления.

Ишемическая форма синдрома диабетической стопы

Ишемическая форма СДС является следствием атеросклероза артерий нижних конечностей (макроангиопатии). При сахарном диабете изолированное ишемическое поражение стопы встречается редко.

Современные исследователи не рассматривают макроангиопатию как основную причину СДС, тем не менее значимость атеросклероза нельзя недооценивать. Классификация диабетической макроангиопатии нижних конечностей по Фонтейну–Покровскому (табл. 29) отражает стадийность в развитии недостаточности артериального кровообращения в результате атеросклероза и определяет тактику ведения пациента.

Ишемическая форма СДС характеризуется болевой симптоматикой. Выраженные боли в области пораженной стопы беспокоят при ходьбе и в покое. Боли несколько уменьшаются при изменении положения конечности, например, при свешивании ног с постели.

Кожа стопы сухая, бледная или цианотичная. В отличие от нейропатической формы при ишемической форме СДС пораженная стопа холодная. Пульсация на артериях стопы резко ослаблена или чаще отсутствует.

**Классификация диабетической макроангиопатии нижних конечностей
(по Фонтейну-Покровскому)**

Стадия	Характеристика стадии
Стадия I – асимптомная	Бессимптомное атеросклеротическое поражение артерий, выявляемое только при инструментальном исследовании
Стадия II – боли при нагрузке	Артериальная недостаточность, возникающая при функциональной нагрузке (перемежающаяся хромота)
Стадия III – боли в покое	Артериальная недостаточность в покое (ишемия покоя); появляется «боль покоя», т.е. в горизонтальном положении, что заставляет больного периодически опускать ногу вниз (до 3–4 раз за ночь)
Стадия IV – трофические нарушения	Некроз тканей и/или гангрена

При наступлении состояния критической ишемии развиваются язва, болезненные акральные некрозы в области кончиков пальцев, краевой поверхности пяток.

Выделяют группу пациентов с «критической ишемией», которым без выполнения реваскуляризирующей операции в ближайшее время грозит ампутация нижней конечности. Данное состояние обусловлено недостаточностью артериального кровообращения III и IV стадий по классификации Фонтейна–Покровского.

**Нейроишемическая форма синдрома
диабетической стопы**

Нейроишемическая форма СДС (смешанная): поражение стопы развивается на фоне сочетанного нарушения иннервации и артериального кровотока нижних конечностей.

При сочетании облитерирующего атеросклероза нижних конечностей с дистальной полинейропатией болевой синдром и перемежающаяся хромота могут отсутствовать. Трофические нарушения и некрозы как проявление СДС могут возникать на любой из стадий диабетической макроангиопатии, поэтому для определения степени тяжести ишемии необходима объективная оценка состояния кровотока нижних конечностей (табл. 30).

**Дифференциальная диагностика формы синдрома
диабетической стопы**

Признак	Нейропатическая	Ишемическая
Средний возраст	Нет зависимости	Старше 45 лет
Длительность сахарного диабета	При СД 1 типа более 10 лет	При СД 1 типа более 15 лет
Сердечно-сосудистые заболевания	Могут не быть	АГ, дислипидемия, ИБС, болезни сосудов шеи, головного мозга
Вредные привычки	Злоупотребление алкоголем	Курение
Анамнез	Деформация стопы. Ампутация пальцев стоп	Атеросклероз других локализации
Жалобы	Отсутствие или слабая выраженность субъективной симптоматики	Перемежающаяся хромота
Состояние язв	Безболезненная, окружена гиперкератозом	Язва болезненная, кожа вокруг истончена, часто образование сухого некроза в виде струпа
Локализация язв	В местах максимального давления (подошва, межпальцевые промежутки)	Дистальные некрозы (пятка, кончики пальцев)
Язвы стоп в анамнезе	Часто рецидивы	Редко
Состояние ног	Теплая, розовая сухая кожа. Участки гиперкератоза в области избыточного давления на стопе	Бледность или цианоз кожи, холодной на ощупь Атрофия кожи
Пульсация артерий стопы	Пульсация сохранена	Снижена или отсутствует
Чувствительность	Нарушение вибрационной температурной и тактильной чувствительности по типу перчаток и носков, снижение коленного и ахиллового рефлекса	Чувствительность может быть сохранена
Костные изменения	Специфическая деформация стопы («стопа Шарко»), деформация пальцев и свода стопы	Костные изменения развиваются редко. Неспецифическая деформация стопы

XIII.6.3. Диагностика синдрома диабетической стопы

Тщательный сбор анамнеза. Имеет значение длительность заболевания, тип сахарного диабета, проводимое ранее лечение, наличие симптомов нейропатии (колющие или жгущие боли в ногах, судороги в икроножных мышцах, чувство онемения, парестезии). Перемежающаяся хромота – основной признак макроангиопатии. Учитываются наличие ночных болей, пройденное больным расстояние до появления первых болей в ногах.

Осмотр ног. Является наиболее простым и эффективным методом выявления поражений стопы. При этом важно обратить внимание на следующие признаки:

1) **цвет конечностей:** красный при нейропатических отеках или артропатии Шарко; бледный, цианотичный при ишемии;

2) **деформации:** молоткообразные, крючкообразные пальцы стоп, Hallux valgus, Hallux varus, выступающие головки метатарзальных костей стопы, артропатия Шарко;

3) **отеки:** двусторонние – нейропатические, а также как следствие сердечной или почечной недостаточности; односторонние – при инфицированном поражении или артропатии Шарко;

4) **состояние ногтей:** изменение окраски при наличии грибкового поражения, «вросшие» ногти как механизм травматизации кожи;

5) **гиперкератозы:** особенно выражены на участках стопы, испытывающих избыточное давление при нейропатии, например, в области проекции головок метатарзальных костей;

6) **язвенные поражения:** при нейропатических формах локализуются на подошве, при ишемических – формируются в виде акраль-ных некрозов;

7) **состояние кожи:** сухая истонченная кожа при нейропатии.

