

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии,
кардиологии с клиникой**

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

*Учебно-методическое пособие
для клинических ординаторов и врачей*

Подписано в печать 14.12.2021. Усл. печ. л. 5,25.
Формат 60×84 1/16. Электронная библиотека. Заказ № 37/21.
197022, Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6-8.
Редакционно-издательский центр ПСПбГМУ

**Санкт-Петербург
РИЦ ПСПбГМУ
2021**

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии,
кардиологии с клиникой*

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

*Учебно-методическое пособие
для клинических ординаторов и врачей*



Санкт-Петербург
РИЦ ПСПбГМУ
2021

УДК 616.379-008.64-07-08 (075.5)
ББК 54.15я7
Д44

Авторы:

А.Р. Волкова – д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Е.Н. Остроухова – к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

С.В. Дора – к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

О.Д. Дыгун – ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Г.В. Семикова – ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Под редакцией д.м.н., профессора, академика РАН, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова *Е.В. Шляхто*

Рецензент:

Н.Л. Шапорова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

*Утверждено на заседании ЦМК факультета послевузовского образования
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ.
Протокол №5 от 29.09.2020 г.*

Д44 Диагностика и лечение сахарного диабета : учебно-методическое пособие / А.Р. Волкова [и др.]; под ред. Е.В. Шляхто – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. – 84 с.

В пособии представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и диагностике сахарного диабета 1 и 2 типа. Отражены подходы к ведению и лечению больных данной патологии. Описаны наиболее часто встречающиеся осложнения сахарного диабета. Пособие может быть использовано для практических занятий с клиническими ординаторами и врачами.

© РИЦ ПСПбГМУ, 2021

Оглавление

Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999 г.)	7
Диагностика сахарного диабета	8
Дифференциальная диагностика	9
Биохимические аспекты синтеза инсулина	9
Физиологическая секреция инсулина	11
Патогенез сахарного диабета 1 типа	13
Лечение сахарного диабета 1 типа	15
Инсулинотерапия	15
Режимы инсулинотерапии	16
Дозы инсулина	16
Характеристика препаратов инсулина	17
Устройства для введения инсулина	19
Техника инъекций	20
Самоконтроль гликемии	21
Сахарный диабет 2 типа	22
Этиология	22
Патогенез	23
Клинические проявления СД 2 типа	24
Диагностика	25
Скрининг	25
Принципы профилактики	27
Лечение	28
Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии	31
Классы препаратов	32
Ведение пациентов с гипергликемией в стационаре	42
Гипогликемия	44
Провоцирующие факторы	44
Патогенез	44
Клиническая картина	45
Лабораторная диагностика	45
Лечение	45
Диабетический кетоацидоз	46
Провоцирующие факторы	46
Патогенез	47
Клиническая картина	48
Лабораторная диагностика	48
Лечение	50
Принципы инсулинотерапии	50
Принципы регидратации	51
Принципы коррекции электролитных нарушений	52
Принципы коррекции метаболического ацидоза	53
Гиперосмолярное гипергликемическое состояние	53

Провоцирующие факторы	53
Патогенез	54
Клиническая картина	54
Лабораторная диагностика	55
Лечение	56
Принципы инфузионной терапии	56
Принципы инсулинотерапии	57
Молочнокислый ацидоз (лактатацидоз)	57
Провоцирующие факторы	57
Патогенез	58
Клиническая картина	58
Лабораторная диагностика	59
Лечение	59
Диабетическая нефропатия	60
Патогенез	60
Диабетическая ретинопатия	66
Лечение диабетической ретинопатии	67
Диабетическая нейропатия	68
Клиническая картина	68
Патогенез	70
Стадии	71
Группы риска	72
Диагностика	72
Лечение	75
Профилактика	75
Синдром диабетической стопы	76
Этиология и патогенез	76
Диагностика	79
Тестовые задания	80
Ситуационные задачи	81
Список литературы	83

Необходимое оснащение:

- методическое (клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 9-й выпуск, слайды, алгоритмы диагностики и лечения по теме занятия);
- материальное (ноутбук, проектор);
- истории болезни пациентов с сахарным диабетом различной этиологии;
- данные лабораторных и инструментальных исследований;
- тестовые задания по проверке исходного и итогового уровня знаний, клинические задачи по теме занятия.

Цель занятия: изучить этиологию, патогенез, особенности клинического течения сахарного диабета. Научить клинических ординаторов методам диагностики, лечения и профилактики сахарного диабета.

Клинический ординатор должен знать:

- Классификацию, этиологию и патогенез сахарного диабета.
- Особенности клинического течения сахарного диабета 1 и 2 типа.
- Принципы и методы диагностики заболевания.
- Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии.
- Принципы подбора инсулинотерапии, технику инъекций инсулина.
- Причины развития и клинические проявления острых и хронических осложнений сахарного диабета и их методы лечения.

Клинический ординатор должен уметь:

- Целенаправленно проводить опрос пациента (жалобы, анамнез заболевания и жизни).
- Выполнять объективное обследование (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация) основных органов и систем пациентов.
- Мотивированно объяснять последовательность, направленность и диагностическую ценность лабораторно-инструментальных методов, используемых у пациентов с сахарным диабетом.
- Самостоятельно формировать представление о больном.
- Оценить жалобы, данные анамнеза, объективного и лабораторно-инструментального обследования, формулировать развернутый диагноз и назначать необходимую терапию.
- Рекомендовать диету.

Задания для самоподготовки:

1. Классификация сахарного диабета.
2. Основные клинические проявления при сахарном диабете 1 и 2 типа.
3. Диагностические критерии сахарного диабета.
4. Основные методы лечения пациентов с сахарным диабетом (СД).
5. Основные лекарственные средства, используемые в лечении СД 2 типа, механизм их действия, показания и противопоказания.
6. Методы лечения СД 1 типа (режим, диета, инсулинотерапия).
7. Актуальность своевременной диагностики СД.
8. Основные осложнения и угрожающие жизни состояния у пациентов с СД.
9. Осложнения СД: микро- и макроангиопатии, их клинические проявления.
10. Лечебные мероприятия при гипо- и гипергликемических состояниях.
11. Виды диабетических ком, особенности клинических проявлений. Неотложная помощь.
12. Принципы профилактики СД.

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

1. **Сахарный диабет 1 типа** (деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности):
 - Аутоиммунный
 - Идиопатический
2. **Сахарный диабет 2 типа** (с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью **или** с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее)
3. **Другие специфические типы сахарного диабета [16]**
 - Генетические дефекты β -клеточной функции (*MODY-1, 2, 3, 4 и др.*)
 - Генетические дефекты в действии инсулина (*инсулинорезистентность тип A и др.*)
 - Болезни экзокринной части поджелудочной железы (*панкреатит, травмы/панкреатэктомии, опухоли, гемохроматоз, муковисцидоз и др.*)
 - Эндокринопатии (*акромегалия, синдром Иценко-Кушинга, глюкагонома, феохромоцитома, гипертиреоз, соматостатинома, альдостерома и т.д.*)
 - СД, индуцированный лекарствами или химическими веществами (*глюкокортикоиды, тиазиды, адреномиметики, посттрансплантационный СД и др.*)
 - Инфекции (*врожденная краснуха, цитомегаловирус и т.д.*)
 - Необычные формы иммунно-опосредованного диабета (*аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типа, антитела к инсулину, антитела к рецепторам инсулина и т.д.*)
 - Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД (*синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Альстрема*)

4. **Гестационный сахарный диабет**, характеризующийся гипергликемией, выявленной на фоне беременности, но не соответствующий критериям «манифестного» СД [12].

Диагностика сахарного диабета [12, 16]

Все значения гликемии даны в ммоль/л (1 ммоль/л = 18 мг/дл.)

Нормальный уровень глюкозы

- в плазме венозной крови **натощак** < 6,1 ммоль/л
- в плазме венозной крови **через 2 часа после ПГТТ** < 7,8 ммоль/л

Сахарный диабет

- в плазме венозной крови **натощак** $\geq 7,0$ ммоль/л
- в плазме венозной крови **через 2 часа после ПГТТ** или случайное определение $\geq 11,1$ ммоль/л

Нарушенная толерантность к глюкозе

- в плазме венозной крови **натощак** $\geq 6,1$ ммоль/л < 7,0
- в плазме венозной крови **через 2 часа после ПГТТ** $\geq 7,8$ ммоль/л, < 11,1 ммоль/л

Нарушенная гликемия натощак

- в плазме венозной крови **натощак** $\geq 6,1$ ммоль/л < 7,0 ммоль/л
- в плазме венозной крови **через 2 часа после ПГТТ** < 7,8 ммоль/л

Норма у беременных

- в плазме венозной крови **натощак** < 5,1 ммоль/л
- в плазме венозной крови **через 1 час после ПГТТ** < 10,0 ммоль/л
- в плазме венозной крови **через 2 часа после ПГТТ** < 8,5 ммоль/л

Гестационный сахарный диабет

- в плазме венозной крови **натощак** $\geq 5,1$ ммоль/л < 7,0 ммоль/л
- в плазме венозной крови **через 1 час после ПГТТ** $\geq 10,0$ ммоль/л
- в плазме венозной крови **через 2 часа после ПГТТ** $\geq 8,5$ ммоль/л, < 11,1 ммоль/л

Правила проведения ПГТТ

ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание

в течение 8-14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30-50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250-300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г моногидрата глюкозы) на кг массы тела, но не более 75 г (82,5 г). В процессе теста не разрешается курение, физическая нагрузка. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови [14].

ПГТТ не проводится:

- на фоне острого заболевания;
- на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, бета-адреноблокаторы и др.) [12].

В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1 $\geq 6,5$ %.

Нормальным считается уровень HbA1c до 6,0% (42 ммоль/моль). Согласно рекомендациям ВОЗ уровень HbA1c 6,0-6,4% (42-47 ммоль/моль) не позволяет диагностировать СД, обычно он соответствует нарушению толерантности к глюкозе и требует оценки уровня глюкозы крови [16].

Дифференциальная диагностика [12, 16]

Для дифференциальной диагностики СД 1 типа, СД 2 типа, моногенных форм СД может быть проведено определение базального и стимулированного уровня С-пептида, аутоантител к инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе (IA2 и IA-2 β), поверхностным антигенам (ICA), транспортеру цинка (ZnT-8), а также выполнено молекулярно-генетическое исследование.

Биохимические аспекты синтеза инсулина

Поджелудочная железа – это непарный паренхиматозный орган, который относится к железам смешанной секреции и включает в себя экзокринную и эндокринную части. Принимает участие в процессе пищеварения, а также в регуляции углеводного, белкового и жирового обмена в тканях.

Впервые эндокринную функцию поджелудочной железы обнаружил немецкий ученый Пауль Лангерганс в 1869 году, он описал необычные скопления клеток, которые отличались от основной массы по своему

морфологическому строению. Впоследствии эти клетки в его честь были названы «островки Лангерганса» [4].

В настоящее время известно пять типов клеток, входящих в состав панкреатических островков:

- α -клетки, синтезирующие глюкагон, составляют 15-20% общего количества клеточной массы,
- β -клетки, синтезирующие инсулин и амилин, составляют 65-80% общего количества клеточной массы,
- Δ -клетки, синтезирующие соматостатин, составляют 3-10% общего количества клеточной массы,
- PP-клетки, синтезирующие панкреатический полипептид, составляют 3-5% общего количества клеточной массы,
- ϵ -клетки, синтезирующие грелин – «гормон голода», составляют менее 1% общего количества клеточной массы.

Центральным компонентом островков Лангерганса поджелудочной железы являются β -клетки, секретирующие инсулин (рис. 1).

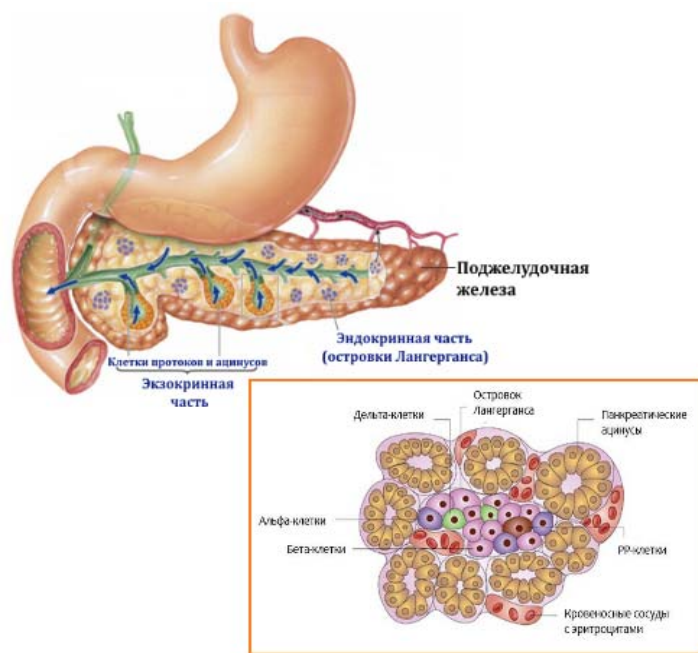


Рис. 1. Строение поджелудочной железы

Инсулин (от лат. *insula* – остров) – гормон пептидной природы. Впервые был выделен канадскими учёными Ф. Бантингом и Ч. Бестом (1921-1922). Он состоит из двух полипептидных цепей, связанных между собой дисульфидными мостиками: А-цепь, содержащая 21 аминокислотный остаток, и В-цепь, образованная 30 аминокислотными остатками.

Биосинтез инсулина включает образование двух неактивных предшественников (препроинсулина и проинсулина), которые в результате протеолиза превращаются в активную форму.

Синтез проинсулина (состоящего из 110 аминокислотных остатков) начинается с образования сигнального пептида на полирибосомах, связанных с эндоплазматическим ретикуломом (ЭР). Сигнальный пептид проникает в просвет ЭР, где расщепляется микросомальными ферментами до проинсулина. Полипептидная цепь проинсулина включает 86 аминокислотных остатков, соединенных линейным пептидом, так называемым С-пептидом. Затем проинсулин транспортируется в комплекс Гольджи, где поступает в незрелые секреторные везикулы – β гранулы и депонируется в них. Под действием протеолитических ферментов проинсулин расщепляется в нескольких участках с образованием инсулина (51 аминокислота) и С-пептида (31 аминокислота) в эквимолярных количествах. Высвобождение инсулина из β клетки происходит путём экзоцитоза – зрелые секреторные гранулы приближаются к плазматической мембране клетки и сливаются с ней. Содержимое гранул секретируется во внеклеточную жидкость и поступает в кровоток [4, 1, 22].

Физиологическая секреция инсулина

Секреция инсулина подразделяется на базальную и стимулированную приемом пищи.

Базальная секреция – поддерживает оптимальный уровень глюкозы плазмы натощак, в интервалах между приемом пищи и во время сна. Она составляет около 1 ед/час. На ее долю приходится 40-50% суточной секреции инсулина.

Стимулированная (прандиальная) секреция – высвобождение инсулина в ответ на прием пищи имеет двухфазный характер.

Первая фаза стимулированной секреции инсулина – ранняя, она связана с экзоцитозом готовых гранул инсулина, которые синтезированы в период между приемами пищи и находятся в непосредственной близости к мембране β -клетки. Продолжительность первой фазы составляет около 3-10 минут.

Вторая фаза – поздняя, в эту фазу происходит синтез новых гранул инсулина, готовых к высвобождению. Продолжительность этой фазы от 30-40 минут до нескольких часов.

Стимуляция секреции инсулина в норме происходит не только под влиянием уровня глюкозы крови. Около 50-70% стимулированной секреции инсулина обеспечивается инкретинами: глюкозозависимым инсулиноотропным полипептидом (ГИП) и глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1) – гормонами, высвобождаемыми К- и L-клетками желудочно-кишечного тракта.

У больных сахарным диабетом нарушена базальная и стимулированная секреция инсулина, что приводит к увеличению амплитуды колебаний гликемии и прогрессированию микрососудистых осложнений сахарного диабета. Для здоровых лиц характерна низкая вариабельность гликемии, поскольку колебания глюкозы находятся в узком диапазоне (рис. 2, рис. 3) [4, 14].