Пальпаторно определяются пульсация на артериях стопы (тыльной артерии стопы и задней большеберцовой артерии), температура кожного покрова.

Оценка неврологического статуса. Включает исследование вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона, определение болевой, тактильной и температурной чувствительности по стандартным методикам, определение сухожильных рефлексов (см. обязательные методы исследования диабетической нейропатии).

Оценка состояния артериального кровотока. Осуществляется с помощью ультразвуковой доплерографии, в ряде случаев – ангиографии, дуплексного ультразвукового сканирования артерий.

При проведении ультразвуковой доплерографии состояние магистрального кровотока оценивают доплеровским анализатором с измерением систолического давления в артериях голени и/или пальцевой артерии. Вычисляют лодыжечно-плечевой индекс: отношение систолического давления в артериях голени к систолическому давлению в плечевой артерии. Нормальный ЛПИ 0,9–1,2. Снижение менее 0,9 свидетельствует о стенозирующем поражении артерий, при значении 0,5–0,8 появляется перемежающаяся хромота, а значение $< 0,5$ указывает на тяжелую ишемию. ЛПИ неинформативен при наличии признаков медиокальциноза – обызвествления tunica media артерий (склероз Менкеберга), который является одним из проявлений вегетативной нейропатии. При медиокальцинозе вследствие изменения эластичности сосудистой стенки для ее сдавливания необходимо большее давление в манжете, поэтому можно получить ложно повышенный ЛПИ. Это явление наблюдается у 10–15 % пациентов.

Дуплексное ультразвуковое сканирование артерий нижних конечностей – неинвазивный метод, позволяющий определить локализацию и степень стеноза артерий нижних конечностей.

Рентгенография стоп и голеностопных суставов. Позволяет выявить признаки диабетической остеоартропатии, диагностировать спонтанные переломы костей стопы, заподозрить наличие остеомиелита, исключить или подтвердить развитие газовой гангрены.

Бактериологическое исследование. Исследование отделяемого раневого дефекта для определения микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам имеет первостепенное значение для подбора адекватной антибактериальной терапии.

Транскутанное мониторирование напряжения кислорода ($TcPO_2$) на стопе и голени. – Это неинвазивный метод, позволяющий оценить поражение микроциркуляторного русла.

XIII.6.4. Лечение синдрома диабетической стопы

В основе терапии диабетической стопы лежат следующие принципы:

- компенсация сахарного диабета и метаболических расстройств;
- снижение веса;

- категорический отказ от курения;
- обучение больного методам ухода за стопами;
- разгрузка стопы;
- подбор ортопедической обуви;
- антибактериальная терапия, дезинтоксикация;
- лечение нейро- и ангиопатии;
- хирургические методы лечения.

Компенсация сахарного диабета и метаболических расстройств.

В большинстве случаев у пациентов, имеющих язвенные поражения стоп, отмечается выраженная гипергликемия. Для обеспечения благоприятных условий для заживления необходимо обеспечить компенсацию углеводного обмена. При СД 1 типа проводится интенсификация режима инсулинотерапии. Потребность организма в инсулине может значительно возрасти из-за наличия инфекционно-воспалительного процесса и высокой температуры, что требует соответствующего повышения дозы вводимого инсулина. Ориентиром оптимального количества дозы инсулина являются показатели гликемии.

Синдром диабетической стопы у больных СД 2 типа протекает, как правило, на фоне выраженной декомпенсации заболевания, не поддающейся коррекции диетотерапией и пероральными сахароснижающими препаратами. В таких случаях, а также при наличии незаживающих нейропатических язв или выраженного болевого синдрома, рекомендуется перевод на инсулинотерапию. Назначение инсулина позволяет нормализовать гликемию и поддерживать хороший метаболический контроль.

Разгрузка пораженного участка. Полный покой и разгрузка стопы могут привести к заживлению в течение нескольких недель даже годами существующих язвенных дефектов стопы. Различают кратковременную и длительную разгрузку. Кратковременная разгрузка достигается использованием постельного режима, кресла-каталки или костылей. Длительная разгрузка достигается применением специальной разгрузочной обуви.

Антибактериальная терапия, дезинтоксикация. Антибиотикотерапия назначается при наличии инфицированной раны (наличии системных и/или местных проявлений раневой инфекции). Оптимальный подбор антибактериальной терапии осуществляется по результатам бактериологического исследования с определением чувстви-

ности микроорганизмов к антибиотикам. Основные группы применяемых антибиотиков – бета-лактамы (пенициллины широкого спектра действия, цефалоспорины), тетрациклины и фторхинолоны. При тяжелых формах раневой инфекции, угрожающих жизни и конечности, таких как флегмона, глубокие абсцессы, влажная гангрена, сепсис, антибиотики назначают только парентерально в условиях стационара в сочетании с хирургическим дренированием гнойных очагов и дезинтоксикационной терапией. При менее тяжелых состояниях, наличии только локальных признаков раневой инфекции антибактериальную терапию можно назначить перорально и проводить в амбулаторных условиях.

Хирургическое лечение. Местная обработка ран включает удаление некротических тканей, дренирование гнойных затеков, иссечение участков гиперкератоза. Показания к хирургическому лечению – гнойно-некротические процессы на стопе.

При нейропатической форме СДС проводят первичную хирургическую обработку раны с радикальной некрэктомией, дренированием раны с последующей пластикой раневого дефекта.

При нейроишемической форме СДС и наличии очага инфекционного воспаления выполняют экономное иссечение некротизированных тканей, дренирование раны и решают вопрос о срочной реваскуляризации. Реваскуляризация проводится эндоваскулярными методами (баллонная ангиопластика со стентированием), а также классическими сосудистыми операциями: дистальное шунтирование, протезирование артерий крупного калибра, при необходимости тромбартериэктомия.