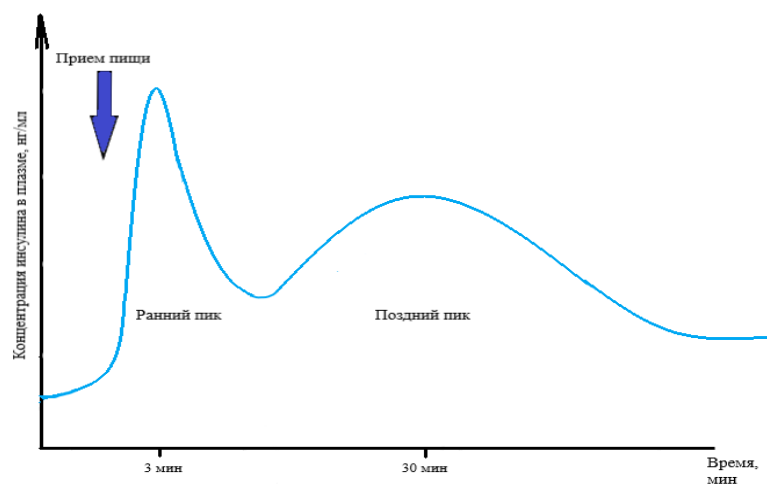


Рис. 2. Прандиальная секреция инсулина

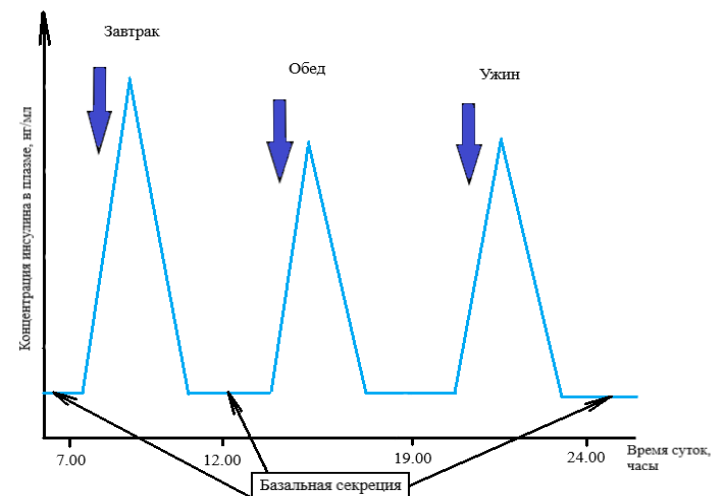


Рис. 3. Физиологическая суточная секреция инсулина

Патогенез сахарного диабета 1 типа

Иммунная система оказывает влияние на процесс заболевания задолго до появления первых клинических симптомов. Основой развития сахарного диабета 1 типа является наличие генетической предрасположенности. Важное значение имеет врожденный дефект Т-супрессоров и присутствие определенных антигенов HLA-класса (главного комплекса гистосовместимости), экспрессия которых значительно увеличивает риск заболевания.

Однако одной генетической предрасположенности для развития заболевания недостаточно. Выявлено множество пусковых факторов внешней среды, которые выступают в роли триггера, запускающего аутоиммунное поражение β -клеток поджелудочной железы у предрасположенных лиц.

Пусковым фактором чаще всего является вирусная инфекция (энтеровирусы, вирус Коксаки, цитомегаловирус и др.). В основе механизма действия вирусов лежит феномен «молекулярной мимикрии», основанный на сходстве «чужеродных» антигенных детерминант и собственных белков человеческого организма. Перекрестное реагирование иммунокомпетентных клеток оказывает прямое цитолитическое действие на β -клетку поджелудочной железы.

Значительное влияние на развитие сахарного диабета оказывает употребление бычьего сывороточного альбумина (так называемого белка АВВ0S), который содержится в коровьем молоке. Данный белок может проникать через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и циркулировать в кровотоке, вызывая сенсibilизацию лимфоцитов и активацию клеточного и гуморального иммунного ответа. Образующиеся при этом антитела к белку АВВ0S, имеют перекрестные реакции с белками островков поджелудочной железы.

Таким образом, применение коровьего молока у новорожденных или в раннем детском возрасте может быть одним из факторов, ведущих к индукции аутоиммунного процесса и развитию сахарного диабета 1 типа (рис. 4).

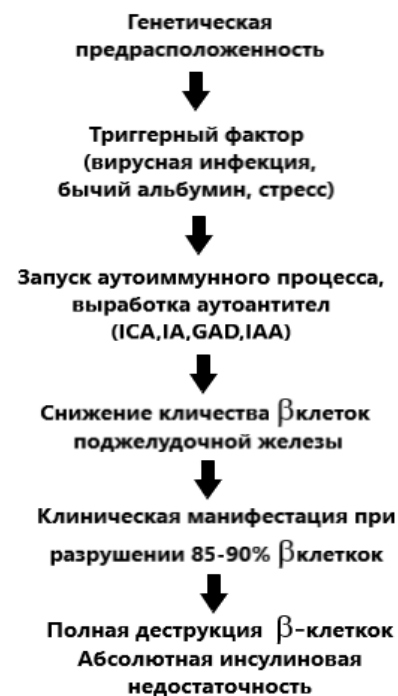


Рис. 4. Патогенез сахарного диабета 1 типа

Под действием факторов внешней среды в β-клетках организма, имеющего наследственную предрасположенность к сахарному диабету,

происходит нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам. Вырабатываются специфические аутоантитела к различным структурам β-клетки поджелудочной железы: аутоантитела к инсулину (IAA), цитоплазме островковых клеток (ICA), глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе островковых клеток (IA2). Развивается аутоиммунный процесс, который приводит к постепенной деструкции и гибели β-клеток, с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Яркая клиническая картина сахарного диабета возникает, как правило, при разрушении 85-90% β-клеток [7, 14].

Лечение сахарного диабета 1 типа

- Инсулинотерапия.
- Самоконтроль гликемии.
- Обучение принципам управления заболеванием [11, 12].

Инсулинотерапия

Заместительная инсулинотерапия является единственным методом лечения СД 1 типа. Питание и физическая активность лишь учитываются для коррекции дозы инсулина.

В большинстве случаев рекомендуется интенсифицированная (синоним – базис-болюсная) инсулинотерапия в режиме многократных инъекций или постоянной подкожной инфузии (помпа).

Обоснованность подобного подхода доказана в исследовании DCCT – Diabetes Control and Complications Trial (Исследование по контролю диабета и его осложнений). Исследование DCCT проводилось с 1982 по 1993 год, включало 1400 пациентов с СД 1 типа и было посвящено изучению влияния различных режимов лечения сахарного диабета на частоту и степень тяжести поздних осложнений. В исследовании были задействованы 29 различных центров США и Канады при участии 600 врачей и других специалистов. Стоимость этого исследования составила 168 млн долларов. Это крупнейшее из когда-либо проводившихся исследований сахарного диабета. Исследование показало, что интенсивная инсулинотерапия позволяет достичь уровня компенсации сахарного диабета, близкого к нормальному и, как следствие, значительно снизить риск развития и степень тяжести осложнений [5].

Интенсивная терапия включает в себя минимум три инъекции инсулина в день, а при использовании инсулиновой помпы (насоса) замена

инъекционной системы производится 1 раз в 3 дня. При любой системе введения инсулина необходимо частое измерение содержания глюкозы в крови (от четырех и более раз в день).

Режимы инсулинотерапии

1. Базальный (фоновый) – используются препараты средней продолжительности (2 инъекции в день), длительного и сверхдлительного действия (1 инъекция в день). Имитируют секрецию инсулина между приемами пищи ночью для поддержания постоянного уровня гликемии.

При помповой инсулинотерапии используются препараты ультракороткого действия (ИУКД).

Базальный инсулин в среднем составляет 30-50% от суточной дозы инсулина.

2. Болюсный:

- пищевой, или прандиальный – используются препараты короткого действия (ИКД) и ультракороткого действия (ИУКД), имитирующие выброс инсулина во время приема пищи.

Необходимо вычислить углеводный коэффициент (УК) – количество единиц инсулина на 1 ХЕ (хлебная единица = 12 г углеводов). Болюсный инсулин в среднем составляет 50-70% от суточной дозы инсулина;

- коррекционный – для снижения повышенного уровня гликемии (используются препараты ИКД и ИУКД). Следует вычислить фактор чувствительности к инсулину (ФЧИ) – на сколько ммоль/л снижает уровень глюкозы крови 1 ЕД инсулина [12].

Дозы инсулина

■ Расчет дозы базального инсулина

Для расчета дозы используются специальные формулы. За основу расчета доз принята масса тела человека, однако лучше всего использовать предполагаемую идеальную массу тела, которая рассчитывается по формуле: **идеальная масса тела = рост (м²) × 19.**

Эти рекомендации основаны на том, что инсулин является анаболическим гормоном, соответственно, способствует увеличению массы тела. Также необходимо учитывать риск возникновения гипогликемии при назначении слишком большой дозы гормона. Следовательно, необходимо избегать избыточного введения инсулина.

Для расчета базальной дозы инсулина используются две формулы:

1. **Доза базального инсулина = идеальная масса тела × 0,2.**
2. 30-50% от суточной дозы инсулина (СДИ).

СДИ = идеальная масса тела × 0,5 или 0,7 или 0,9

Если длительность сахарного диабета

до 5 лет – 0,5 ед. на 1 кг,

от 5 до 10 лет – 0,7 ед. на 1 кг,

больше 10 лет – 0,9 ед. на 1 кг.

Как указано выше, доза базального должна быть 30-50% от суточной дозы инсулина. Для начала терапии доза базального инсулина не должна превышать 40% суточной дозы.

Для наибольшей точности рекомендуется использовать оба варианта расчета базального инсулина, после чего найти среднее арифметическое из полученных значений.

В дальнейшем доза базального инсулина титруется в зависимости от уровня гликемии «на чистом фоне» – по истечении 4-х часов после еды, в ночное время, натошак (гликемия натошак должна быть такой же, как гликемия перед сном).

■ Расчет дозы болюсного инсулина

Используются такие критерии, как углеводный коэффициент и фактор чувствительности к инсулину (см. выше). Они рассчитываются индивидуально для каждого пациента, учитывая правильно заполненный дневник самоконтроля за период не менее 7 дней. Также необходимо учитывать уровень гликемии перед каждым приемом пищи, планируемый род деятельности после инъекции (если планируется физическая нагрузка – дозу инсулина необходимо уменьшить). Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно, до достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля. Ограничений в дозе инсулина не существует [15].

Характеристика препаратов инсулина [12, 23]

Для пациентов с СД 1 типа препаратами выбора являются аналоги генно-инженерного инсулина человека ультракороткого, длительного и сверхдлительного действия (табл. 1).

Таблица 1

Перечень препаратов инсулина, рекомендуемых для лечения СД

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в РФ	Действие		
			начало	пик	длительность
Ультракороткого действия	Инсулин лизпро	Хумалог, РинЛиз	через 5-15 мин (1-10 мин Фиасп)	через 1,5- 2 ч (45-90 мин Фиасп)	4 ч (3-4 ч Фиасп)
	Инсулин аспарт	НовоРапид Фиасп			
	Инсулин глужизин	Апидра			
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	Актрапид НМ	через 20-30 мин	через 2-4 ч	5-6 ч
Средней продолжительности действия	Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный	Протафан НМ Хумулин НПХ	через 2 ч	через 6-10 ч	12-16 ч
Длительного действия	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл	Лантус Инсулин гларгин РинГлар	через 1-2 ч	не выражен	До 24 ч
	Инсулин гларгин 300 ЕД/мл	Туджео			До 36 ч
	Инсулин детемир	Левемир			До 24 ч
Сверхдлительного действия	Инсулин деглудек	Тресиба	через 30-90 мин	отсутствует	Более 42 ч
Готовые смеси аналогов инсулина ультракороткого действия и протаминированных аналогов инсулина	Инсулин лизпро двухфазный Инсулин аспарт двухфазный	ХумалогМикс 25 ХумалогМикс 50 НовоМикс 30	Такие же, как у аналогов инсулина ультракороткого действия и НПХ инсулинов, т. е. в смеси они действуют раздельно		
Готовые комбинации аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия	Инсулин деглудек + инсулин аспарт в соотношении 70/30	Райзодег	Такие же, как у аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия, т.е. в комбинации они действуют раздельно		

Устройства для введения инсулина

■ Инсулиновые шприц-ручки

В настоящее время в основном используются «предзаполненные» инсулиновые шприц-ручки, т.е. внутри корпуса уже находится картридж с инсулином. Такие ручки являются одноразовыми и утилизируются после того, как инсулин в картридже закончился. Стандартный шаг 1ЕД.

■ Инсулиновые помпы

Инсулиновые помпы представляют собой электронное устройство, постоянно носимое пациентом (на поясе, в карманах, в специальных чехлах, прикрепленных к одежде), массой от 65 до 100 г, размером с пейджер, внутри которого находится флакон (резервуар) с инсулином, от него отходит тонкая гибкая трубка (инфузионная система), которая соединена с микроиглой (канюлей), введенной в подкожно-жировую клетчатку. Инсулиновая помпа содержит достаточное количество инсулина для работы в течение по крайней мере 3 дней. Игла для введения инсулина остается в подкожно-жировой клетчатке на 3 дня, но не больше, в противном случае это может привести к появлению различных проблем (образование липогипертрофии; закупорка катетера, через который поступает инсулин; инфицирование кожи в месте инъекции и др.). В помпе используется только один вид инсулина (ИУКД), который подается в двух режимах: базальном (фоновый) и болжсном (на еду и коррекцию высокого уровня глюкозы крови). Помпа может быть применена при любой длительности сахарного диабета, в том числе при дебюте заболевания. Тем не менее в большинстве случаев следует осуществлять перевод на помповую инсулинотерапию не ранее чем через 6 месяцев после манифестации сахарного диабета, после овладения навыками управления диабетом (рис. 5, рис. 6) [20].



Рис. 5. Инсулиновая помпа

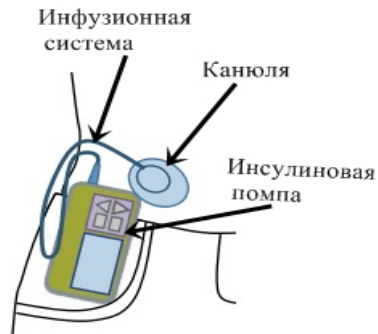


Рис. 6. Инсулиновая помпа

Техника инъекций

ИКД при близком к нормальному уровню гликемии вводится за 20-30 минут до приема пищи. Аналог ИУКД при близком к нормальному уровню гликемии вводится за 10-15 минут до приема пищи.

При повышенном уровне гликемии перед приемом пищи рекомендуется увеличивать интервал времени от инъекции ИКД (ИУКД) до приема пищи.

Рекомендуемыми местами п/к инъекций и инфузии являются:

а) живот в пределах следующих границ: примерно 1 см выше лонного сочленения, примерно 1 см ниже нижнего ребра, примерно 1 см в сторону от пупка и латерально до среднебоковой линии. Смещаться латерально по поверхности передней брюшной стенки не рекомендуется у пациентов пониженного питания, так как толщина подкожно-жировой клетчатки уменьшается, что повышает риск внутримышечного введения. Также не следует делать инъекции/инфузию в область пупка и средней линии живота, где подкожно-жировая клетчатка тонкая;

б) передненаружная часть верхней трети бедер;

в) верхненаружная часть ягодиц и наружная часть поясничной области;

г) средняя наружная треть плеч. Обычно область плеча не рекомендуется для самостоятельных инъекций из-за высокого риска в/м введения препарата (невозможно сформировать складку кожи).

Инсулин должен вводиться в здоровую подкожно-жировую клетчатку, следует избегать внутрикожных и внутримышечных инъекций, а также шрамов и участков липогипертрофии.

Всегда следует соблюдать правильное чередование мест инъекций, чтобы не допустить развития липогипертрофии, приводящей к нарушению

всасывания инсулина и variability гликемии. Важно вводить каждую последующую инъекцию на расстоянии минимум 1 см от предыдущей инъекции и использовать все возможные места для инъекций (рис. 7).

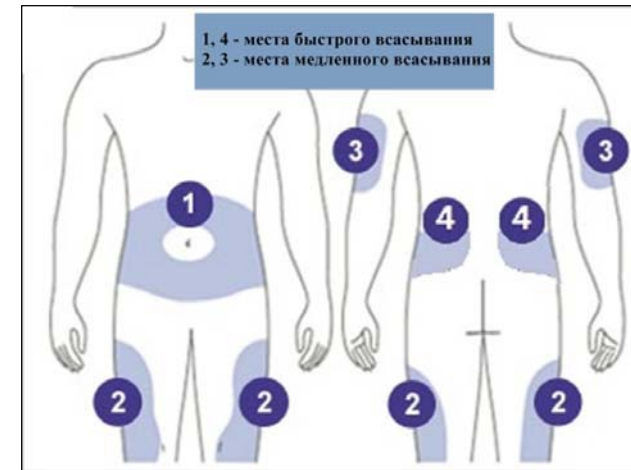


Рис. 7. Рекомендуемые места введения инсулина

Самоконтроль гликемии

Целевой уровень гликированного гемоглобина устанавливается индивидуально с учетом ожидаемой продолжительности жизни пациента, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, риска тяжелых гипогликемий. Рекомендуется определять уровень гликемии не менее 4 раз в сутки (перед едой, через 2 часа после еды, на ночь, периодически ночью). Для самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендуется

применять индивидуальные глюкометры (рис. 8) и устройства для непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ).

Системы НМГ измеряют глюкозу в интерстициальной жидкости непрерывно с частотой 5-15 минут с помощью устанавливаемых подкожно датчиков (сенсоров). Существует разница между отображаемым значением интерстициальной и капиллярной глюкозы (в среднем на 8-10 минут,



Рис. 8. Индивидуальный глюкометр

максимально до 20 минут). Таким образом, в случае стабильного уровня глюкозы в крови отображаемые уровни будут близки к уровням капиллярной глюкозы [3, 6].

Однако во время быстрого повышения или понижения уровня глюкозы в крови отображаемое значение, как правило, будет ниже или выше, соответственно (рис. 9).

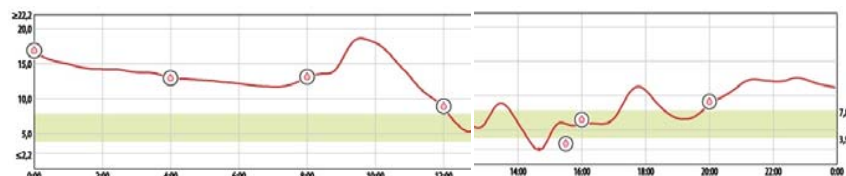


Рис. 9. График варибельности гликемии в течение суток

(Дедов Иван Иванович Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике // Сахарный диабет. 2010. №3.

URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-razvitie-tehnologiy-v-diagnostike-lechenii-i-profilaktike>

В настоящее время большое внимание уделяется оценке варибельности гликемии, поскольку уровень гликированного гемоглобина отражает лишь среднее значение глюкозы за 3 месяца, не показывая диапазон значений в течение дня, который имеет большое значение для профилактики диабетических осложнений.

Сахарный диабет 2 типа

СД 2 типа – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

Этиология

Сахарный диабет 2 типа – многофакторное заболевание с наследственной предрасположенностью. Реализуется чаще всего при наличии **факторов риска:**

- ожирение, особенно висцеральное;
- СД2 у ближайших родственников;

- этническая принадлежность (афроамериканцы, латиноамериканцы, азиаты);
- малоподвижный образ жизни;
- особенности диеты (высокое потребление рафинированных жиров, углеводов, низкое потребление клетчатки);
- гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- артериальная гипертензия (>140/90 мм рт. ст.);
- дислипидемия (снижение ЛПВП <0,9 ммоль/л и/или повышение триглицеридов >2,82 ммоль/л);
- синдром поликистозных яичников у женщин;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний.

Патогенез

В основе патогенеза лежит взаимодействие генетических факторов и факторов внешней среды [4, 12].

Формирование развития сахарного диабета 2 типа характеризуется следующими процессами:

1) **Инсулинорезистентность (снижение чувствительности тканей к инсулину и утилизации глюкозы).** Развитию инсулинорезистентности способствуют генетическая предрасположенность, ожирение, повышенное содержание свободных ЖК в крови, гиперинсулинемия

2) **Секреторная дисфункция β-клеток.** У пациентов с сахарным диабетом 2 типа отсутствует первая фаза стимулированной секреции инсулина, а вторая фаза наступает позже и происходит практически непрерывно (рис. 10). В результате наступает длительная гиперинсулинемия, которая компенсирует гипергликемию и нарастающую инсулинорезистентность. В конечном итоге происходит снижение чувствительности и числа инсулиновых рецепторов, подавление эффектов инсулина, что приводит к усугублению инсулинорезистентности, нарушению толерантности к глюкозе и гипергликемии в течение дня. Секреторная дисфункция β-клеток со временем прогрессирует (см. рис. 10).

3) Вследствие инсулинорезистентности гепатоцитов происходит **увеличение продукции глюкозы печенью**, что приводит к гипергликемии натощак.

Длительная гипергликемия сама по себе неблагоприятно влияет на секрецию инсулина β-клетками, что может привести к истощению продукции инсулина и утрате чувствительности β-клеток к колебаниям глюкозы. Вследствие этих процессов происходит прекращение выработки

инсулина. Это явление получило название **глюкозотоксичность**. У таких пациентов быстрее формируется вторичная абсолютная инсулиновая недостаточность, что приводит к инициации инсулинотерапии [4, 12].

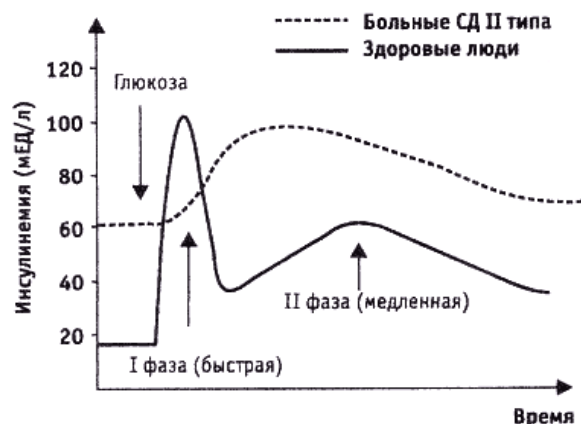


Рис. 10. Секреция инсулина у здоровых людей и у больных сахарным диабетом 2 типа

Клинические проявления СД 2 типа

Сахарный диабет 2 типа характеризуется длительной бессимптомной стадией развития. Чаще всего выявляется случайно на рутинном медицинском обследовании.

Могут возникнуть симптомы, связанные с длительной гипергликемией и дефицитом инсулина: полиурия, полидипсия, сухость во рту, снижение массы тела, слабость, утомляемость.

Чаще всего сахарный диабет 2 типа манифестирует у лиц старше 40 лет, при этом у подавляющего числа пациентов имеются компоненты метаболического синдрома:

- абдоминальное ожирение (объем талии у женщин ≥ 80 см, у мужчин ≥ 94 см);
- повышение триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин;
- повышение АД: систолическое АД > 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД > 85 мм рт.ст.;
- повышение глюкозы венозной крови $> 5,6$ ммоль/л натощак;

– нарушение толерантности к глюкозе.

Часто от манифестации сахарного диабета до постановки диагноза проходит длительное время, вследствие чего в клинической картине могут преобладать симптомы поздних осложнений сахарного диабета:

- снижение зрения (диабетическая ретинопатия);
- снижение чувствительности нижних конечностей (диабетическая полинейропатия);
- язвенные поражения нижних конечностей (синдром диабетической стопы);
- инфаркты, инсульты, перемежающаяся хромота (макроангиопатии) и др.

Диагностика

Единые критерии диагностики СД представлены в разделе «Диагностика сахарного диабета».

Скрининг

Массовый скрининг взрослого населения позволяет предупредить развитие сахарного диабета 2 типа или обнаружить уже существующее заболевание на ранней стадии (табл. 2).

Таблица 2

Скрининг с целью исключения сахарного диабета 2 типа

Возраст начала скрининга	Группы проведения скрининга	Частота обследования
Любой взрослый	С ИМТ > 25 кг/м ² + 1 из факторов риска	При нормальном результате – 1 раз в 3 года
Любой взрослый	Высокий риск при проведении анкетирования (результат опросника FINDRISC ≥ 12)	
> 45 лет	С нормальной массой тела в отсутствие ФР	Лица с предиабетом – 1 раз в год

Проводится исследование глюкозы плазмы натощак или ПГТТ с 75 г глюкозы или определяется гликированный гемоглобин. В результате скрининга может быть выявлен сахарный диабет, предиабет или отклонения могут быть не обнаружены.

Предиабет – одно из ранних нарушений углеводного обмена (нарушение гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе). Для такого пациента необходимо начало профилактических мероприятий по предотвращению развития сахарного диабета 2 типа и ежегодный скрининг.

Для выявления групп скрининга используется опросник FINDRICS (Finnish Diabetes Risk Score), позволяющий выяснить вероятность развития сахарного диабета 2 типа в течение 10 лет [2]:

1. Возраст:
 - До 45 лет – 0 баллов
 - 45-54 года – 2 балла
 - 55-64 года – 3 балла
 - Старше 65 лет – 4 балла
2. Индекс массы:
 - Менее 25 кг/м² – 0 баллов
 - 25-30 кг/м² – 1 балл
 - Больше 30 кг/м² – 3 балла
3. Окружность талии:

Мужчины	Женщины	Баллы
<94 см	<80 см	0 баллов
94-102 см	80-88 см	3 балла
> 102 см	> 88 см	4 балла

4. Как часто вы едите овощи, фрукты, ягоды?
 - Каждый день – 0 баллов
 - Не каждый день – 1 балл
5. Занимаетесь ли вы физическими упражнениями регулярно (30 минут/день или 3 часа в неделю)?
 - Да – 0 баллов
 - Нет – 2 балла
6. Принимали ли Вы регулярно препараты для снижения артериального давления?
 - Нет – 0 баллов
 - Да – 2 балла
7. Обнаруживали ли когда-либо у Вас повышенный уровень сахара в крови?
 - Нет – 0 баллов
 - Да – 5 баллов

8. Был ли у Ваших родственников сахарный диабет 1 или 2 типа?
 - Нет – 0 баллов
 - Да (у бабушек/дедушек, дяди/тёти, двоюродных братьев/сестер) – 3 балла
 - Да (у родителей, родных братьев/сестер, собственного ребёнка) – 5 баллов

Сумма баллов	Уровень риска СД 2 типа	Вероятность развития СД 2 типа
Менее 7	Низкий риск	1%
7-11	Слегка повышен	4%
12-14	Умеренный	17%
15-20	Высокий	33%
Более 20	Очень высокий	50%

Принципы профилактики

- Активное выявление групп риска.
- Активное изменение образа жизни.
- Медикаментозная терапия.

Необходимо проводить оценку и коррекцию других сердечно-сосудистых ФР, особенно у лиц с предиабетом.

1. Изменение образа жизни

- а) Снижение массы тела: умеренно гипокалорийное питание с преимущественным ограничением жиров и простых углеводов.
- б) У лиц с предиабетом целевым является снижение массы тела на 5–7% от исходной.
- в) Регулярная физическая активность умеренной интенсивности (быстрая ходьба, плавание и т.д.) длительностью не менее 30 мин в большинство дней недели (не менее 150 мин в неделю).

2. Рекомендации по питанию

В целом не отличаются от таковых при СД 2 типа.

3. Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия возможна (при отсутствии противопоказаний), если мероприятия по изменению образа жизни не привели к нормализации показателей или имеется очень высокий риск развития заболевания:

- применение метформина по 500-850 мг 2 раза в день или метформина пролонгированного действия 500-750 мг по 2 таб. 1 раз в день (в зависимости от переносимости) может быть рассмотрено у лиц с предиабе-

том – особенно у лиц моложе 60 лет с ИМТ >30 кг/м². При длительном приеме следует учитывать возможность развития дефицита витамина В₁₂.

Длительность проведения медикаментозной терапии определяется индивидуально.

Лечение

Лечение сахарного диабета представляет собой комплекс немедикаментозных (питание, физическая активность), медикаментозных мероприятий и обучение самоконтролю и методам управления заболеванием. При морбидном (ИМТ 40 кг/м²) ожирении может применяться хирургическое лечение.

1. Питание

- Питание должно учитывать персональные предпочтения и не иметь жестких ограничений. Необходимо учитывать сопутствующие заболевания пациента при коррекции питания (подагра, дислипидемия и т.д.).

- Всем пациентам с избыточной массой тела/ожирением рекомендуется ограничение калорийности рациона с целью умеренного снижения массы тела.

Для снижения веса должен быть дефицит калорий в размере 500-750 ккал/сутки или около 30% от общей калорийности, рассчитанной для пациента, но не менее 1200 ккал/сутки для женщин и 1500 ккал/сутки для мужчин. Это обеспечивает положительный эффект в отношении гликемического контроля, липидов и артериального давления. Достижение снижения массы тела наиболее эффективно при одновременном применении физических нагрузок и обучающих программ.

- Резкие, нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны.

- Идеального процентного соотношения калорий из белков, жиров и углеводов для всех пациентов с СД не существует. Как правило, полезным для снижения массы тела может быть максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) – продуктов, состоящих из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление – продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей).

- Учет потребления углеводов важен для достижения хорошего гликемического контроля. Если пациент с СД 2 типа получает ИКД

(ИУКД), оптимальным подходом является обучение подсчету углеводов по системе «хлебных единиц»¹.

- Рекомендуется потребление углеводов в составе овощей, цельнозерновых (злаки), молочных продуктов в противовес другим источникам углеводов, содержащих дополнительно насыщенные или транс-жиры, сахара или натрия. Важно также включать в рацион продукты, богатые моно- и полиненасыщенными жирными кислотами (рыба, растительные масла).

- Употребление алкогольных напитков возможно в количестве не более 1 условной единицы для женщин и 2 условных единиц для мужчин в сутки (но не ежедневно) при отсутствии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертриглицеридемии, алкогольной зависимости. Одна условная единица соответствует 15 г этанола, или примерно 40 г крепких напитков, или 140 г вина, или 300 г пива. Употребление алкоголя увеличивает риск гипогликемии, в том числе отсроченной, у тех пациентов, которые получают секретагоги и инсулин. Необходимо обучение и постоянный контроль знаний о профилактике гипогликемий (табл. 3-4).

Таблица 3

Представление продуктов по системе хлебных единиц (ХЕ)

Продукты	Кол-во продукта, содержащее 1 ХЕ
Белый хлеб	1 кусок (20 г)
Чёрный хлеб	1 кусок (25 г)
Макароны (в варёном виде)	2-4 ст. (50 г)
Крупы (в варёном виде)	2 ст. с горкой (50 г)
Мука (любая)	1 ст. (15 г)
Картофель (сырой, варёный)	1 шт., средняя (75 г)
Молоко, кефир	1 стакан (250 мл)
Яблоко	1 шт., небольшое (90 г)
Банан	½ штуки, среднего (70 г)
Фруктовый сок	½ стакана (100 мл)
Сахар	2 куска / 2 ч. л.

¹ 1 хлебная единица (ХЕ) = количество продукта, содержащее 10–12 г углеводов.

Таблица 4

**Ориентировочная потребность в ХЕ
у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в сутки**

Категория пациентов	Потребность в ХЕ/сут
<i>Пациенты с нормальной массой тела</i>	
Тяжёлый физический труд	25-30
Среднетяжёлый физический труд (регулярные физ. нагрузки)	20-22
Работа «сидячего» типа (нерегулярные физ. нагрузки)	16-18
Малоподвижный образ жизни	12-15
<i>Пациенты с избыточной массой тела/ожирением</i>	
Тяжёлый физический труд	20-25
Среднетяжёлый физический труд (регулярные физ. нагрузки)	15-17
Работа «сидячего» типа (нерегулярные физ. нагрузки)	11-16
Малоподвижный образ жизни	Не менее 10

2. Физическая активность (ФА)

- Регулярная ФА при СД 2 типа способствует достижению целевых уровней гликемического контроля, помогает снизить и поддержать массу тела, уменьшить инсулинорезистентность и степень абдоминального ожирения, способствует улучшению дислипидемии, повышению сердечно-сосудистой тренированности.

- ФА подбирается индивидуально, с учетом возраста больного, осложнений СД, сопутствующих заболеваний, а также переносимости.

- Рекомендуются аэробные физические упражнения продолжительностью 30-60 минут, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю. Суммарная продолжительность – не менее 150 минут в неделю.

- Противопоказания и меры предосторожности – в целом такие же, как для ФА при СД 1 типа (см. раздел «Физическая активность при СД 1 типа»), и определяются наличием осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

- Дополнительные факторы, ограничивающие ФА при СД 2 типа: ИБС, болезни органов дыхания, суставов и др. У больных СД 2 типа, получающих инсулин или секретогоги, ФА может вызвать гипогликемию.

3. Медикаментозная терапия

Существуют следующие группы пероральных сахароснижающих препаратов по механизму действия:

- препараты, способствующие снижению инсулинорезистентности (сенситайзеры): бигуаниды, тиазолидиндионы;

- стимуляторы продукции инсулина (секретагоги): препараты сульфонилмочевины, глиниды;

- препараты с инкретиновым механизмом действия: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) – глиптины;

- препараты, снижающие реабсорбцию глюкозы в почках: ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) – глифлозины;

- препараты, снижающие всасывание глюкозы в кишечнике: ингибитор кишечных альфа-глюкозидаз;

- инсулины.

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии

- Индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения.

- Изменение образа жизни (рациональное питание и повышение физической активности) и обучение принципам управления заболеванием являются неотъемлемой частью лечения и должны проводиться на всем протяжении заболевания.

- В зависимости от отличия уровня HbA1c от целевого у конкретного пациента, на старте лечения могут быть избраны либо монотерапия, либо комбинированное лечение.

- Рекомендуется использование метформина в качестве приоритетного препарата при инициации сахароснижающей терапии. В составе любой комбинации сахароснижающих препаратов следует использовать метформин при отсутствии противопоказаний.

- Следует учитывать, что в некоторых клинических ситуациях (наличие АССЗ, ХСН, ХБП, ожирения, риск гипогликемий) определенные классы сахароснижающих средств имеют доказанные преимущества.

- Больным с АССЗ, ХБП рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2 или арГПП-1, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами и снижающими/замедляющими прогрессирование ХБП. У больных с ХСН или с высоким риском

развития ХСН рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2.

- У больных с высоким риском гипогликемий рекомендуется рассмотреть в составе сахароснижающей терапии препараты, характеризующиеся низким риском её развития: метформин, иДПП-4, арГПП-1, иНГЛТ-2, ТЗД.

- При использовании комбинаций также следует учитывать рациональность сочетаний препаратов (см. раздел «Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов»).

- иНГЛТ-2 оказывают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови, однако не должны использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью.

- Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c осуществляется каждые 3 мес.

- Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (т.е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее чем через 6 мес. (у лиц с низким риском гипогликемий целесообразно не позже, чем через 3 мес.).

Классы препаратов

1) Бигуаниды (метформин)

Механизм действия:

- подавление глюконеогенеза в печени (как следствие – снижение гликемии натощак);

- снижение инсулинорезистентности;

- активация анаэробного гликолиза;

- уменьшение всасывания глюкозы в тонком кишечнике.

Преимущества:

- низкий риск гипогликемии;

- улучшение липидного профиля крови;

- снижение риска ОИМ у пациентов с ожирением;

- потенциальный кардиопротективный эффект.

Недостатки, побочные эффекты:

- желудочно-кишечный дискомфорт (тошнота, диарея, привкус металла во рту);

- риск развития лактацидоза (крайне редко);

- риск развития дефицита витамина B₁₂;

- необходима отмена препарата за 2 дня до и после рентгенконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.

Противопоказания:

- ХБП С4-5 (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²); инициация терапии при СКФ до 45 мл/мин., при СКФ – 30-45 мл/мин., доза до 1000 мг/сут.;

- печёночная недостаточность;

- ОКС;

- ацидоз любого генеза;

- алкоголизм;

- беременность, лактация.