При обширных гнойно-некротических поражениях проводится ампутация. На современном этапе предпочтение отдается операциям, позволяющим сохранить пораженную конечность, крупные суставы (голеностопный и коленный) или, в крайнем случае, один коленный сустав. Вместе с тем в ряде случаев при распространенной гангрене приходится прибегать к ампутации конечности на уровне верхней трети бедра.

Вопросы постампутационной реабилитации решаются ортопедами. Важное значение имеют протезирование и подбор ортопедической обуви. В последующем больные СДС должны пожизненно активно наблюдаться в кабинетах диабет-стопы, а также обеспечиваться ортопедическим пособием.

Основные компоненты лечения нейропатической формы СДС:

- компенсация углеводного обмена;
- разгрузка пораженной конечности;

- удаление участков гиперкератоза и/или первичная обработка раневого дефекта;
- антибактериальная терапия по показаниям.

При остеоартропатии ведущим компонентом лечения является функциональная разгрузка конечности. Ранняя иммобилизация конечности с помощью индивидуальной фиксирующей повязки ТСС (Total contact cast) в острой стадии процесса наиболее эффективна для предотвращения дальнейшей деструкции костного скелета стопы. Длительность разгрузки конечности – от 3 до 12 месяцев. Грубейшей ошибкой является назначение препаратов, усиливающих кровоток – трентала, пентоксифиллина, спазмолитиков, никотиновой кислоты, поскольку кровоток в пораженной конечности и так усилен, что еще больше активизирует процессы костной резорбции. Применяют также бифосфонаты с целью снижения резорбтивных процессов костной ткани (памидроновая кислота или алендроновая кислота, или этидроновая кислота – 3 курса в год).

Основные компоненты лечения ишемической формы СДС:

- компенсация углеводного обмена;
- отказ от курения;
- коррекция артериальной гипертензии;
- лечение дислипидемии (статины и фибраты);
- дезагреганты и антикоагулянты под контролем коагулограммы и состояния глазного дна;
- препараты простагландина E1 (алпростадил);
- антибактериальная терапия по показаниям;
- реваскуляризация, ампутация.

XIII.6.4. Профилактика синдрома диабетической стопы

У большинства больных с трофическими язвами это осложнение можно было бы предотвратить. Известно, что образование нейропатической язвы происходит только после механического или иного повреждения кожных покровов. При ишемической форме СДС повреждение также часто становится фактором, провоцирующим развитие некроза кожи. Выделяют следующие условия профилактики поражения стоп при СД:

1. Поддержание компенсации заболевания.
2. Регулярный осмотр стоп врачом при каждом визите пациента, больным – ежедневно.
3. Знание и соблюдение больными элементарных правил ухода за ногами.

Скрининг больных сахарным диабетом в плане выявления синдрома диабетической стопы заключается в своевременном выявлении лиц, имеющих повышенный риск развития язвенных поражений нижних конечностей. Важнейшее профилактическое средство, позволяющее в 2–3 раза сократить риск образования язвенного дефекта – ортопедическая обувь. Профилактическую помощь также оказывают в кабинетах диабетической стопы путем удаления участков гиперкератоза скалером или скальпелем.

XIV. Трудовая экспертиза при сахарном диабете

Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при сахарном диабете (в соответствии с МКБ-10) (утверждены Минздравом РФ № 2510/9362-34, ФСС РФ № 02-08/10-1977П от 21.08.2000) представлены в табл. 31.

Таблица 31

Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при сахарном диабете

Код по МКБ-10	Номер строки по форме № 16 ВН	Наименование болезни по МКБ-10	Особенности клинического течения болезни, вида лечения и пр.	Ориентировочные сроки ВН, дни
1	2	3	4	5
E10–E14	Сахарный диабет			
E10.0	19, 20	Инсулинзависимый сахарный диабет с комой		30–60, МСЭ
E10.1	19, 20	Инсулинзависимый сахарный диабет с кетоацидозом		32–40 *
E10.2	19, 20	Инсулинзависимый сахарный диабет с поражением почек	Нефропатия 2–3-й степеней	45–60, МСЭ

1	2	3	4	5
E10.3	19, 20	Инсулинзависимый сахарный диабет с поражением глаз	Ретинопатия 2–3-й степеней	30–40, МСЭ
			Диабетическая катаракта	30–45 *
E10.4	19, 20	Инсулинзависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями	Полинейропатия (дистальный тип, висцеральный тип, центральный тип)	28–40 <*>
E10.5	19,20	Инсулинзависимый сахарный диабет с нарушениями периферического кровообращения	Микроангиопатия нижних конечностей	26–45 *
			Макроангиопатия нижних конечностей	55–60, МСЭ
E10.9	19,20	Инсулинзависимый сахарный диабет без осложнений	1 типа, впервые выявленный	30–35
			1 типа, средней тяжести	24–30
			1 типа, лабильного течения	28–40 <*>
E11.0	17,18	Инсулиннезависимый сахарный диабет с комой	–	40–60 *
E11.1	17,18	Инсулиннезависимый сахарный диабет с кетоацидозом	–	32–38
E11.2	17,18	Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражением почек	–	35–60, МСЭ
E11.3	17,18	Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражением глаз	–	30–40, МСЭ
E11.4	17,18	Инсулиннезависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями	Полинейропатия	30–35
E11.5	17,18	Инсулиннезависимый сахарный диабет с нарушениями периферического кровообращения	Микроангиопатия	24–40 *
			Макроангиопатия	30–60 *
E11.9	17,18	Инсулиннезависимый сахарный диабет без осложнений	Впервые выявленный 2 тип	20–30

* Возможно направление на МСЭ с учетом условий труда.

Профессиональная ориентация. Практически всем больным сахарным диабетом противопоказан тяжелый труд, связанный с эмоциональным и физическим напряжением. Запрещается работа в горячих цехах, в условиях сильного холода, а также резко изменяющейся температуры, с химическими или механическими раздражающими воздействиями на кожу и слизистые.