Доза: максимальная суточная доза 2500 мг/сут. В начале лечения назначается 500-850 мг на ночь, затем доза может быть увеличена под контролем тощаковой гликемии до 850-1000 мг утром после завтрака и на ночь.

2) Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин)

Механизм действия:

- ингибирование натрийзависимого переносчика глюкозы, отвечающего за реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах;

- снижение реабсорбции и повышение экскреции глюкозы с мочой, снижение гликемии;

- за счет большой потери глюкозы происходит снижение массы тела.

Преимущества:

- низкий риск гипогликемии;

- снижение массы тела;

- эффект не зависит от наличия инсулина в крови;

- умеренное снижение АД;

- значительное снижение риска госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности;

- нефропротекция;

- вторичная профилактика у пациентов с АССЗ;

- возможно эффективны в качестве первичной профилактики у лиц с сердечно-сосудистыми ФР.

Недостатки, побочные эффекты:

- риск урогенитальных инфекций;

- риск гиповолемии;

- риск кетоацидоза;

- риск ампутаций нижних конечностей (канаглифлозин), у остальных препаратов с осторожностью;

- риск переломов (канаглифлозин);

– высокая цена.

Противопоказания:

– кетоацидоз;

– беременность, лактация;

– снижение СКФ <45 мл/мин /1,73 м² (ХБП С3б-С5);

– препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.

Доза:

– Эмпаглифлозин (Джардинс): 10 или 25 мг 1 р/сут.;

– Дапаглифлозин (Форсига): 5-10 мг 1 р/сут.;

– Ипраглифлозин (Суглат): 50 мг 1 р/сут. Возможно увеличение дозы до 50 мг 2 р/сут.

3) Агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида 1 (арГПП-1 – эксенатид, лираглутид, дулаглутид и др.)

Механизм действия:

гомологичны глюкагонподобному пептиду 1, таким образом:

– усиливается глюкозозависимое выделение инсулина;

– ингибируется секреция глюкагона;

– снижается продукция глюкозы печенью;

– замедляется опорожнение желудка и снижается аппетит, снижается масса тела;

– благоприятно влияют на сердечно-сосудистую систему: увеличивается сердечный выброс, улучшается коронарный кровоток, снижается АД.

Преимущества:

– низкий риск гипогликемии;

– снижение массы тела;

– потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток;

– вторичная профилактика у пациентов с АССЗ (лираглутид, семаглутид, дулаглутид);

– нефропротекция (лираглутид, семаглутид).

Недостатки, побочные эффекты:

– желудочно-кишечный дискомфорт;

– формирование антител (преимущественно к эксенатиду);

– потенциальный риск панкреатита (не подтвержден);

– инъекционная форма введения;

– высокая цена.

Противопоказания:

– тяжелая почечная, печёночная недостаточность;

– кетоацидоз;

– беременность и лактация.

Доза: все препараты арГПП-1 – растворы для п/к введения в форме шприц-ручек:

– Лираглутид (Виктоза): первая неделя лечения – 0,6 мг/сут., вторая неделя – 1,2 мг/сут. Допустимо для достижения индивидуальных целей вводить до 1,8 мг/сут.

– Эксенатид (Баета): начальная доза составляет 5 мкг 2 раза/сут. перед завтраком и ужином. Через 1 мес. дозу препарата можно увеличить до 10 мкг 2 раза/сут.

– Дулаглутид (Трулисити): вводится 1 раз в неделю в дозе 0,75-1,5 мг/нед.

– Семаглутид (Оземпик): вводится 1 раз в неделю. Начальная доза 0,25 мг/нед, в дальнейшем доза постепенно увеличивается до 0,5-1 мг/нед.

4) Ингибиторы дипептилпептидазы-4 (иДПП-4 – ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин и др.)

Механизм действия:

– ингибирование фермента дипептилпептидазы-4 в слизистой оболочке кишечника и, как следствие, сохранение активности инкретинов (ГПП-1 и ГИП) в течение 12-24 ч;

– реализация основных эффектов ГПП-1: глюкозозависимое повышение секреции инсулина, снижение секреции глюкагона, уменьшение продукции глюкозы печенью;

– в отличие от арГПП-1 не замедляют опорожнение желудка, не влияют на массу тела.

Преимущества:

– низкий риск гипогликемий;

– не влияют на массу тела;

– доступны в фиксированных комбинациях с метформином;

– потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток;

– возможно применение на всех стадиях ХБП, включая терминальную с соответствующим снижением дозы (для линаглиптина снижение дозы при ХБП не требуется, т.к. препарат выводится кишечником).

Недостатки, побочные эффекты:

– потенциальный риск панкреатитов (не подтвержден);

– высокая цена.

Противопоказания:

– тяжёлая печёночная недостаточность;

- кетоацидоз;
- беременность и лактация.

Доза:

- Ситаглиптин (Янувия): 25-100 мг 1 р/сут.;
- Вилдаглиптин (Галвус) 50 мг 1-2 р/сут.;
- Саксаглиптин (Онглиз): 5 мг 1 р/сут.;
- Алоглиптин (Випидия): 25 мг 1 р/сут.;
- Линаглиптин (Тражента): 5 мг 1 р/сут.

5) Препараты сульфонилмочевины (I поколения – не применяются, II поколения – гликлазид, гликлазид МВ, глибенкламид и др., III поколения – глимепирид)

Механизм действия:

- мишень препаратов – рецепторы на мембране β -клеток;
- происходит закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов, деполаризация мембраны β -клеток, как следствие – открытие кальциевых каналов;
- при поступлении кальция в клетку происходит дегрануляция и выброс инсулина в кровь.

Преимущества:

- быстрое достижение сахароснижающего эффекта;
- опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений;
- нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ).

Недостатки, побочные эффекты:

- риск гипогликемии;
- быстрое развитие резистентности;
- прибавка массы тела;
- нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином.

Противопоказания:

- почечная и печеночная недостаточность;
- кетоацидоз;
- беременность и лактация.

Дозы:

- гликлазид МВ (Диабетон МВ): начальная доза 30 мг/сут, максимальная до 120 мг/сут. Прием препарата 1 раз в сутки после завтрака;
- глибенкламид микронизированный (Манинил): начальная доза – 1,75-3,5 мг/сут., максимальная до 14 мг/сут. Применяется до 3 раз в сутки во время приема пищи;

- глимепирид (Амарил): начальная доза – 1 мг/сут., максимальная до 4-6 мг/сут. Применяется 1 раз в сутки.

6) Глиниды (репаглинид, натеглинид)

Механизм действия:

- закрытие калиевых каналов, чувствительность β -клеток к стимуляции глюкозой возрастает;
- в ответ на повышение уровня гликемии секреция инсулина возрастает;
- в отличие от препаратов сульфонилмочевины восстанавливают раннюю фазу секреции инсулина, не развивается длительная гиперинсулинемия.

Преимущества:

- контроль постпрандиальной гипергликемии;
- быстрое начало действия;
- могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания.

Недостатки, побочные эффекты:

- риск гипогликемии;
- прибавка массы тела;
- применение кратно количеству приемов пищи.

Противопоказания:

- почечная (кроме репаглинида) недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- кетоацидоз;
- беременность и лактация.

- Доза:** репаглинид – 0,5-16 мг/сут, натеглинид – 120-480 мг. Прием 3-4 раза в сутки непосредственно во время или после приема пищи.

7) Тиазолидинионы (пиоглитазон, росиглитазон)

Механизм действия:

- активация метаболизма липидов и глюкозы в мышечной и жировой ткани;
- повышение активности эндогенного инсулина, устранение инсулинорезистентности.

Преимущества:

- снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон);
- низкий риск гипогликемии;
- улучшение липидного спектра крови;
- потенциальный протективный эффект в отношении β -клеток.

Недостатки, побочные эффекты:

- прибавка массы тела;
- периферические отеки;
- увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин;
- гепатотоксичность;
- медленное начало действия.

Противопоказания:

- заболевания печени;
- отеки любого генеза
- ХСН, ОКС, ИБС с приемом нитратов;
- кетоацидоз;
- в комбинации с инсулином;
- беременность, лактация.

Доза: пиоглитазон (Пиоглар) – 15-30 мг/сут., росиглитазон – 4-8 мг/сут. (на 1-2 приема).

8) Инсулины

Механизм действия:

- снижение гликемии за счет увеличения периферической утилизации глюкозы периферическими тканями;
- подавление глюконеогенеза и гликогенолиза и др. (см. раздел Сахарный диабет 1 типа).

Преимущества:

- выраженный сахароснижающий эффект;
- снижают риск микро- и макрососудистых осложнений.

Недостатки, побочные эффекты:

- высокий риск гипогликемии;
- прибавка массы тела;
- требуют частого контроля гликемии;
- инъекционная форма [15, 17].

Противопоказаний данные препараты не имеют, доза назначается индивидуально.

9) Ингибиторы альфа-глюкозидаз (акарбоза)

Механизм действия:

- ингибирование действия ферментов альфа-глюкозидаз (глюкамилаза, мальтаза, декстриназа, прандаза, акарбоза) в проксимальной части тонкого кишечника;

- замедление ферментирования и уменьшение скорости всасывания моносахаридов, как следствие – не происходит резкого подъема гликемии после приема пищи.

Преимущества:

- не влияют на массу тела;
- низкий риск гипогликемии.

Недостатки, побочные эффекты:

- желудочно-кишечный дискомфорт;
- низкая эффективность;
- прием 3 раза в сутки.

Противопоказания:

- заболевания ЖКТ;
- почечная и печеночная недостаточность;
- кетоацидоз;
- беременность и лактация.

Доза:

- Акарбоза (Глюкобай): 50 мг 3 р/сут, затем повышение дозы до 100 мг 3 р/сут.

Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов представлены в таблице 5.

Таблица 5

Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов

	Метформин	иНГЛТ-2	арГПП-1	идПП-4	ПСМ/глиниды	ТЗД	Базальный инсулин ³	Инсулин короткого действия ³
Метформин		+	+	+	+	+	+	+
иНГЛТ-2	+		+ ²	+	+	+	+	+
арГПП-1	+	+ ²		НР	+	+	+	НР
идПП-4	+	+	НР		+	+	+	НР
ПСМ/глиниды	+	+	+	+		+	+	НР
ТЗД	+	+	+	+	+		НР ¹	НР ¹
Базальный инсулин ³	+	+	+	+	+	НР ¹		+
Инсулин короткого	+	+	НР	НР	НР	НР ¹	+	

Примечания:

+ рациональная комбинация; НР нерациональная комбинация;

¹ за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулин резистентности;

² у отдельных препаратов не внесена в инструкцию;

³ включая аналоги инсулина

Нерациональные комбинации сахароснижающих препаратов

- ПСМ + Глинид
- арГПП-1 + иДПП-4
- Два ПСМ
- ТЗД + инсулин
- ИКД (ИУКД) + иДПП-4, или арГПП-1, или Глинид, или ПСМ

Выбор лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c в дебюте (рис. 11)

1) Если исходный показатель HbA1c находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень **менее чем на 1,0 %**, то лечение можно начинать с монотерапии (приоритетным препаратом является метформин при отсутствии противопоказаний).

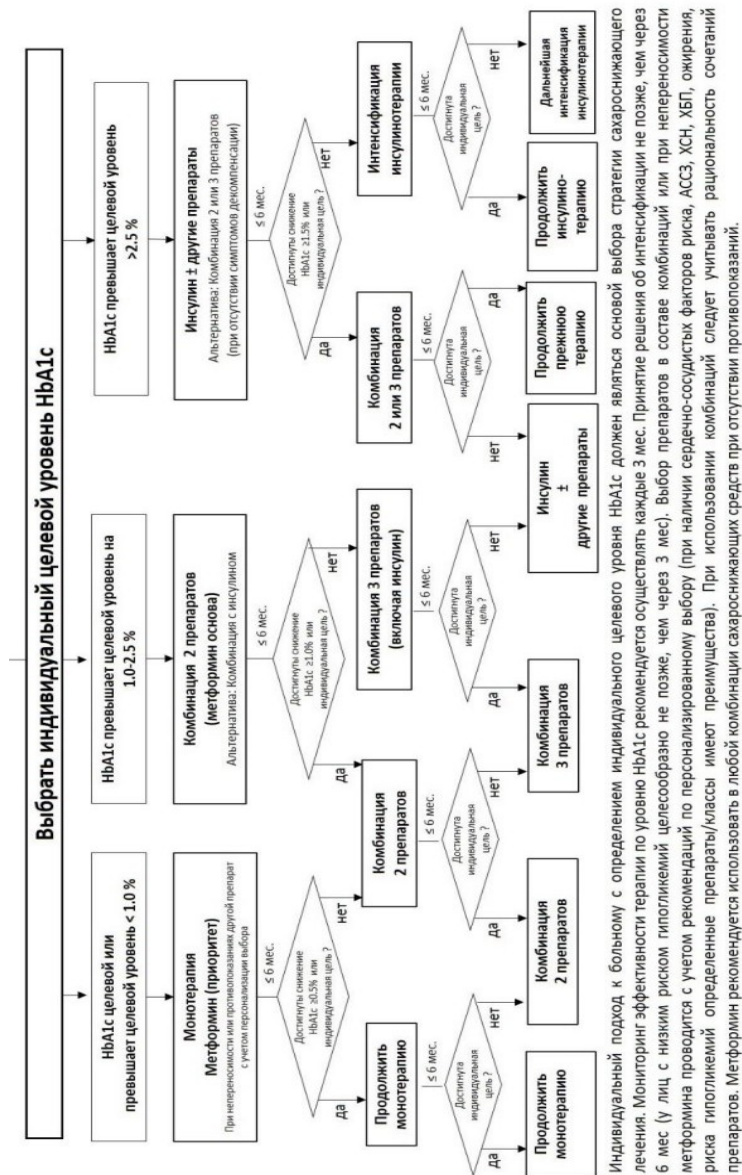
Эффективным считается темп снижения HbA1c $\geq 0,5\%$ за 6 мес. наблюдения.

2) Если исходный показатель HbA1c превышает индивидуальный целевой **уровень на 1,0-2,5%**, то следует рассмотреть в качестве стартовой терапии комбинацию двух сахароснижающих препаратов, действующих на разные механизмы развития гипергликемии. Необходимо учитывать рациональность комбинации. На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий.

Эффективным считается темп снижения HbA1c $\geq 1,0\%$ за 6 мес. наблюдения.

3) Если исходный показатель HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень **более чем на 2,5%**, то данная ситуация часто характеризуется наличием выраженной глюкозотоксичности, для уменьшения которой необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с ПССП), в дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии. Если в дебюте выраженные клинические симптомы метаболической декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.) отсутствуют, можно начать лечение с альтернативного варианта – комбинации двух или трех сахароснижающих препаратов, действующих на различные механизмы развития гипергликемии. Необходимо учитывать рациональность комбинации.

Эффективным считается темп снижения HbA1c $\geq 1,5\%$ за 6 мес. наблюдения.



Индивидуальный подход к больному с определением индивидуального целевого уровня HbA1c должен являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения. Мониторинг эффективности терапии по уровню HbA1c рекомендуется осуществлять каждые 3 мес. Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 мес (у лиц с низким риском гипогликемий целесообразно не позже, чем через 3 мес). Выбор препаратов в составе комбинаций или при непереносимости метформина проводится с учетом рекомендаций по персонализированному выбору (при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, АССЗ, ХСН, ХБГ, ожирения, риска гипогликемий определенные препараты/классы имеют преимущество). При использовании комбинаций следует учитывать рациональность сочетаний препаратов. Метформин рекомендуется использовать в любой комбинации сахароснижающих средств при отсутствии противопоказаний.

Рис. 11. Схема выбора лечебной тактики в зависимости от исходного HbA1c [12]

4) Следует помнить, что ПСМ могут обеспечить быстрый сахароснижающий эффект. иНГЛТ-2 оказывают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови, однако не должны использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью.

Ведение пациентов с гипергликемией в стационаре

Гипергликемия является независимым фактором риска смерти у пациентов, находящихся в ургентном состоянии, включая острое ишемическое повреждение миокарда и центральной нервной системы, инфекции и период хирургических вмешательств. Повышение уровня глюкозы может быть обусловлено как наличием сахарного диабета, так и иметь стрессовый характер у пациентов без предшествующего нарушения углеводного обмена. Стрессовая гипергликемия определяется как повышение уровня глюкозы крови более 7,8 ммоль/л у пациентов, не страдающих диабетом и находящихся в тяжелом соматическом состоянии или периоперационном периоде. Механизмы развития гипергликемии связаны с повышением продукции глюкозы печенью и нарушением ее периферической утилизации под действием контринсулярных гормонов.

Лечебная тактика зависит от основного заболевания, тяжести состояния больного, генеза гипергликемии (сахарный диабет или стрессовая гипергликемия). В большинстве случаев инсулинотерапия является методом контроля уровня гликемии у пациентов в стационаре. В отношении пероральных сахароснижающих препаратов принята следующая тактика:

- Бигуаниды рекомендуется отменить в связи с риском развития лактатацидоза в условиях гипоксии, дегидратации, внутривенного введения рентгенконтрастных веществ. Возобновление приема препарата возможно через 10-14 дней после завершения острого периода заболевания или оперативного вмешательства.

- Препараты сульфонилмочевины могут использоваться с учетом риска развития гипогликемии (наиболее высокий риск у глибенкламида, в связи с чем препарат следует отменить во всех случаях).

- иДДП-4 являются наиболее безопасной группой сахароснижающих препаратов, уменьшающей вариабельность гликемии, и не требуют обязательной отмены в случае, если пациент самостоятельно принимает пищу.

- Доказательная база об использовании аГПП-1 в острый период заболевания в настоящее время недостаточна, в связи с чем препараты данной группы следует отменять.

- иSGLT-2 требуют отмены в период острых состояний в связи с риском развития эугликемического кетоацидоза [1, 11].

В периоперационном периоде, отделении реанимации и интенсивной терапии у большинства пациентов как с сахарным диабетом, так и со стрессовой гипергликемией для улучшения клинических исходов следует поддерживать уровень гликемии в диапазоне 7,8-10,0 ммоль/л. Более строгий контроль гликемии (6,1-7,8 ммоль/л) можно рекомендовать отдельным пациентам, которые могут достигнуть этих значений без существенного риска гипогликемии. При уровне гликемии свыше 10,0 показано введение инсулина короткого действия. У пациентов со стрессовой гипергликемией в критическом состоянии, декомпенсацией диабета, находящихся в тяжелом состоянии, в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также после оперативного вмешательства рекомендовано внутривенное введение ИКД, используя инфузomat (табл. 6). Если пациент не ест и не получает парентеральное питание или непрерывное зондовое питание, рекомендовано введение базального инсулина с введением ИКД по необходимости по уровню гликемии (схема «базал плюс»). В остальных случаях для пациентов с обычным режимом потребления пищи, возможно подкожное введение ИКД в режиме «базис-болюс». Контроль гликемии у пациентов, находящихся на внутривенной инфузии инсулина, осуществляется каждые 1-2 часа, в остальных случаях – каждые 6 часов [1, 11].

Таблица 6

**Стандартный протокол внутривенного введения инсулина
больным сахарным диабетом в ургентных ситуациях**

Гликемия, ммоль/л	Осн. раствор*, мл/час	Инсулин, ЕД/час	Глюкоза 40%, мл/час
<4,0	1,0	0,5	20
4,0-6,0	2,0	1,0	20
6,0-8,0	3,0	1,5	20
8,0-11,0	4,0	2,0	20
11,0-14,0	6,0	3,0	20

* Состав основного раствора: 500 мл физ. раствора (0,9% NaCl) + 250 ЕД инсулина короткого действия.

Гипогликемия [12]

Значения глюкозы плазмы от 3,0 до < 3,9 ммоль/л (с симптомами или без) у **больных СД, получающих сахароснижающую терапию**, указывают на риск развития **гипогликемии** и требуют мероприятия по ее купированию независимо от наличия или отсутствия симптомов.

Клинически значимая гипогликемия – значения глюкозы плазмы <3,0 ммоль/л, с симптомами или без, требующая немедленного купирования.

Тяжелая гипогликемия – гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования.

Провоцирующие факторы

1. Непосредственно связанные с медикаментозной сахароснижающей терапией:

– *передозировка инсулина, препаратов сульфонилмочевины или глинидов*: ошибка больного, ошибка функции инсулиновой шприц-ручки, глюкометра, намеренная передозировка; ошибка врача (слишком низкий целевой уровень гликемии, слишком высокие дозы);

– *изменение фармакокинетики инсулина или ПССП*: смена препарата, почечная и печеночная недостаточность, высокий титр антител к инсулину, неправильная техника инъекций, лекарственные взаимодействия препаратов сульфонилмочевины;

– *повышение чувствительности к инсулину*: длительная физическая нагрузка, ранний послеродовой период, надпочечниковая или гипофизарная недостаточность.

2. Питание: пропуск приема или недостаточное количество ХЕ, алкоголь, ограничение питания для снижения массы тела (без соответствующего уменьшения дозы сахароснижающих препаратов); замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии), рвота, синдром мальабсорбции.

3. Беременность (первый триместр) и кормление грудью.

Патогенез

Основная причина гипогликемии – избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) или из эндогенных

источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (физическая нагрузка).

При снижении уровня гликемии происходят следующие изменения:

➤ менее 3,8 ммоль/л – происходит выброс контринсулярных гормонов;

➤ менее 3,3 ммоль/л – происходит активация вегетативной нервной системы, что обуславливает вегетативные симптомы;

➤ менее 2,8 ммоль/л – отмечаются симптомы дефицита поступления глюкозы в ЦНС, что обуславливает нейрогликопенические симптомы.

Клиническая картина

Следует отметить, что клинические проявления развиваются быстро, в течение нескольких минут. Выделяют две группы симптомов: вегетативные и нейрогликопенические.

Вегетативные симптомы: сердцебиение, дрожь, бледность кожи, потливость, мидриаз, тошнота, сильный голод, беспокойство, тревога, агрессивность.

Нейрогликопенические симптомы: слабость, нарушение концентрации, головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, нарушения зрения, растерянность, дезориентация, дизартрия, нарушение координации движений, спутанность сознания, кома; возможны судороги и другие неврологические симптомы.

Лабораторная диагностика

Определение уровня глюкозы плазмы крови перед началом мероприятий по купированию гипогликемии.

Лечение

При отсутствии возможности измерить уровень глюкозы в плазме крови и определить причину потери сознания пациенту с СД необходимо внутривенно ввести 40-100 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы). Это позволит повысить концентрацию глюкозы в плазме крови до нормальных значений и вывести пациента из гипогликемической комы, если она является причиной потери сознания. В случае если кома вызвана какой-либо другой причиной, введенное количество раствора декстрозы (глюкозы) не ухудшит состояние пациента.

У больных с СД, получающих сахароснижающую терапию, необходимо приступать к мероприятиям по купированию гипогликемии при значении глюкозы плазмы **менее 3,9 ммоль/л**.

Легкая гипогликемия, не требующая помощи другого лица, купируется приемом **1-2 ХЕ** быстроусвояемых углеводов: сахар (2-4 куска по 5 г, лучше растворить), или 100-200 мл фруктового сока. Если через 15 минут гипогликемия не купируется, то необходимо повторить лечение.

Тяжелая гипогликемия:

➤ Пациента необходимо уложить на бок, освободить полость рта от остатков пищи. При потере сознания нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (опасность асфиксии!).

➤ В/в струйно ввести **40-100 мл** 40% раствора глюкозы или 1 мг глюкагона п/к или в/м, до полного восстановления сознания.

➤ Если сознание не восстанавливается после в/в струйного введения 40-100 мл 40% раствора глюкозы, то необходимо начать в/в капельное введение 5-10% раствора глюкозы и госпитализировать.

➤ Если причиной является передозировка ПССП с большой продолжительностью действия, в/в капельное введение 5-10% раствора глюкозы продолжать до нормализации гликемии и полного выведения препарата из организма [12].

Диабетический кетоацидоз

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – требующая экстренной госпитализации острая декомпенсация СД, для которой характерны гипергликемия (уровень глюкозы плазмы > 13 ммоль/л у взрослых и > 11 ммоль/л у детей), гиперкетонемией (> 5 ммоль/л), кетонурией ($\geq ++$), метаболическим ацидозом (рН < 7,3, уровень бикарбоната < 15 ммоль/л) и различной степенью нарушения сознания или без нее.

Если выявляется повышенный уровень кетонов в моче или крови при отсутствии ацидоза крови, то устанавливается диагноз кетоз [24].

Провоцирующие факторы

1. Интеркуррентные заболевания, операции и травмы.
2. Пропуск или отмена введения инсулина больными, ошибки в технике инъекций, неисправность средств для введения инсулина.
3. Недостаточный самоконтроль гликемии, невыполнение больными правил самостоятельного повышения дозы инсулина.
4. Манифестация СД, особенно 1 типа.

5. Врачебные ошибки: несвоевременное назначение или неадекватная коррекция дозы инсулина.

6. Хроническая терапия стероидами, атипичными нейролептиками, некоторыми таргетными противоопухолевыми препаратами, иНГЛТ-2 и др.

7. Беременность.

Патогенез

В основе ДКА лежит **абсолютная или относительная недостаточность инсулина**. При дефиците инсулина уменьшается утилизация глюкозы клетками инсулин-зависимых тканей (печень, мышцы, жировая ткань), что приводит к выраженному энергетическому дефициту. В результате клеточного «голодания» происходит выброс в кровь контринсулярных гормонов (глюкагона, кортизола, катехоламинов, СТГ), которые запускают процессы гликогенолиза, протеолиза, липолиза, поставляющие субстраты для глюконеогенеза в печени.

В жировой ткани, под действием гормончувствительной липазы, запускается процесс липолиза, который сопровождается увеличением свободных жирных кислот (СЖК) в крови. Печень захватывает СЖК и окисляет их до ацетил-КоА, который превращается в ацетоуксусную и бета-оксимасляную кислоту. В тканях ацетоуксусная кислота превращается в ацетон. Ацетон, ацетоуксусная и бета-оксимасляная кислоты объединены в одну группу и называются **кетоновыми телами**. Ацетоуксусная и бета-оксимасляная кислоты диссоциируют с образованием ионов H^+ , что в конечном итоге приводит к развитию метаболического ацидоза. Кетонные тела достаточно легко фильтруются через почечные мембраны и появляются в моче, приводя к кетонурии. Ацетон диффундирует в альвеолярные пространства и появляется в выдыхаемом воздухе.

В мышцах идет процесс распада белков до аминокислот, которые поступают в печень, дезаминируются и включаются в процесс глюконеогенеза. Образующийся аммиак ведет к увеличению мочевины в крови и, соответственно, в моче – азотемии и азотурии.

Кроме того, ДКА сопровождается выраженными электролитными расстройствами. В условиях ацидоза большое количество калия выходит из клетки, что приводит к гиперкалиемии с последующей частичной потерей с мочой на фоне полиурии. Также выход калия и натрия обеспечивается осмотическим током жидкости из клетки во внеклеточное пространство.

Быстро нарастающая гипергликемия ведет к повышению осмолярности плазмы, осмотическому диурезу, что приводит к резко выраженной

дегидратации. Сопровождающая дегидратацию гиповолемия вызывает снижение мозгового, почечного и периферического кровотока и ишемию. В условиях гипоксии периферических тканей активируется процесс анаэробного гликолиза, нарастает уровень лактата. Относительный дефицит лактатдегидрогеназы, в условиях недостаточности инсулина и невозможности полной утилизации лактата в цикле Кори, является причиной лактатацидоза. Ацидоз ухудшает сократимость миокарда, вызывает периферическую вазодилатацию, что усиливает артериальную гипотонию и повышает риск развития жизнеугрожающих аритмий [12, 18, 21].

Клиническая картина

Для ДКА характерно медленное развитие симптомов, чаще всего в течение нескольких суток. Пациенты часто жалуются на сухость во рту, жажду, полиурию, общую слабость. Затем присоединяются симптомы кетоза и ацидоза: тошнота, рвота, головные боли, боли в животе, нарушения сознания различной степени тяжести, дыхание Куссмауля.

При физикальном обследовании выявляются признаки гиповолемии и дегидратации: сухость и сниженный тургор кожи, артериальная гипотония, тахикардия.

При выраженном ацидозе возможно развитие дыхания Куссмауля (частое, глубокое и шумное дыхание).

Часто выявляется абдоминальный синдром, так называемый диабетический псевдоперитонит, сопровождающийся болями в животе, рвотой, напряжением и болезненностью брюшной стенки, парезом перистальтики или диареей.

Лабораторная диагностика

На догоспитальном этапе оценка уровня гликемии и ацетонурии экспресс-методами.

В условиях отделения стационара по cito! исследуют: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, кетоновые тела, натрий, калий, креатинин, АЛС, АСТ, КФК, лактат), определение КОС крови (табл. 7, 8).

Таблица 7

Лабораторные изменения: диагностика и дифференциальная диагностика

Общий клинический анализ крови	Лейкоцитоз: < 15000 – стрессовый, > 25000 – инфекция
Общий анализ мочи	Глюкозурия, кетонурия, протеинурия (непостоянно)
Биохимический анализ крови	– Гипергликемия, гиперкетонемия – Повышение креатинина (непостоянно; чаще указывает на транзиторную «преренальную» почечную недостаточность, вызванную гиповолемией) – Транзиторное повышение трансаминаз и креатинфосфокиназы (протеолиз) – Na ⁺ чаще нормальный, реже снижен или повышен – K ⁺ чаще нормальный, реже снижен, при ХБП СЗ-5 и «преренальной» (гиповолемической) почечной недостаточности может быть повышен
КЩС	Декомпенсированный метаболический ацидоз

Таблица 8

Классификация диабетического кетоацидоза по степени тяжести

Показатели	Степень тяжести ДКА		
	легкая	умеренная	тяжелая
Глюкоза плазмы, ммоль/л	> 13	> 13	> 13
Калий плазмы до начала лечения, ммоль/л	> 3,5	> 3,5	> 3,5
pH артериальной крови	7,25-7,3	7,0-7,24	< 7,0
Бикарбонат плазмы, ммоль/л	15-18	10 – < 15	< 10
Кетоновые тела в моче	++	++	+++
Кетоновые тела сыворотки	↑↑	↑↑	↑↑↑
Эффективная осмолярность плазмы	Вариабельна	Вариабельна	Вариабельна
Анионная разница, ммоль/л	10-12	> 12	> 12
САД, мм рт. ст.	> 90	> 90	<90
ЧСС	60-100	60-100	<60 или >100
Нарушение сознания	Нет	Нет или сонливость	Сопор или кома

Примечание:

++ – соответствует кетонурии > 4,0 ммоль/л, +++ – соответствует кетонурии ≥ 8,0 ммоль/л;

↑↑ – соответствует умеренному повышению, ↑↑↑ – соответствует выраженному повышению.

Лечение

Единственный вид этиологического лечения ДКА – **инсулинотерапия**, в режиме малых доз (лучшее управление гликемией и меньший риск гипогликемии и гипокалиемии, чем в режиме больших доз).

Основные цели лечения – устранение дефицита инсулина, снижение гипергликемии, регидратация, коррекция электролитных нарушений, ацидоза, а также устранение причин, спровоцировавших ДКА.

Важно помнить о необходимости отмены всех ПССП, а также препаратов, которые могли спровоцировать ДКА!!!

Основные рекомендации по лечению ДКА приведены на основании 9-го выпуска «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом».

На догоспитальном этапе или в приемном отделении проводится регидратация 0,9% раствором NaCl в/в капельно со скоростью 1 л/ч.

Все последующие терапевтические мероприятия рекомендовано проводить в условиях *ОРИТ* или *терапевтического/эндокринологического отделения стационара*.

Принципы инсулинотерапии

В случае легкой формы ДКА при отсутствии нарушений гемодинамики и сознания и при возможности оставлении больного в обычном (не реанимационном) отделении в некоторых случаях допустимо п/к введение инсулина по принципу базис-болюсной терапии. В остальных случаях инсулинотерапия проводится в/в или в/м, если невозможен в/в доступ.

Внутривенная (в/в) инсулинотерапия

Начальная доза ИКД (ИУКД): **0,1-0,15 ЕД/кг** реальной массы тела в/в болюсно, медленно. Необходимую дозу набирают в инсулиновый шприц, добирают 0,9% раствором NaCl до 1 мл и вводят очень медленно (2-3 мин).

Если непрерывную в/в инфузию инсулина начинают сразу после поступления больного, то доза инсулина не вводится, а начальная скорость непрерывной инфузии должна составлять 0,1-0,15 ЕД/кг/ч. В последующие часы: ИКД (ИУКД) по **0,1 ЕД/кг/ч** в одном из вариантов.

Вариант 1 (через инфузомат): непрерывная инфузия 0,1 ЕД/кг/ч. Приготовление инфузионной смеси: 50 ЕД ИКД (ИУКД) + 2 мл 20% раствора альбумина или 1 мл крови пациента (для предотвращения сорбции инсулина); объем доводят до 50 мл 0,9% раствором NaCl.

Вариант 2 (в отсутствие инфузомата): раствор с концентрацией ИКД (ИУКД) 1 ЕД/мл или 1 ЕД/10 мл вводят в/в капельно в 0,9 % растворе NaCl + 4 мл 20% раствора альбумина или 2 мл крови пациента на каждые 100 мл раствора для предотвращения сорбции инсулина.

Вариант 3 (более удобен в отсутствие инфузомата): ИКД (ИУКД) в/в болюсно (медленно) 1 раз/час инсулиновым шприцем в инъекционный порт инфузионной системы.

Внутримышечная (в/м) инсулинотерапия

Проводится при невозможности в/в доступа: нагрузочная доза ИКД (ИУКД) – 0,2 ЕД/кг, затем в/м по 5-10 ЕД/ч. Если через 2 часа после начала в/м терапии гликемия не снижается, переходят на в/в введение.

Скорость снижения гликемии – оптимально 3 ммоль/л/ч и не более 4 ммоль/л/ч (табл. 9). В первые сутки следует не снижать уровень глюкозы плазмы (ГП) менее **13-15 ммоль/л**.

Таблица 9

Коррекция доз инсулина в зависимости от динамики уровня глюкозы плазмы

Динамика глюкозы плазмы	Коррекция дозы инсулина
Если в первые 2-3 часа ГП не снижается минимум на 3 ммоль от исходной	Удвоить следующую дозу ИКД (ИУКД). Проверить адекватность гидратации
Если ГП снижается на 3-4 ммоль/л/ч	Продолжать в той же дозе
Если скорость снижения ГП > 4, но ≤ 5 ммоль/л/ч	Следующую дозу ИКД (ИУКД) уменьшить вдвое
При снижении ГП до 13-14 ммоль/л	
Если скорость снижения ГП > 5 ммоль/л/ч	Следующую дозу ИКД (ИУКД) пропустить. Продолжать ежедневное определение ГП

Перевод на п/к инсулинотерапии: при улучшении состояния, стабильной гемодинамике, уровне гликемии ≤ 12 ммоль/л и pH > 7,3, переходят на п/к введение ИКД (ИУКД) каждые 4-6 ч в сочетании с инсулином продленного действия. Если ДКА развился на фоне приема иНГЛТ-2, их дальнейшее применение противопоказано.