Больным, получающим инсулин, противопоказаны профессии водителя, работа на высоте; профессии с ненормированным рабочим днем, командировками.

Оптимальной профессией является такая, которая позволяет обеспечить регулярное чередование труда и отдыха и не связана с перепадами в затрате физических и умственных сил.

XIV.1. Критерии установления инвалидности при сахарном диабете

При легкой и средней степени тяжести СД 1 и 2 типов больные трудоспособны при отсутствии функциональных нарушений органов, систем и противопоказанных факторов в работе. Таким образом, наличие компенсированного сахарного диабета без выраженных осложнений не является причиной для установления группы инвалидности.

Основанием для определения группы инвалидности являются функциональные нарушения, приводящие к ограничению основных категорий жизнедеятельности.

Инвалидность I группы устанавливается больным тяжелой формой сахарного диабета при наличии значительно выраженных функциональных нарушений эндокринной и других систем:

- ретинопатия III стадии (слепота на оба глаза);
- нейропатия III стадии (стойкие параличи, атаксия);
- диабетическая энцефалопатия с выраженными нарушениями психики;
- диабетическая кардиомиопатия с ХСН 3-й стадии;
- тяжелая ангиопатия нижних конечностей (гангрена, диабетическая стопа);
- терминальная стадия хронической почечной недостаточности;
- частые гипогликемические комы.

При этом имеются ограничения к самообслуживанию – 3-й степени; передвижению – 3-й степени; ориентации и общению – 2–3-й степеней. Такие больные нуждаются в постоянном уходе и помощи.

Инвалидность II группы определяют больным с тяжелой формой сахарного диабета с выраженными нарушениями функций пораженных систем и органов:

- ретинопатия II–III стадии;
- терминальная стадия ХПН при адекватном диализе или успешной нефротрансплатации;
- нейропатии II стадии в виде выраженных двигательных расстройств (выраженные парезы);
- диабетическая энцефалопатия со стойкими изменениями психики.

II группа инвалидности может быть установлена больным при наличии у них умеренных или даже начальных проявлений микроангиопатий в том случае, если тяжелая форма обусловлена лабильным течением сахарного диабета (хаотическое чередование гипо- и гипергликемической комы или кетоацидоза), когда не удается достичь стойкой стабилизации гликемии.

При этом наблюдается ограничение способности к трудовой деятельности 2–3-й степеней; способности к передвижению и самообслуживанию 2-й степени. Больные нуждаются в помощи со стороны близких. Но в отличие от людей с I группой инвалидности, постоянный уход не требуется.

Инвалидность III группы устанавливают при сахарном диабете средней тяжести с умеренными или начальными признаками ретинопатии, нейропатии (умеренно выраженные двигательные, чувствительные, вегетативные нарушения и органические изменения психики), нефропатии даже без клинических ее проявлений при условии, если в работе больного по основной профессии имеются противопоказанные факторы (водительские профессии, работа с электроприборами, у движущихся механизмов и т.д.). В отдельных случаях III группа инвалидности может быть установлена и при тяжелой форме СД 1 типа с лабильным течением без склонности к частым комам, а также лицам интеллектуального труда с начальными или умеренными проявлениями микроангиопатий при отсутствии противопоказанных факторов в их работе. Молодым людям III группу инвалидности устанавливают на период обучения, приобретения новой профессии, легкого фи-

зического или умственного труда с умеренным нервно-психическим напряжением.

Имеющиеся нарушения приводят к ограничению способности к самообслуживанию; трудовой деятельности 1 степени, если в работе больного по основной профессии имеются противопоказанные факторы, а рациональное трудоустройство ведет к снижению квалификации или значительному уменьшению объема производственной деятельности.

XV. Диспансеризация

Цель диспансеризации – сохранение трудоспособности больного и предупреждение развития и прогрессии осложнений.

При регистрации первичных больных учитывается генеалогический анамнез, проводятся объективное клиническое обследование и лабораторные тесты, обследование у окулиста, невропатолога, стоматолога, для женщин – у гинеколога. Интервалы посещений поликлиники для больных сахарным диабетом – 1 раз в 2–8 недель в зависимости от течения заболевания (табл. 32).

Таблица 32

Периодичность обследования больных сахарным диабетом без осложнений

Показатель	СД 1 типа	СД 2 типа
	Частота обследования	
1	2	3
Самоконтроль гликемии	3–4 раза в день. В дебюте заболевания и при декомпенсации – ежедневно!	В дебюте заболевания и при декомпенсации – ежедневно несколько раз в день В дальнейшем зависит от возраста и вида сахароснижающей терапии: при инсулинотерапии и в молодом возрасте – ежедневно не менее 1–3 раз в сутки; при диетотерапии и приеме ПССП в пожилом возрасте – несколько раз в неделю в разное время суток

1	2	3
Гликированный гемоглобин НbA1C	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3–4 месяца
Биохимический анализ крови (белок, холестерин, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, К, Na, Са)	1 раз в год	1 раз в год (при отсутствии изменений)
Общий анализ крови	1 раз в год	1 раз в год
Общий анализ мочи	1 раз в год	1 раз в год
Микроальбуминурия	1 раз в год после 5 лет от начала заболевания	2 раза в год с момента диагностики диабета
Контроль АД	При каждом посещении врача	При каждом посещении врача
ЭКГ	1 раз в год	1 раз в год
Консультация кардиолога	По показаниям	1 раз в год
Осмотр ног	При каждом посещении врача	При каждом посещении врача
Осмотр офтальмолога (прямая офтальмоскопия с широким зрачком)	1 раз в год после 5 лет от начала заболевания, по показаниям – чаще	1 раз в год с момента диагностики диабета, по показаниям – чаще
Консультация невропатолога	По показаниям	1 раз в год с момента диагностики диабета
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в год	1 раз в год

При выявлении признаков хронических осложнений сахарного диабета, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

XV.1. Показания к госпитализации больных сахарным диабетом 1 типа

- Дебют сахарного диабета (для назначения и подбора инсулинотерапии и обучения больного правилам самоконтроля гликемии, режима питания, труда и т.п.).
- Диабетический кетоацидоз, прекома или кома (кетоацидотическая, гипогликемическая).

- Прогрессирование сосудистых осложнений.
- Ургентные состояния: инфекции, интоксикации, показания к операции.
- Изменение терапии, требующее обучения пациента и мониторинга основных показателей.

XV.2. Показания к госпитализации больных сахарным диабетом 2 типа

- Выраженная декомпенсация углеводного обмена, требующая перевода на инсулинотерапию.
- Прекома или кома (кетоацидотическая, гиперосмолярная, гипогликемическая).
- Прогрессирование сосудистых осложнений.
- Изменение терапии, требующее обучения пациента и мониторинга основных показателей.
- Обучение больного в «школе сахарного диабета» – госпитализация в дневной стационар.

XVI. Профилактика сахарного диабета

XVI.1. Профилактика сахарного диабета 1 типа

Известные методы лечения СД 1 типа не позволяют излечивать больных. Единственный способ снижения заболеваемости СД 1 типа – первичная профилактика болезни у лиц с высоким генетическим риском. Целью первичной профилактики является предупреждение или блокирование уже начавшейся аутоиммунной реакции против собственных β -клеток. Профилактику следует проводить лицам, у которых обнаруживают молекулярно-генетические маркеры (комбинации аллелей HLA – DQA1-DQB1) СД 1 типа.

Первичная профилактика включает:

1) предупреждение внутриутробных вирусных инфекций, а также вирусных инфекций у детей и подростков (краснуха, корь, паротит, ветряная оспа и др.);

2) исключение из рациона детей питательных смесей на основе коровьего молока или содержащих глютен, так как показано, что эти компоненты могут вызвать аутоиммунную реакцию против β -клеток;

3) исключение из рациона продуктов с нитрозосодержащими консервантами или красителями.

XVI.1. Профилактика сахарного диабета 2 типа

Профилактика СД 2 типа проводится у лиц с избыточной массой тела и нарушением толерантности к глюкозе. К профилактическим мероприятиям относятся снижение массы тела и увеличение физической активности. Так, снижение массы тела на 7 % в сочетании с активизацией физической активности снижает переход стадии нарушения толерантности к глюкозе в СД 2 типа на 58 %, этот эффект прямо пропорционален возрасту и индексу массы тела.

В качестве лекарственных препаратов, способных предотвратить или отсрочить развитие СД 2 типа, рассматривают метформин, тиазолидиндионы и ингибиторы α -глюкозидаз.

XVII. Прогноз при сахарном диабете

Прогноз при сахарном диабете сравнительно благоприятен при стабильном течении заболевания, стойкой компенсации и систематическом наблюдении. Прогноз в отношении выздоровления, как правило, неблагоприятный. В настоящее время сахарный диабет неизлечим. Длительность жизни и трудоспособность больного диабетом во многом зависят от своевременного выявления заболевания, его тяжести, осложнений, возраста пациента и правильного лечения. Чем раньше возникает диабет, тем в большей мере укорачивается жизнь больного. Прогноз при сахарном диабете в основном определяется степенью поражения сердечно-сосудистой системы. Наиболее частой причиной смерти при диабете является сосудистая патология (инфаркт миокарда, инсульт, нефропатия).

Прогноз при СД 1 типа зависит от возраста, в котором дебютировало заболевание: чем меньше этот возраст, тем короче продолжительность жизни. Продолжительность жизни при СД 1 типа меньше средних значений для общей популяции. До половины больных погибают от ХПН (как правило, через 35–40 лет с момента дебюта болезни), через 20–25 лет у пациентов развиваются не только микро-, но и макро-сосудистые осложнения, приводящие к смерти от ИБС, инсульта или ишемического поражения ног, гангрены или смерти после ампутаций. Прогрессирование осложнений при СД 1 типа зависит в первую оче-

редь от гликемического контроля, однако наличие осложнений – артериальной гипертензии, нейропатии и др. – являются независимыми факторами риска инвалидизации и преждевременной смерти. Длительность СД 1 типа и невропатия являются важными факторами развития тяжелых гипогликемий, заканчивающихся фатально. Однако данные, полученные в последние десятилетия, дают оптимистические предпосылки. Разработаны практически совершенные препараты инсулина и средства их введения, средства для самоконтроля. Доказана возможность поддержания организма больного в состоянии компенсации практически в течение всей жизни, а это – залог успешной борьбы с возникновением сосудистых осложнений.

При эффективной терапии СД 2 типа прогноз для жизни больных, как правило, относительно благоприятный.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Триггерами аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы при сахарном диабете 1 типа являются: а) цитотоксические вирусы; б) продукты на основе пчелиного меда; в) продукты на основе коровьего молока; г) нитриты / нитраты; д) ненасыщенные жирные кислоты. Выберите правильную комбинацию ответов:

- 1) а, в, г;
- 2) б, г, д;
- 3) а, б, г, д;
- 4) б, в, г;
- 5) а, б, в, г, д.

2. Какие патогенетические механизмы характерны для сахарного диабета 2 типа? Выберите правильную комбинацию ответов: а) нарушение чувствительности тканей к действию инсулина (инсулинорезистентность); б) аутоиммунная деструкция β -клеток поджелудочной железы; в) нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы; г) гиперпродукция глюкозы печенью; д) активация контринсулярных гормонов.

- 1) а, в;
- 2) б, г, д;
- 3) а, г, д;
- 4) а, в, г;
- 5) а, б, в, г, д.

3. Какая клиническая симптоматика характерна для сахарного диабета? Выберите правильную комбинацию ответов: а) полиурия; б) плохое заживление ран; в) боли в области сердца; г) полидипсия; д) астенический синдром; е) кожный зуд.

- 1) а, г;
- 2) в, д, е;
- 3) б, д;
- 4) а, г, д, е;
- 5) а, б, г, д, е.