Принципы регидратации

В зависимости от уровня скорректированного Na⁺ регидратация проводится:

➤ 0,9 % раствором NaCl (при уровне скорректированного Na⁺ плазмы < 145 ммоль/л)

➤ 0,45% раствором NaCl (при уровне скорректированного Na⁺ плазмы ≥ 150 ммоль/л)

Начальная скорость регидратации с помощью 0,9% раствора NaCl: в 1-й час – 1-1,5 л, или 15-20 мл/кг массы тела. Суммарный дефицит жидкости составляет 50-100 мл/кг реальной массы тела, 50% которого необходимо восполнить в первые сутки. Дальнейшая скорость регидратации корректируется в зависимости от клинических признаков дегидратации, АД, почасового диуреза и ЦВД: при ЦВД < 4 см водн. ст. вводится 1 л жидкости в час, при ЦВД 5-12 см водн. ст. – 0,5 л/ч, выше 12 см водн. ст. – 250-300 мл/ч.

Возможно применение режима более медленной регидратации: 2 л в первые 4 часа, еще 2 л в следующие 8 часов, в дальнейшем – по 1 л за каждые 8 часов.

Если регидратацию при ДКА начинают с 0,45% раствора NaCl, то скорость инфузии меньше, около 4–14 мл/кг в час.

Коллоидные плазмозаменители показаны при гиповолемии – систолическое АД ниже 80 мм рт. ст. или ЦВД ниже 4 см водн. ст.

Принципы коррекции электролитных нарушений

На фоне инсулинотерапии и снижения ацидоза калий в больших количествах поступает в клетку и продолжает выводиться с мочой, что сопряжено с высоким риском **гипокалиемии!** Основные принципы коррекции K⁺ указаны в таблице 10.

Таблица 10

Коррекция доз KCl по уровню K⁺ в плазме

Уровень K ⁺ в плазме, ммоль/л	Скорость введения KCl
Неизвестен	Начать не позднее, чем через 2 часа после начала инсулинотерапии, под контролем ЭКГ и диуреза, со скоростью 1,5 г в час
< 3	Уменьшить скорость или остановить введение инсулина и вводить 2,5-3 г в час
3-3,9	2 г в час
4-4,9	1,5 г в час
5-5,5	1 г в час
> 5,5	Препараты калия не вводить

Для расчета доз используют следующие данные: 1 г KCl = 13,4 ммоль, 1 ммоль KCl = 0,075 г. 4% раствор KCl содержит в 100 мл – 4 г KCl, в 25 мл – 1 г KCl, в 10 мл – 0,4 г KCl [5, с 308].

Принципы коррекции метаболического ацидоза

Этиологическое лечение метаболического ацидоза при ДКА – инсулин, который, подавляя липолиз и кетогенез, устраняет ацидоз. Показания к введению бикарбоната натрия: pH крови ≤ **6,9** или уровень стандартного бикарбоната < 5 ммоль/л. Желательно определять pH артериальной крови, так как pH капиллярной и венозной крови на 0,05-0,1 ниже артериальной.

Без определения pH/КЩС введение бикарбоната противопоказано!

Вводится 4 г бикарбоната натрия (200 мл 2 % раствора в/в медленно за 1 ч), максимальная доза – не более 8 г бикарбоната (400 мл 2 % раствора за 2 ч).

Рекомендовано введение низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе при отсутствии противопоказаний (высокая вероятность тромбозов на фоне дегидратации).

Критерии разрешения ДКА: уровень ГП < 11 ммоль/л и как минимум два из трех показателей КЩС: бикарбонат ≥ 18 ммоль/л, венозный pH ≥ 7,3, анионная разница ≤ 12 ммоль/л. Небольшая кетонурия может некоторое время сохраняться [12, 18, 21].

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) – это острая декомпенсация СД, с резко выраженной гипергликемией (как правило, уровень глюкозы плазмы > 35 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией, при отсутствии кетоза и ацидоза.

Провоцирующие факторы

1. *Состояния, приводящие к обезвоживанию:* рвота, диарея, лихорадка, применение диуретиков, почечная недостаточность, кровотечения, ожоги, сопутствующий несахарный диабет, неправильные медицинские рекомендации, которые неправомерно ограничивающие потребление достаточного количества жидкости при жажде [8].

2. *Состояния, усиливающие инсулиновую недостаточность:* проведение диализа, хирургические вмешательства, травмы, острые заболевания

ния (инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии, инсульт и др.), тепловой и солнечный удар, пожилой возраст, эндокринопатии (акромегалия, тиреотоксикоз, болезнь Кушинга), прием аналогов соматостатина, глюкокортикостероидов, половых гормонов и др.

Патогенез

В основе ГГС лежит выраженная относительная инсулиновая недостаточность на фоне резкой дегидратации. Считается, что при относительной инсулиновой недостаточности секреции инсулина хватает для подавления липолиза в жировой и мышечной ткани, но недостаточно для блокады продукции глюкозы печенью. Гиперосмолярность плазмы обусловлена высоко осмотическими соединениями, важнейшие из которых – глюкоза и натрий. В результате высокого осмотического градиента между внутриклеточной жидкостью и плазмой крови происходит перемещение жидкости из клеток в кровь, что приводит к выраженной клеточной дегидратации. Гиперосмолярность плазмы и дегидратация развиваются вследствие длительного осмотического диуреза, приема недостаточного количества жидкости в сочетании с провоцирующими факторами. В результате резко выраженной дегидратации развивается гиповолемия с резким снижением тканевого кровотока, в первую очередь почечного, и развитием олиго-анурии после периода полиурии.

Гипернатриемия при ГГС обусловлена компенсаторной гиперпродукцией альдостерона в ответ на дегидратацию, что приводит к повышению уровня натрия в крови. Содержание натрия повышается и в ликворе, который находится в осмотическом равновесии с плазмой в условиях гипергликемии. Усиление потока натрия из клеток мозга в ликвор и обратного потока калия ведет к нарушению мембранного потенциала нейронов и резкой внутриклеточной дегидратацией, что вместе с гипоксией сопровождается выраженной психоневрологической симптоматикой.

Клиническая картина

Развивается медленно, в течение нескольких дней или недель. Пациенты предъявляют жалобы на выраженную полиурию (впоследствии часто олиго- или анурия), жажду, слабость, головные боли.

При физикальном обследовании выявляются признаки выраженной дегидратации и гиповолемии: сухость и сниженный тургор кожи, мягкость

глазных яблок при пальпации, тахикардия, позднее – артериальная гипотония, затем нарастание недостаточности кровообращения вплоть до шока.

Запах кетоновых тел (ацетона) и дыхания Куссмауля нет.

Особенность клинической картины ГГС – **полиморфная неврологическая симптоматика** (судороги, дизартрия, двусторонний спонтанный нистагм, гипер- или гипотонус мышц, парезы и параличи; гемианопсия, вестибулярные нарушения и др.); возможны психические расстройства в виде психомоторного возбуждения и делирия различной степени нарушения сознания. Психоневрологическая симптоматика исчезает при нормализации осмолярности.

Крайне важен дифференциальный диагноз с отеком мозга во избежание **ОШИБОЧНОГО** назначения мочегонных **ВМЕСТО РЕГИДРАТАЦИИ**.

Лабораторная диагностика

На догоспитальном этапе оценка уровня гликемии и ацетонурии экспресс-методами.

В условиях отделения стационара по cito! исследуют: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, кетоновые тела, натрий, калий, креатинин, лактат), определение КОС крови (табл. 11).

Таблица 11

Лабораторные изменения: диагностика и дифференциальная диагностика гиперосмолярного гипергликемического состояния

Общий клинический анализ крови	Лейкоцитоз: < 15000 – стрессовый, > 25000 – инфекция
Общий анализ мочи	Массивная глюкозурия, протеинурия (непостоянно); кетонурии нет
Биохимический анализ крови	Крайне высокая гипергликемия, гиперкетонемии нет. Высокая осмолярность плазмы: > 320 мосмоль/л !!!! Повышение креатинина (непостоянно; чаще всего указывает на транзиторную почечную недостаточность, вызванную гиповолемией). Уровень скорректированного Na ⁺ повышен

	Уровень K^+ нормальный, реже снижен, при ХБП СЗ-5 и «преренальной» (гиповолемической) почечной недостаточности может быть повышен
КЩС	Ацидоза нет: $pH > 7,3$, бикарбонат > 15 ммоль/л, анионная разница < 12 ммоль/л.

Диагноз ГГС ставят на основании лабораторного подтверждения гипергликемии и гиперосмолярности плазмы, при этом наличие кетонурии, гиперкетонемии и ацидоза не характерно. Осмолярность плазмы определяется лабораторным методом либо рассчитывается по формуле: осмолярность плазмы = $2(Na^+, \text{ ммоль/л} + K^+, \text{ ммоль/л}) + \text{глюкоза, ммоль/л}$ (норма 285-295 мосмоль/л). Необходимо также учитывать так называемый скорректированный на гипергликемию уровень Na^+ , который рассчитывается по формуле: скорректированный $Na^+ = \text{измеренный } Na^+ + 1,6 (\text{глюкоза ммоль/л} - 5,5) / 5,5$.

Лечение

Основные цели лечения – регидратация, снижение гиперосмолярности плазмы путем уменьшения гипернатриемии и гипергликемии, устранение гиповолемии и заболеваний, спровоцировавших ГГС.

Основные рекомендации по лечению ГГС приведены на основании 9-го выпуска «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом».

На догоспитальном этапе или в приемном отделении: 0,9% раствор NaCl в/в капельно со скоростью 1 л/ч.

Терапевтические мероприятия проводят в условиях ОРИТ по тем же принципам, что и ДКА, но с некоторыми особенностями.

Принципы инфузионной терапии

Как при ДКА, со следующими особенностями:

В первый час 1 л 0,9 % раствора NaCl, затем, в зависимости от уровня Na^+ :

➤ при скорректированном $Na^+ > 165$ ммоль/л: солевые растворы противопоказаны, регидратацию начинают с 2,5 % раствора глюкозы;

➤ при скорректированном $Na^+ 145-165$ ммоль/л: регидратацию проводят 0,45 % (гипотоническим) раствором NaCl;

➤ при снижении скорректированного Na^+ до < 145 ммоль/л переходят на 0,9 % раствор NaCl.

При гиповолемическом шоке ($AD < 80/50$ мм рт. ст.) вначале в/в очень быстро вводят 1 л 0,9 % раствора NaCl или коллоидные растворы.

Скорость регидратации: 1-й час – 1-1,5 л жидкости, 2-й и 3-й час – по 0,5-1 л, затем по 0,25-0,5 л. Скорость регидратации корректируется в зависимости от показателя ЦВД, а объем вводимой за час жидкости не должен превышать часового диуреза более чем на 0,5-1 л.

Принципы инсулинотерапии

С учетом высокой чувствительности к инсулину при ГГС, в начале инфузионной терапии **инсулин не вводят или вводят в очень малых дозах** – 0,5-2 ЕД/ч, максимум 4 ЕД/ч в/в. Если через 4-5 ч от начала инфузии, после частичной регидратации и снижения уровня Na^+ сохраняется выраженная гипергликемия, переходят на режим дозирования инсулина, рекомендованный для лечения ДКА (около 0,1 Ед/кг в час).

Уровень **глюкозы плазмы** не следует снижать быстрее, чем на **4 ммоль/л/ч**, осмолярность плазмы – не более чем на **3-5 мосмоль/л/ч**, а уровень **натрия** – не более чем на **10 ммоль/л** в сутки.

Восстановление дефицита калия проводится по тем же принципам, что при ДКА. Обычно дефицит калия более выражен, чем при ДКА.

Антикоагулянтную терапию проводят по тем же принципам, что при ДКА.

Лечение ГГС считают эффективным при восстановлении сознания, устранении клинических проявлений гипергликемии и нормализации осмолярности плазмы.

Молочнокислый ацидоз (лактатацидоз)

Лактатацидоз – метаболический ацидоз с большой анионной разницей (≥ 10 ммоль/л) и уровнем молочной кислоты в крови > 4 ммоль/л (по некоторым определениям > 2 ммоль/л).

Провоцирующие факторы

1. Прием бигуанидов, выраженная декомпенсация СД, любой ацидоз, включая ДКА.

2. Почечная или печеночная недостаточность.
3. Злоупотребление алкоголем.
4. В/в введение рентгеноконтрастных средств.
5. Тканевая гипоксия (вызванная ХСН, ИБС, облитерирующими заболеваниями периферических артерий, тяжелыми заболеваниями органов дыхания, анемиями и др.).
6. Острый стресс, выраженные поздние осложнения СД, старческий возраст, тяжелое общее состояние, запущенные стадии злокачественных новообразований.
7. Передозировка нуклеозидных аналогов, β -адреномиметиков, кокаина, диэтилового эфира, пропофола, изониазида, стрихнина, сульфасалазина, вальпроевой кислоты, линезолида, парацетамола, салицилатов; отравление спиртами, гликолями; избыточное парентеральное введение фруктозы, ксилита или сорбита.
8. Беременность.

Патогенез

В условиях длительной гипоксии и усиления анаэробного гликолиза образование молочной кислоты превалирует над процессами ее утилизации. В норме лактат, образующийся в организме, метаболизируется в почках и печени. В условиях гипоксии процесс превращения гликогена идет с образованием большого количества молочной кислоты. Гипоксия и функциональная недостаточность печени тормозят ресинтез лактата в гликоген и переход молочной кислоты в пировиноградную. Дефицит инсулина создает предпосылку для повышенного образования лактата из аминокислот, ведет к угнетению активности пируватдегидрогеназы. Значительное накопление лактата приводит к выраженному ацидозу. Лактатацидоз оказывает блокирующее влияние на адренергические механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы, в результате развивается периферическая вазодилатация, снижается сократительная способность миокарда, формируется коллапс и тяжелый шок.

Клиническая картина

Симптомы лактатацидоза неспецифичны и вначале напоминают декомпенсацию СД: тошнота, рвота, диарея, слабость. Относительно специфичным симптомом являются миалгии, вызванные накоплением лактата. Выраженный ацидоз с жаждой, гипервентиляцией, спутанностью сознания может привести к коме в течение нескольких часов.

Лабораторная диагностика

Диагноз лактатацидоза ставят на основании тяжелого метаболического ацидоза с высоким уровнем лактата в крови (табл. 12).

Таблица 12

Лабораторные изменения: диагностика и дифференциальная диагностика лактатацидоза

Биохимический анализ крови	Диагноз лактатацидоза подтвержден при концентрации лактата $> 5,0$ ммоль/л и $\text{pH} < 7,35$ и весьма вероятен при концентрации лактата $2,2\text{--}5$ ммоль/л в сочетании с pH артериальной крови $< 7,25$. Часто – гипергликемия, повышение креатинина
КЩС	Декомпенсированный метаболический ацидоз: $\text{pH} < 7,3$, уровень бикарбоната плазмы ≤ 18 ммоль/л, анионная разница $10\text{--}15$ ммоль/л (с коррекцией на гипоальбуминемию)

Лечение

Основные цели лечения – выведение из организма лактата и метформина, борьба с шоком, гипоксией, ацидозом, электролитными нарушениями, а также устранение провоцирующих факторов.

Основные рекомендации по лечению лактатацидоза приведены на основании 9-го выпуска «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом».

На догоспитальном этапе или в приемном отделении: проводится регидратация 0,9 % раствором NaCl в/в капельно.

Терапевтические мероприятия проводят условиях ОРИТ.

Борьба с шоком и гиповолемией: по общим принципам интенсивной терапии.

Уменьшение продукции лактата:

➤ ИКД (ИУКД) по 2-5 ЕД/ч в/в с 5 % р-р глюкозы по 100-125 мл в час.

➤ При лактатацидозе, на фоне приема метформина, единственное эффективное мероприятие для выведения метформина – гемодиализ с безлактатным буфером!

➤ При острой передозировке метформина – активированный уголь или другой сорбент внутрь.

Восстановление КЩС:

➤ ИВЛ в режиме гипервентиляции для устранения избытка CO_2 (цель: pCO_2 25-30 мм рт. ст.).

➤ Введение бикарбоната натрия – только при $\text{pH} < 6,9$, крайне осторожно (опасность парадоксального усиления внутриклеточного ацидоза и продукции лактата), не более 100 мл 4 % раствора однократно, в/в медленно, с последующим увеличением вентиляции легких для выведения избытка CO_2 , образующегося при в/в введении бикарбоната [12, 21].

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация).

ДН наиболее частая причина нефротического синдрома у взрослых. Распространенность почечной недостаточности составляет около 40% среди пациентов с СД 1 типа и у 20-30% – СД 2 типа.

Факторы риска: продолжительность гипергликемии, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, некоторые полиморфизмы, поражающие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, семейный анамнез диабетической нефропатии, генетическая вариабельность (сниженное количество почечных клубочков).

Патогенез

В основе развития диабетической нефропатии лежат два основных механизма (рис. 12):

1. Повышение внутриклубочкового давления (внутриклубочковая гипертензия) вследствие дилатации приносящей артериолы и спазма выносящей артериолы. Следствием повышения внутриклубочкового давления является повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – признак начальной, доклинической стадии диабетической нефропатии.

Основоположниками в области внутриклубочковой гипертензии являются В.М. Brenner и С.Е. Mogensen.