4. Какой уровень глюкозы капиллярной крови (ммоль / л) соответствует нарушению толерантности к глюкозе?

- 1) натощак $< 6,1$ через 2 часа $\geq 7,8$ и $< 11,1$;
- 2) натощак $< 7,0$ через 2 часа $\geq 7,8$ и $< 11,1$;
- 3) натощак $< 6,0$ через 2 часа $\geq 6,1$ и $< 8,0$;
- 4) натощак $< 6,1$ через 2 часа $\geq 7,1$ и $< 11,1$;
- 5) натощак $> 5,5$ через 2 часа $\geq 7,8$ и $< 11,1$.

5. Что является основным лабораторным критерием при установлении диагноза сахарного диабета?

- 1) уровень постпрандиальной гликемии;
- 2) уровень глюкозурии;
- 3) уровень фруктозамина в сыворотке крови;
- 4) уровень гликемии натощак;
- 5) уровень гликированного гемоглобина.

б) Какие рекомендации диетотерапии помогают предотвратить постпрандиальную гипергликемию у больных сахарным диабетом 2 типа? Выберите правильную комбинацию ответов: а) дробный прием углеводов; б) ограничение потребления насыщенных жиров; в) подсчет углеводов по системе хлебных единиц; г) увеличение потребления клетчатки; д) ограничение потребления легкоусвояемых углеводов:

- 1) а, в;
- 2) б, в, д;
- 3) а, г, д;
- 4) б, г, д;
- 5) в, г, д.

7. Суточная калорийность питания для пациента с сахарным диабетом рассчитывается на основании: а) реальной массы тела; б) идеальной массы тела; в) физической нагрузки; г) возраста; д) дозы сахароснижающих препаратов; е) пола. Выберите правильную комбинацию ответов:

- 1) а, г;
- 2) а, в, г, е;
- 3) б, г;
- 4) а, в, г, д, е;
- 5) б, в, е.

8. Механизм действия препаратов сульфонилмочевины состоит: а) в повышении секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы; б) в уменьшении инсулинорезистентности жировой ткани; в) в снижении всасывания углеводов в тонком кишечнике; г) в повышении утилизации глюкозы в печени и мышцах; д) в восстановлении чувствительности β -клеток к глюкозе. Выберите правильную комбинацию ответов:

- 1) а, б, г, д;
- 2) а, б, в;
- 3) а, д;
- 4) б, д;
- 5) б, в, г.

9. Какое побочное действие при использовании бигуанидов может развиваться у больного сахарным диабетом с заболеваниями, ведущими к тканевой гипоксии (легочная недостаточность, выраженная анемия, сердечная недостаточность и др.)?

- 1) анорексия;
- 2) лактатацидоз;
- 3) кетоацидоз;
- 4) гипогликемия;
- 5) агранулоцитоз.

10. На абсорбцию инсулина из места инъекции влияют: а) доза введенного инсулина; б) количество съеденных хлебных единиц; в) место введения инсулина; г) путь введения инсулина; д) мышечная работа или массаж области инъекции. Выберите правильную комбинацию ответов:

- 1) а, в;
- 2) б, г, д;
- 3) а, б, г, д;
- 4) а, в, г, д;
- 5) а, б, в, г, д.

11. Абсолютными показаниями для инсулинотерапии являются:
а) кетоацидотическая кома; б) острый коронарный синдром; в) гипогликемическая кома; г) беременность и роды; д) отсутствие эффекта от диетотерапии. Выберите правильную комбинацию ответов:

- 1) а, в, г;
- 2) а, г;
- 3) б, д;
- 4) б, г, д;
- 5) а, б, в, г, д.

12. Какой из препаратов инсулина имеет наибольшую продолжительность действия?

- 1) актрапид;
- 2) лантус;
- 3) хумалог;
- 4) протафан;
- 5) инсуман базаль.

13. Назовите осложнения и побочные эффекты инсулинотерапии. Выберите правильную комбинацию ответов: а) гипогликемии; б) аллергические реакции; в) увеличение массы тела; г) липодистрофии в местах инъекций; д) кетоацидоз; е) лактацидоз:

- 1) а, г;
- 2) в, д, е;
- 3) а, б, в, г;
- 4) а, г, д, е;
- 5) а, б, г, д.

14. Назовите основной критерий степени компенсации сахарного диабета при длительном наблюдении:

- 1) С-пептид;
- 2) постпрандиальная гликемия;
- 3) фруктозамины;

- 4) расчетная средняя суточная гликемия;
- 5) гликированный гемоглобин.

15. Какие препараты являются препаратами выбора при лечении артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом?

- 1) ингибиторы АПФ;
- 2) бета-блокаторы;
- 3) диуретики;
- 4) агонисты имидазолиновых рецепторов;
- 5) антагонисты кальция.

16. Какой уровень АД является целевым у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертонией?

- 1) $\leq 120/80$ мм рт. ст;
- 2) $\leq 125/75$ мм рт. ст.;
- 3) $\leq 130/80$ мм рт. ст;
- 4) $\leq 140/90$ мм рт. ст;
- 5) $\leq 150/90$ мм рт. ст.

17. Какие сахароснижающие препараты разрешены к применению у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей патологией почек? Выберите правильную комбинацию ответов: а) манинил; б) глюренорм; в) метформин; г) диабетон; д) инсулин.

- 1) а, б, г;
- 2) а, в, д;
- 3) б, г, д;
- 4) б, д;
- 5) б, в, г.

18. Исследование глазного дна для выявления диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа рекомендуется проводить:

- 1) через 2 года после диагностики заболевания;
- 2) при сопутствующей артериальной гипертонии – сразу после выявления сахарного диабета 2 типа, у остальных пациентов – не позднее, чем через 2 года после диагностики заболевания;
- 3) сразу после выявления сахарного диабета 2 типа;
- 4) через 6 месяцев после выявления сахарного диабета 2 типа;
- 5) через 1 год после диагностики заболевания.

19. Наиболее опасное проявление диабетической автономной кардиальной нейропатии:

- 1) синусовая тахикардия;
- 2) безболевая ишемия миокарда;
- 3) «ригидный» сердечный ритм;
- 4) ортостатическая гипотония.

20. Диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии характеризуется:

а) уровнем альбуминурии менее 30 мг/сут; б) уровнем альбуминурии 30–300 мг/сут; в) уровнем альбуминурии более 300 мг/сут; г) как правило, нормальным уровнем АД; д) повышением уровня креатинина сыворотки крови; е) снижением скорости клубочковой фильтрации; ж) как правило, наличием артериальной гипертензии. Выберите правильную комбинацию ответов:

- 1) а, г;
- 2) а, в, д;
- 3) а, б, г, д;
- 4) б, г;
- 5) б, в, г.

Правильные ответы: 1–1; 2–4; 3–5; 4–1; 5–4; 6–3; 7–2; 8–3; 9–2; 10–4; 11–2; 12–2; 13–3; 14–5; 15–1; 16–3; 17–3; 18–3; 19–2; 20–4.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. У мужчины 48 лет при проведении диспансерного осмотра выявлена гипегликемия натощак 10 ммоль/л, через 2 часа после еды 12,2 ммоль/л, глюкозурия 3 %, ацетонурии нет. Родная сестра и отец больны сахарным диабетом. ИМТ у больного 38 кг/м², ОТ 111 см. Какой вариант нарушения углеводного обмена у больного?

- 1) сахарный диабет 1 типа;
- 2) сахарный диабет 2 типа;
- 3) сахарный диабет 2 типа инсулинопотребный;
- 4) нарушение толерантности к глюкозе;
- 5) вторичный сахарный диабет.

2. Девушка 19 лет после перенесенной ОРВИ отметила появление жажды, учащенного мочеиспускания, слабости, кожного зуда. Данные

лабораторного исследования: глюкоза крови 19 ммоль/л, глюкозурия 4 %, ацетонурия. Какой тип сахарного диабета у больной?

- 1) сахарный диабет 1 типа;
- 2) сахарный диабет 2 типа;
- 3) сахарный диабет 2 типа инсулинопотребный;
- 4) вторичный сахарный диабет;
- 5) гестационный сахарный диабет;
- 6) сахарный диабет 2 типа у молодых (MODY).

3. Больной К., 63 лет, болен сахарным диабетом 2 типа около 3 лет, принимает амарил 1 мг/сут, глюкофаж 2000 мг/сут. Поступил в кардиологическое отделение с диагнозом: острый инфаркт миокарда. При поступлении гликемия 11,2 ммоль/л, глюкозурия, ацетонурии нет. Какова тактика сахароснижающей терапии?

- 1) необходимо заменить сульфаниламидный сахароснижающий препарат;
- 2) следует проводить комбинированное лечение инсулином короткого действия и пероральными сульфаниламидными препаратами;
- 3) следует назначить комбинированную терапию инсулином и бигуанидами;
- 4) отменить пероральные сахароснижающие препараты и назначить простой инсулин в 3–4 инъекциях под контролем гликемии;
- 5) необходимо лечить больного бигуанидами.

4. Больной В., 46 лет, страдает сахарным диабетом 2 типа. На фоне диеты и приема диабетона МВ заболевание компенсировано. Планируется операция по поводу калькулезного холецистита. Рекомендуемая тактика сахароснижающей терапии:

- 1) сохранение прежней схемы терапии;
- 2) назначение манинила;
- 3) отмена диабетона;
- 4) инсулинотерапия;
- 5) добавление метформина.

5. Больная С., 26 лет, с сахарным диабетом 1 типа. Получает в сутки 18 ед. лантуса и около 26 ед. новорапида. При развитии у больной заболевания, сопровождающегося подъемом температуры, необходимо:

- 1) отменить инсулин;
- 2) снизить количество потребляемых углеводов;

- 3) увеличить получаемую суточную дозу инсулина;
- 4) рекомендовать пероральные сахароснижающие препараты;
- 5) уменьшить суточную дозу инсулина.

6. Больная З., 56 лет, страдает сахарным диабетом 2 типа, получает манинил. Диагноз сахарного диабета установлен 4 года назад. При обследовании выявлена суточная протеинурия 0,3–0,6 мг/сут; скорость клубочковой фильтрации 130 мл/мин; уровень АД 175/100 мм рт. ст. Какое утверждение относительно поражения почек верно?

- 1) показано назначение ингибиторов АПФ;
- 2) поражение почек соответствует стадии микроальбуминурии диабетической нефропатии;
- 3) поражение почек обусловлено гипертонической болезнью;
- 4) рекомендуется динамическое наблюдение с целью уточнения состояния почек с отказом от медикаментозной терапии;
- 5) скорость клубочковой фильтрации требует повторного определения, поскольку не соответствует обнаруженным данным.

Правильные ответы: 1–2; 2–1; 3–4; 4–4; 5–3; 6–1.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М. : Медиа Сфера, 2007. – 112 с.
2. Балаболкин, М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений : учеб. пособие / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнинская. – М. : ОАО «Изд-во "Медицина"», 2005. – 512 с.
3. Дедов, И. И. Сахарный диабет: руководство для врачей / И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М. : Универсум паблишинг, 2003. – 455 с.
4. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
5. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. – Diabetes Care. – 2006. – P. S1. – S. 116.
6. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes // International Diabetes Federation. – Brussels. – 2005.
7. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. A consensus statement from the ADA & EASD. Diabetes Care 2006; 29: 1963.