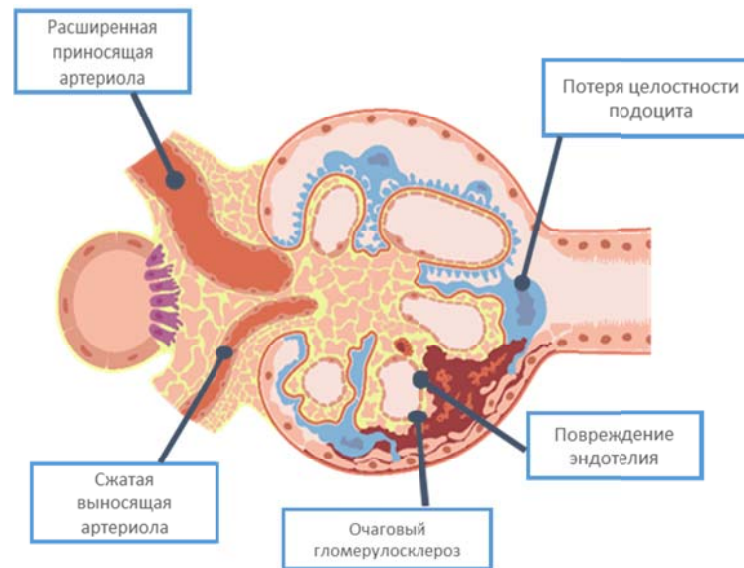


Рис. 12. Схема поражения клубочка (adapted from Moeller M. J Am Soc Nephrol 2004; 15:61-67)

2. Утрата анионной селективности мембраны. Происходит потеря «-» заряда гломерулярной базальной мембраны, мембрана становится «+» заряженной. Вследствие этого через базальную мембрану становится возможным прохождение «-» заряженных молекул альбумина, что приводит к альбуминурии.

Патогенез начинается с патологии мелких сосудов. Гипергликемия приводит к гликозилированию гломерулярных белков, что может вызывать пролиферацию мезангиальных клеток, увеличение матрикса (также вследствие гормонально-индуцированного высвобождения цитокинов – например, трансформирующий ростовой фактор-бета) и повреждение эндотелия сосудов. Гломерулярная базальная мембрана обычно утолщается.

Проявления диффузного или нодулярного диабетического гломерулосклероза являются характерными; области нодулярного гломерулосклероза могут рассматриваться как узелки Киммельстиль-Уилсона. Синдром Киммельстиль-Уилсона (диабетический гломерулосклероз) – узелковая

форма гломерулосклероза, специфическая для сахарного диабета, получила название в честь патологоанатомов Киммельстил и Уилсона, обнаруживших и описавших в 1936 году своеобразное узелковое склеротическое поражение клубочков почек у лиц с сахарным диабетом.

Также отмечается выраженный гиалиноз и атеросклероз приносящих и выносящих артериол, могут присутствовать интерстициальный фиброз и атрофия канальцев. Только увеличение мезангиального матрикса коррелирует с прогрессированием болезни почек до терминальной стадии.

Для унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике, диабетическое поражение почек получило наднозологическое понятие – хроническая болезнь почек (ХБП).

ХБП – наднозологическое понятие, обобщающее повреждения почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м², персистирующее в течение более 3 месяцев, вне зависимости от первичного диагноза.

В современной практике для расчета СКФ предпочтение отдается формуле СКD-EPI, потому что результаты лучше соотносятся с данными, полученными референтными способами. Однако существуют ситуации, когда необходимо применять стандартное измерение клиренса эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева): беременность, миодистрофии, миоплегии, ИМТ > 40 или < 15 кг/м², вегетарианство, нестандартные размеры тела (ампутированные конечности), перед назначением нефротоксичных препаратов, определение начала заместительной почечной терапии, острое почечное повреждение, наличие почечного трансплантата (табл. 13-15).

Таблица 13

Стратификация стадий хронической болезни почек по скорости клубочковой фильтрации

Стадии по СКФ, описания и границы (мл/мин/1,73 м ²)	Обозначение	Характеристика	Уровень СКФ (мл/мин/1,73м ²)
	C1	Высокая и оптимальная	≥90
	C2	Незначительно сниженная	60-89
	C3a	Умеренно сниженная	45-59
	C3б	Существенно сниженная	30-44
	C4	Резко сниженная	15-29
	C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Таблица 14

Классификация ХБП по уровню альбуминурии

Категория	ОАК		СЭА, мг/сут	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	< 3	< 30	< 30	Норма или незначительно повышена
A2	3-30	30-300	30-300	Умеренно повышено
A3	> 30	> 300	> 300	Значительно повышена*

* Включая нефротический синдром (СЭА > 2200 мг/сут [ОАК > 2200 мг/г, > 220 мг/ммоль]).
Примечание. СЭА – скорость экскреции альбумина. ОАК – отношение альбумин/креатинин мочи [12, 26].

Таблица 15

Базовые принципы лечения диабетической нефропатии

Стадия ДН	Принципы лечения
ХБП С1-3 А2	<ul style="list-style-type: none"> Оптимизация контроля гликемии. Для пациентов с СД 2 типа и ХБП С1-3а рассмотреть возможность применения ИНГЛТ-2 или арГПП-1, показавших снижение риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых событий Ограничение натрия до 2,3 г/сут. (поваренной соли до 5 г/сут.) Оптимизация контроля АД для снижения риска прогрессирования ХБП. Целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст. может рассматриваться на основании индивидуальных ожидаемых преимуществ и рисков Для небеременных пациентов препараты выбора: иАПФ или БРА. Коррекция дислипидемии. Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа) Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты) Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур

Стадия ДН	Принципы лечения
ХБП С1-3 А3	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимизация контроля гликемии • Для пациентов с СД 2 типа и ХБП С1-3а рассмотреть возможность применения иНГЛТ-2 или аргПП-1, показавших снижение риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых событий • Ограничение натрия до 2,3 г/сут. (поваренной соли до 5 г/сут.) • Контроль статуса питания • Оптимизация контроля АД для снижения риска прогрессирования ХБП. Целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст. может рассматриваться на основании индивидуальных ожидаемых преимуществ и рисков • Для небеременных пациентов препараты выбора: иАПФ или БРА • Коррекция дислипидемии • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа) • Коррекция минерально-костных нарушений (в случае дефицита витамина D компенсировать так же, как в общей популяции) • Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты) • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур
ХБП С4	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимизация контроля гликемии • Ограничение натрия до 2,3 г/сут. (поваренной соли до 5 г/сут.) • Контроль статуса питания • Оптимизация контроля АД для снижения риска прогрессирования ХБП. Целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст. может рассматриваться на основании индивидуальных ожидаемых преимуществ и рисков • Для небеременных пациентов препараты выбора: иАПФ или БРА; требуется уменьшение дозы • Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД • Коррекция гиперкалиемии • Коррекция дислипидемии

Стадия ДН	Принципы лечения
	<ul style="list-style-type: none"> • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа) • Коррекция минерально-костных нарушений (использовать активные метаболиты и аналоги витамина D) • Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты) • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур
ХБП С5	<ul style="list-style-type: none"> • Гемодиализ • Перитонеальный диализ • Трансплантация почки или сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы

Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг идеальной массы тела в сутки) рекомендуется при ХБП С3-5 и/или А3.

иАПФ и БРА не рекомендуются для первичной профилактики ХБП у пациентов с СД при нормальном АД, нормоальбуминурии (соотношение альбумин/креатинин <3 мг/ммоль) и нормальном уровне СКФ.

Для небеременных пациентов с СД рекомендуются иАПФ или БРА при умеренном повышении в моче соотношения альбумин/креатинин (3-30 мг/ммоль) и в обязательном порядке при соотношении >30 мг/ммоль и/или при установленной СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Комбинированная терапия иАПФ и БРА не рекомендуется².

Заместительная почечная терапия (ЗПТ) – замещение утраченных функций почек методом диализа – экстракорпоральным (гемодиализ) и интракорпоральным (перитонеальный диализ) или трансплантацией (пересадка) почки (трупная или родственная).

Показания к началу ЗПТ диализом у пациентов с СД и терминальной почечной недостаточностью

Принятие решения о начале ЗПТ диализом основывается на снижении СКФ <15 мл/мин/1,73 м² и наличии нижеперечисленных симптомов:

- Олигурия, анурия с нарастанием гидратации с риском развития отека легких и мозга.
- Выраженный полисерозит с риском развития тампонады сердца.

² Дедов И. И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – №. 1S1. – С. 75.

- Нарушение кислотно-основного (тяжелый метаболический ацидоз) и электролитного (неконтролируемая гиперкалиемия) баланса.
- Выраженный кожный зуд, геморрагический диатез.
- Трудно контролируемая артериальная гипертензия.
- Прогрессивное ухудшение нутритивного статуса, нарастание белково-энергетической недостаточности.
- Энцефалопатия и когнитивные нарушения, изменение ментального статуса на фоне уремической интоксикации [12, 26].

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР) – это микрососудистое осложнение СД, характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения проницаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов, приводящее к значительному снижению зрения вплоть до его полной потери (рис. 13).

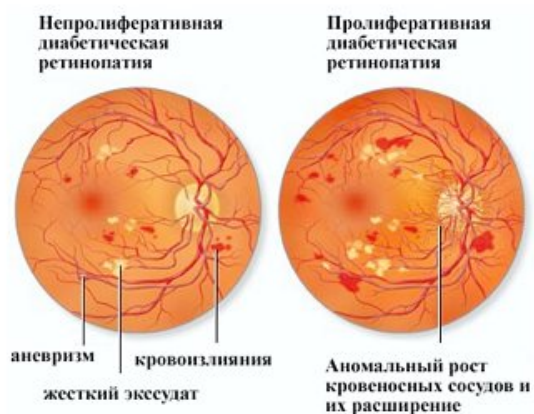


Рис. 13. Диабетическая ретинопатия

Механизмы формирования диабетической ретинопатии связаны с хронической гипергликемией. Происходит:

- активация сорбитолового пути утилизации глюкозы;
- гликирование белков;
- оксидативный стресс.

На начальных этапах формируется непролиферативная диабетическая ретинопатия, которая в последующем приводит к хронической гипоксии сетчатки и выбросу эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и неоваскуляризации сетчатки.

Диабетическая ретинопатия	
Непролиферативная	Пролиферативная
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Микроаневризмы ▪ Кровоизлияния ▪ «Твёрдые» экссудаты ▪ «Мягкие» экссудаты ▪ Макулопатия (экссудативная, ишемическая, отечная) ▪ Отек сетчатки ▪ Диабетический макулярный отек (ДМО) ▪ Развивается гипоксия сетчатки ▪ Выброс VEGF [12] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Неоваскуляризация сетчатки и диска зрительного нерва ▪ Преретинальные кровоизлияния; ▪ кровоизлияния в стекловидное тело ▪ Эпиретинальный (на поверхности сетчатки) и витреоретинальный (захватывающего сетчатку и стекловидное тело) фиброз ▪ Тракционная отслойка сетчатки ▪ Новообразование сосудов на радужной оболочке и в углу передней камеры со стойким повышением ВГД (неоваскулярная глаукома)

Лечение диабетической ретинопатии

- Компенсация углеводного обмена ($HbA_{1c} < 7,0\%$).
- Лазерная коагуляция сетчатки (локальная – при макулярном отёке, фокальная – для лечения макулярного отёка, панретинальная – для лечения пролиферативной ретинопатии, появление новообразованных сосудов, активные участки ишемии сетчатки) (рис. 14).
- Криокоагуляция (трансконъюнктивная или трансклеральная).
- Медикаментозная терапия: интравитреальное введение анти-VEGF (vascular endothelial growth factor) препаратов – ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов (ранибизумаб и афлиберцепт) и пролонгированного импланта дексаметазона (Озурдекс) как монотерапии, так и в сочетании с последующей ЛКС.
- Витрэктомия с эндолазеркоагуляцией [12, 15].

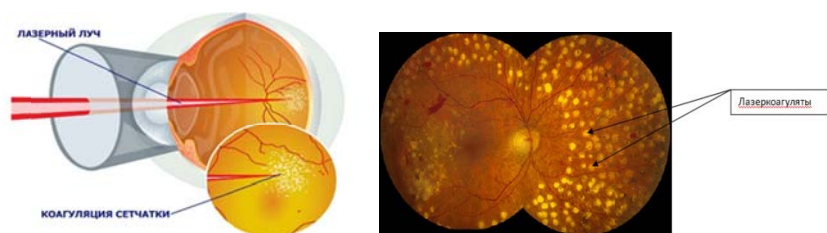


Рис. 14. Лазерная коагуляция сетчатки

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате сахарного диабета.

Классификация диабетической нейропатии

- **Генерализованные симметричные полинейропатии**
 - Сенсомоторная (хроническая)
 - Сенсорная (острая)
 - Гипергликемическая нейропатия
- **Автономная нейропатия**
- **Фокальные и мультифокальные нейропатии**
 - Краниальные
 - Пояснично-грудная радикулонейропатия
 - Фокальные тоннельные нейропатии
 - Проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия)
 - Хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия (Chronic inflammatory demyelinating neuropathy – CIDP)

Клиническая картина

Наиболее частой формой диабетической нейропатии является хроническая сенсомоторная нейропатия. Проявлениями данной формы поражения являются положительные неврологические симптомы, возникающие

или усиливающиеся в ночное время суток или в состоянии покоя. «Отрицательная симптоматика» (онемение или утрата устойчивости при ходьбе) присуща тяжелым стадиям нейропатии. Снижение проприоцептивной чувствительности и сенсорной иннервации мышц стопы в сочетании с повторяющейся малой травматизацией лежат в основе формирования нейроостеоартропатии (стопа Шарко). Проявлением тяжелой стадии сенсомоторной нейропатии является характерная деформация стопы (pes cavus) и пальцев, которой часто сопутствует выраженное ограничение подвижности суставов стопы (табл. 16).

Таблица 16

Клиническая классификация диабетической автономной нейропатии (Kempner P., 2002, в модификации)

Форма диабетической автономной нейропатии	Проявления
Кардиоваскулярная	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболе-вая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть
Гастроинтестинальная	Вкусовая гиперсаливация, гипо- и атония желудка (гастропарез), атония пищевода, гипомоторика кишечника, функциональный гипоацидоз, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, присоединение дисбактериоза («диабетическая энтеропатия»), диарея, атония желчного пузыря и дискинезия желчных путей со склонностью к холелитиазу, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром

Форма диабетической автономной нейропатии	Проявления
Урогенитальная	Атония мочеочников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи, склонность к развитию мочевой инфекции, эректильная дисфункция (около 50% больных СД), ретроградная эякуляция и нарушение болевой иннервации яичек, нарушение увлажнения влагалища
Нарушения системы дыхания	Апноэ, гипервентиляционный синдром, нарушение контроля ЦНС за дыханием, снижение выработки сурфактанта
Нарушение функции зрачка	Уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции зрачка на свет, нарушение сумеречного зрения
Нарушение функции потовых желез	Дистальный гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи
Нейропатия мозгового слоя надпочечников	Бессимптомная гипогликемия
Нарушение терморегуляции	
Нарушения эндокринной системы	Снижение скорости секреции и повышение порога для секреции контринсулярных гормонов, бессимптомная гипогликемия, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов, снижение реакции эндотелина, системы ренин-ангиотензин-альдостерон на ортопробу и изменения АД, нарушение адекватной секреции Na-предсердно-уретического фактора
Диабетическая кахексия	Прогрессирующее истощение

Патогенез

Патогенез ДН является многофакторным и до сих пор не изучен полностью. Проведенные исследования позволили сделать вывод, что основное влияние на развитие диабетической нейропатии оказывают хроническая недостаточность инсулина и гипергликемия. Клинически выраженная нейропатия чаще встречается у лиц с плохо контролируемым диабетом.

Длительная компенсация СД улучшает течение нейропатии и способствует уменьшению частоты этого осложнения. Об этом свидетельствуют результаты многоцентрового исследования DCCT – «The Diabetes Control and complications Trial».

Все теории патогенеза ДН можно разделить на 3 группы: метаболические, сосудистые, аутоиммунные. Основными метаболическими гипотезами являются следующие: гипотеза накопления сорбитола, гипотеза недостаточности миоинозитола, гипотеза неферментативного гликирования белков; гипотеза окислительного стресса.

Повышение содержания глюкозы в тканях приводит к неферментативному гликированию белков нерва, нарушая их функцию. Эти изменения ведут к хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву, нарушению аксонального транспорта, к структурному повреждению нервов (рис. 15).

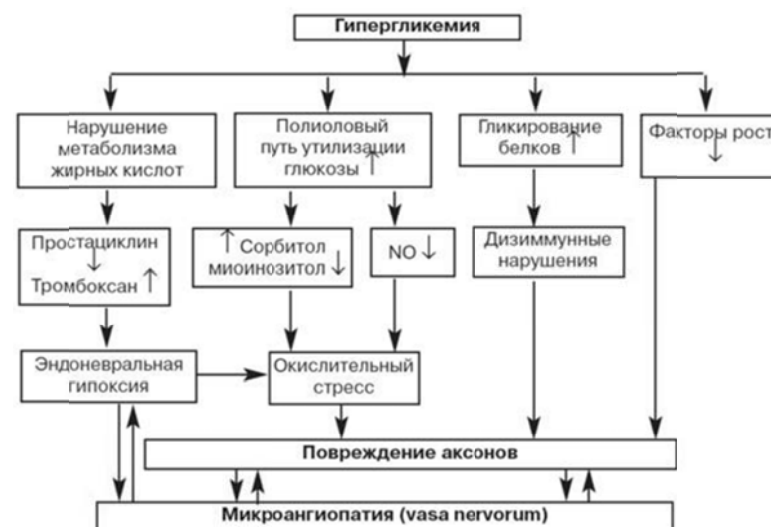


Рис. 15. Патогенез диабетической нейропатии

Стадии

- I. Доклиническая.
- II. Клинических проявлений.
- III. Осложнений.