**Таблица замены хлебных (углеводных) единиц
хлебная (углеводная) единица – 10–12 граммов чистых углеводов –
содержится в следующих порциях продуктов:**

Продукты	Единицы измерения	Вес (объем)
1	2	3
МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ (учитываются только жидкомолочные)		
Молоко, кефир, сыворотка, сливки любой жирности	1 стакан	200 мл
Сырник (средний)	1 шт.	75 г
Вареники (зависит от размера)	2–4 шт.	
Творожная масса (сладкая), глазированный сырок	1 сырок	50 г
Мороженое	2/3 порц.	65–70 г
КРУПЫ		
Крупа сырая (любая)	1 ст. л.	15–20 г
Крупа вареная (каша) – любая	2 ст. л. с горкой	45–60 г
ХЛЕБОБУЛОЧНЫЕ И КОНДИТЕРСКИЕ ИЗДЕЛИЯ		
Крахмал, мука	1 ст. л.	15 г
Вермишель, лапша, рожки вареные	2–4 ст. л. в зависимости от формы изделия	45–60 г
Панировочные сухари	1 ст. л.	15 г
Хлеб (белый, серый, булочки, кроме сдобы)	1 кусок (от средней части стандартного батона перпендикулярный срез шириной 1 см)	20 г
Хлеб ржаной	1 кусок (от 1/4 буханки шириной 1,3 см)	25 г
Хлеб с отрубями	1 кусок (шириной 1,5 см)	35 г
Булка сдобная	1/2 шт.	20 г
Сухари, сушки	2 шт. (зависит от размера)	20 г
Крекеры крупные	3 шт. (зависит от размера)	20 г
Слоеное, дрожжевое тесто (сырое)		25–35 г
Блины, блинчики с творогом, оладьи	1 шт.	Среднего размера

1	2	3
ОВОЩИ		
Картофель (величиной с крупное куриное яйцо)	1 шт.	65 г
Пюре картофельное	2 ст. л.	75 г
Жареный картофель	2 ст. л.	35 г
Сухой жареный картофель (чипсы)		20–25 г
Кукуруза	1/2 початка	100 г
Горошек зеленый	7 ст. л.	120 г
Фасоль	7 ст. л.	120 г
Морковь (крупная) считать, если съедаете много	3 шт.	
Свекла (большая)	1 шт.	
ФРУКТЫ, ЯГОДЫ		
Ананас	1 ломтик (поперечный срез)	140 г
Банан (крупный) (вес с кожурой)	1/2 шт.	90 г
Груша	1 шт.	90–100 г
Арбуз (вес с кожурой)	Ломтик	250–300 г
Дыня «Колхозница» (вес с кожурой)	Ломтик	130 г
Персик (средний)	1 шт.	120 г
Абрикос (средний)	3 шт.	120 г
Сливы синие (средние)	3–4 шт.	120 г
Мандарины (мелкие)	3 шт.	170 г
Апельсин (средний)	1 шт.	150 г
Грейпфрут (крупный)	1/2 шт.	170 г
Яблоко красное или зеленое (среднее)	1 шт.	100 г
Манго		80–90 г
Хурма (средняя)	1 шт.	80–90 г
Клубника (средняя)	10 шт. – блюдце	120–160 г
Вишня (крупная)	15 шт. – блюдце	120 г
Виноград	12 шт.	70 г
Земляника, ежевика, малина, черная смородина, крыжовник, брусника	1 стакан	140–170 г
Сухофрукты		20 г

Окончание

1	2	3
НАПИТКИ, РАФИНИРОВАННЫЕ УГЛЕВОДЫ		
Сок яблочный, грейпфрута, апельсиновый	0,5 ст.	100 г
Сок виноградный	0,3 ст.	70 г
Пиво	1 ст.	250 мл
Квас	1 ст.	250 мл
Сахар-песок	2 ч. л.	10 г
Сахар кусковой (рафинад)	2 шт.	10 г
Мед	1,5 ч. л.	12–15 г
Варенье	1,5 ч. л.	12–15 г
МЯСНЫЕ ПРОДУКТЫ (учитываются только те, в которые в процессе приготовления добавляют углеводы)		
Пельмени	4 шт.	
Колбаса вареная, сосиски	2 шт.	100 г
Котлета (средняя)	1 шт.	40 г

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Примерный план питания на 1500 ккал/сут (на 12 ХЕ)

Прием пищи	Время	Количество ХЕ	Продукты питания
1-й завтрак	8.00	2 ХЕ	Овощной салат без масла или овощи в любом виде 1/2 стакана вареной крупы (рис, вермишель, гречневая крупа, овсяная крупа) – это <u>1 ХЕ</u> 1 кусок хлеба весом 30 г – это <u>1 ХЕ</u> 2 куска нежирной колбасы или 2 куска сыра, нежирный творог Стакан чая или кофе
2-й завтрак	11.00	2 ХЕ	1 фрукт – <u>1 ХЕ</u> (1 яблоко весом 100 г или 1 груша, или 1 апельсин, или 1 персик, или 2 мандарина, или неполный стакан ягод) 1 кусок хлеба весом 30 г (<u>1 ХЕ</u>) + сыр или нежирная колбаса весом 30 г
Обед	14.00	4 ХЕ	Овощной салат или овощи в любом виде Щи вегетарианские (если мало картофеля или крупы, можно не учитывать) Гарнир: 1 стакан вареной крупы (<u>2 ХЕ</u>) + + 150 г мяса или рыба, 2 сосиски 1 кусок хлеба весом 30 г (<u>1 ХЕ</u>) Стакан чая или кофе
Полдник	16.30	1 ХЕ	1 стакан кефира или молока (<u>1 ХЕ</u>) + 100 г нежирного творога
Ужин	19.00	2 ХЕ	Овощной салат или овощи в любом виде 1/2 стакана любой вареной крупы или 2 картофелины размером с яйцо (<u>1 ХЕ</u>) 100 г мясной поджарки или рыба, или котлета, или грибы 1 кусок хлеба весом 30 г (<u>1 ХЕ</u>)
2-й ужин	22.00	2 ХЕ	1 фрукт или 1 стакан молока или кефира (<u>1 ХЕ</u>) + + 3 крекера (<u>1 ХЕ</u>)