Группы риска

- Больные СД 1 типа с недостижением целевых уровней гликемического контроля спустя 5 лет от дебюта заболевания.

- Больные СД 2 типа с момента диагностики заболевания.

Скрининг диабетической периферической нейропатии проводится у всех пациентов с СД 1 типа спустя 5 лет от дебюта заболевания, а при СД 2 типа – с момента установления диагноза. Скрининговое обследование должно проводиться ежегодно.

Диагностика

Для диагностики диабетической нейропатии применяются следующие методы:

1. Оценка клинических симптомов (жалоб). Характерными считают жалобы на боли в стопах различной интенсивности в покое, чаще в ночные и вечерние часы, онемение, парестезии, зябкость стоп, судороги в мышцах голени и стоп.

2. Определение клинических признаков поражения периферических нервов (осмотр, оценка состояния периферической чувствительности). Осмотр позволяет выявить сухость кожи, атрофию мышц, характерную деформацию пальцев (молоткообразная деформация). Для оценки периферической чувствительности используют методики, указанные в таблице 17 (рис. 16-20).

Таблица 17

Методы оценки чувствительности

Вид чувствительности	Метод обследования
вибрационная	Градуированный камертон (128 Гц) на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости
температурная	Касание теплым / холодным предметом (ТипТерм)
болевая	Покалывание неврологической иглой
тактильная	Касание монофиламентом (массой 10 г) подошвенной поверхности стопы в проекции головок плюсневых костей и дистальной фаланги 1 пальца
проприоцептивная	Пассивное сгибание в суставах пальцев стопы в положении больного лежа с закрытыми глазами



Рис. 16. Градуированный камертон



Рис. 17. Неврологическая игла



Рис. 18. Монофиламент



Рис. 19. Тип-терм

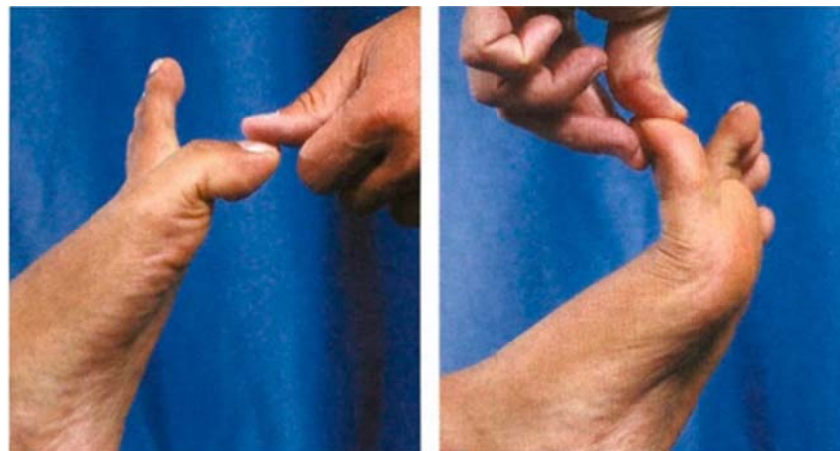


Рис. 20. Пассивное сгибание и разгибание пальцев ног

Лечение

Основная мера профилактики и лечения – достижение и поддержание целевых значений гликемии.

Патогенетическая терапия: ингибиторы альдозоредуктазы, γ -линолевая кислота, тиоктовая (α -липоевая) кислота, фактор роста нерва, аминоксантидин, ингибитор протеинкиназы С. Лечение диффузных и фокальных нейропатий в основном симптоматическое. При болях помимо НПВС используют местные анестетики, антидепрессанты (три- и тетрациклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) или противосудорожные препараты. Также для купирования нейропатических болей используют нейростимуляционные методы лечения (чрескожную электрическую стимуляцию нерва, спинного мозга). Для лечения автономной диабетической нейропатии применяют немедикаментозные и медикаментозные методы лечения (табл. 18).

Профилактика

Оптимизация гликемического контроля позволяет предотвратить или отсрочить развитие полинейропатии у пациентов с СД 1 типа и замедлить ее прогрессирование у больных СД 2 типа.

Таблица 18

Медикаментозная терапия болевой формы диабетической нейропатии

Класс препаратов	Механизм действия	Препараты (средняя терапевтическая доза)
Антиконвульсанты	Модулирование электрического потенциала кальциевых каналов	<ul style="list-style-type: none"> • Прегабалин (150-600 мг/сутки) • Габапентин (300-3600 мг/сутки)
Антидепрессанты • селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Высокоспецифичное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	<ul style="list-style-type: none"> • Дулоксетин (60-120 мг/сутки)
Антидепрессанты: • трициклические антидепрессанты	Ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	<ul style="list-style-type: none"> • Амитриптилин (25-150 мг/сутки)
Опиаты	Блокада μ -опиоидных рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> • Трамадол (100-400 мг/сутки)
Препараты местного действия	Местно-раздражающее Местно-обезболивающее	<ul style="list-style-type: none"> • Капсаицин • Лидокаин

Синдром диабетической стопы

Синдром диабетической стопы (СДС) – патологическое состояние стопы при СД, возникающее на фоне поражения периферических нервов, кожи и мягких тканей, костей и суставов и проявляющееся острыми и хроническими язвами, костно-суставными поражениями и гнойно-некротическими процессами [10, 12].

Этиология и патогенез

Патогенез СДС многокомпонентен и представлен сочетанием нейропатических и перфузионных нарушений с выраженной склонностью к инфицированию.

Выделяют 3 основные формы синдрома диабетической стопы:

- I. **Нейропатическая форма (60-70%):**
 - трофическая язва стопы;
 - с диабетической остеоартропатией (стопа Шарко).
- II. **Ишемическая форма (3-7%).**
- III. **Нейроишемическая (смешанная) форма (15-20%).**

Нейропатическая форма СДС. При диабетической нейропатии в первую очередь поражаются дистальные отделы наиболее длинных нервов. Из-за снижения болевой чувствительности пациент не может своевременно обнаружить неудобство обуви, что приводит к образованию потертостей и мозолей, не замечает внедрения инородных тел, мелких ранок в местах растрескивания. Ситуацию усугубляет нарушение глубокой чувствительности, проявляющееся в нарушении походки, неправильной установке ноги. Все эти факторы способствуют образованию трофических язв стопы.

Наиболее часто язвенный дефект инфицируется стафилококками, стрептококками, бактериями кишечной группы; нередко присоединяется анаэробная флора.

Нейропатические язвы, как правило, локализуются в области подошвы и межпальцевых промежутков, т.е. на участках стопы, испытывающих наибольшее давление (рис. 21).

**Рис. 21.** Нейропатическая форма синдрома диабетической стопы

Нейропатическая остеоартропатия является результатом выраженных дистрофических изменений в костно-суставном аппарате стопы (остеопороз, остеолит, гиперостоз).

Деструктивные изменения костно-связочного аппарата стопы могут прогрессировать на протяжении многих месяцев и привести к выраженной

костной деформации – диабетической остео-артропатии и формированию сустава Шарко, при этом стопу образно сравнивают с «мешком с костями» (рис. 22).



Рис. 22. Рентгенограмма стопы пациента с нейропатической остеоартропатией

Ишемическая форма СДС является следствием атеросклероза артерий нижних конечностей, приводящего к нарушению магистрального кровотока, т.е. является одним из вариантов диабетической макроангиопатии. Язвенные дефекты возникают по типу акральных некрозов – на кончиках пальцев, краевой поверхности пяток (рис. 23).



Рис. 23. Основные локализации ишемических язв

Диагностика

Диагностика СДС включает: осмотр ног; оценку неврологического статуса – различных видов чувствительности, сухожильных рефлексов, электромиографию; оценку состояния артериального кровотока ангиографию, доплерометрию, доплерографию; рентгенографию стоп и голеностопных суставов; бактериологическое исследование раневого отделяемого.

Сравнительная характеристика нейропатической и ишемической формы СДС при осмотре ног пациента.

➤ Осмотр нижних конечностей

Нейропатическая форма	Ишемическая форма
Сухая кожа, участки гиперкератоза в областях избыточного нагрузочного давления на стопах	Кожа бледная или цианотичная, атрофична, часто трещины
Специфичная для СД деформация стоп, пальцев, голеностопных суставов	Деформация пальцев стопы носит неспецифичный характер
Пульсация на артериях стоп сохранена с обеих сторон	Пульсация на артериях стоп снижена или отсутствует
Язвенные дефекты в зонах избыточного нагрузочного давления, безболезненные	Акральные некрозы, резко болезненные
Субъективная симптоматика отсутствует	Переменяющаяся хромота*

У больных с диабетической нейропатией может отсутствовать.

Лечение нейропатической формы СДС включает в себя: оптимизацию компенсации СД, как правило, увеличение дозы инсулина, а при СД 2 – перевод на него; системную антибиотикотерапию (с учётом бактериологическое исследование раневого отделяемого.); полную разгрузку стопы (это может в течение нескольких недель привести к заживлению язв, существующих годами); местную обработку раны с удалением участков гиперкератоза; уход за ногами, правильный подбор и ношение специальной обуви. Своевременно проведенная консервативная терапия позволяет избежать оперативного вмешательства в 95% случаев.

Лечение ишемической формы СДС включает: оптимизацию компенсации СД, как правило, увеличение дозы инсулина, а при СД 2 – перевод на него; при отсутствии язвенно-некротических поражений эрготерапию (1-2-часовая ходьба в день, способствующая развитию коллатерального кровотока); реваскуляризационные операции на пораженных сосудах; консервативную терапию: антикоагулянты, аспирин (до 100 мг/сут), при необходимости – фибринолитики, препараты простагландина E1 и простациклина.

При развитии обширного гнойно-некротического поражения при всех вариантах СДС ставится вопрос об ампутации [12, 13].

Тестовые задания

- Сахарный диабет 2 типа характеризуется всем перечисленным, кроме:
 - Возраста на момент диагностики старше 40 лет
 - Избыточной массы тела у больных
 - Отсутствия склонности к кетоацидозу
 - Постепенного развития заболевания
 - Необходимости в обязательном назначении инсулинотерапии
- Диагноз сахарный диабет может быть установлен при уровне глюкозы в капиллярной крови натощак:
 - $\geq 6,1$ ммоль/л
 - $\geq 7,0$ ммоль/л
 - $\geq 7,8$ ммоль/л
 - ≥ 10 ммоль/л
 - $\geq 11,1$ ммоль/л
- Диагноз сахарный диабет может быть установлен при уровне глюкозы в капиллярной крови через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы:
 - $\geq 7,8$ ммоль/л
 - $\geq 9,1$ ммоль/л
 - ≥ 10 ммоль/л
 - $\geq 11,1$ ммоль/л
 - ≥ 14 ммоль/л
- К критериям компенсации углеводного обмена при СД не относится:
 - Нормогликемия натощак
 - Нормогликемия через 2 часа после приема пищи
 - Аглюкозурия
 - Нормальное содержание гликированного гемоглобина
 - Нормогликемия перед сном

- В развитии микроангиопатий при сахарном диабете участвуют механизмы:
 - Гипоксия эндотелия
 - Гликозилирование белков базальной мембраны сосудов
 - Активизация полиолового пути утилизации глюкозы в эндотелии сосудов
 - Отложение в базальной мембране иммунных комплексов
 - Все перечисленные

Ситуационные задачи

Ситуационная задача №1

Пациент Т., 24 лет доставлен машиной скорой помощи в бессознательном состоянии. Со слов родственников, страдает сахарным диабетом 1 типа в течение года. Негативно относится к лечению инсулином и неделю назад прекратил его введение. Также со слов родственников, состояние ухудшилось 2 дня назад, нарастала жажда, полиурия, слабость, резко снизился аппетит, появилась тошнота, за несколько часов до госпитализации – многократная рвота.

Объективно: пациент без сознания, пониженного питания, кожные покровы и слизистые сухие, дыхание шумное. ЧСС – 120 в минуту, пульс нитевидный, АД – 80/50 мм рт. ст. Тоны сердца глухие. В легких ослабленное дыхание. Живот мягкий.

Клинический анализ крови: лейкоциты $25 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 20%, сегментоядерные нейтрофилы – 78%. Общий анализ мочи (взята катетером) – удельный вес 1045, ацетон +++++. Креатинин – 0,6 ммоль/л, глюкоза плазмы – 38,8 ммоль/л.

Ситуационная задача №2

Пациентка В. 19 лет обнаружена дома без признаков сознания, родственники вызвали бригаду скорой помощи. Известно, что месяц назад появилась сухость во рту, жажда, частое мочеиспускание, слабость, похудела на 10 кг. К врачам не обращалась. Последние 3 дня стали беспокоить постепенно нарастающие тянущие боли в животе, отсутствие аппетита, тошнота, накануне была 2-кратная рвота.

Объективно: состояние тяжелое, сознание отсутствует. Питание пониженное, гипотрофия подкожно-жирового слоя. Рост – 158 кг, вес – 48 кг. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, холодные, сухие, тургор снижен, цианоз губ. Дыхание глубокое, шумное, резкий запах ацетона в

выдыхаемом воздухе, ЧД – 32 в минуту. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС – 110 ударов в минуту. Тоны ритмичные, приглушены, шумов нет. Пульс ритмичный, слабого наполнения, 110 в минуту, АД – 90/50 мм рт. ст. Язык сухой, красный. Живот напряжен при пальпации во всех отделах, край печени выступает из-под реберной дуги на 2 см.

Клинический анализ крови: эритроциты – $3,7 \cdot 10^{12}$ /л гемоглобин – 124 г/л, лейкоциты – $18,2 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 17%, сегментоядерные нейтрофилы – 72%, СОЭ – 24 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1032, белок – 0,376 г/л, глюкоза – 56 ммоль/л, ацетон ++++. Биохимический анализ крови: общий белок – 67 г/л, креатинин – 135 мкмоль/л, мочевины – 12,7 ммоль/л, глюкоза – 35,6 ммоль/л, Na^+ – 131,3 ммоль/л, K^+ – 3,2 ммоль/л. КЩС: рН – 7,23, ВЕ – 18,3. ЭКГ: ритм – синусовый, ЧСС – 110 в минуту, предсердные экстрасистолы.

Ситуационная задача №3

Пациент, 76 лет, в коме, бригадой СМП доставлен в приемный покой БСМП. Мужчина живет один, со слов соседей болен сахарным диабетом много лет, злоупотребляет алкоголем. В квартире найдены препараты: манинил, сиофор. При осмотре: сознание-сопор, ригидность мышц затылка нет, мидриаз, тонические судороги. Влажная кожа и слизистые оболочки, гиперсаливация, запаха ацетона в выдыхаемом воздухе нет.

Ваша тактика?

Ситуационная задача №4

Вы – врач-эндокринолог. Вас вызвали в палату по поводу приступа потери сознания у молодой пациентки с сахарным диабетом 1 типа, которым предшествовало чувство голода, дрожание тела, профузная потливость. При осмотре: сознание – сопорозное, кожа влажная, запаха ацетона изо рта нет, гликемия 1,8 ммоль/л.

Ваши дальнейшие действия?

Список литературы

1. American Diabetes Association et al. 13. Diabetes care in the hospital // *Diabetes Care*. – 2016. – Т. 39, Supplement 1. – С. S99-S104.
2. American Diabetes Association et al. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care*. – 2019. – Т. 42, Supplement 1. – С. S1-S193.
3. Battelino T. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range // *Diabetes care*. – 2019. – Т. 42, №. 8. – С. 1593-1603.
4. Baumgard L.H., Hausman G.J., Fernandez M.V.S. Insulin: pancreatic secretion and adipocyte regulation // *Domestic animal endocrinology*. – 2016. – Т. 54. – С. 76-84.
5. Control T.D., Group C.D.R. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial // *Kidney International*. – 1995. – Т. 47, №. 6. – С. 1703-1720.
6. Danne T. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring // *Diabetes care*. – 2017. – Т. 40, №. 12. – С. 1631-1640.
7. Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends // *Hormone research in paediatrics*. – 2011. – Т. 76, Suppl. 1. – С. 57-64.
8. Plummer M.P. et al. Stress induced hyperglycemia and the subsequent risk of type 2 diabetes in survivors of critical illness // *PloS one*. – 2016. – Т. 11, №. 11. – С. e0165923.
9. Баранов С.А., Нечаев В.М. Поджелудочная железа как единый функционально взаимосвязанный орган // *Медицинский совет*. – 2017. – №. 11. – С.148-151.
10. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия: особенности клинического течения, современные возможности терапии // *Эффективная фармакотерапия*. – 2009. – №. 6. – С. 20-27.
11. Гринева Е.Н., Волкова А.Р., Бабенко А.Ю. Лечение гипергликемии в стационаре : учеб. пособие // СЗФМИЦ имени В.А. Алмазова. – Санкт-Петербург, 2018. – 36 с.
12. Дедов И. И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск // *Сахарный диабет*. – 2019. – Т. 22, №. 1S1. – С. 1-144.
13. Дедов И. И. и др. Синдром диабетической стопы. – М.: Медицина, 2003. – 112 с.

14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 416 с.
15. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 6-11.
16. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство, краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – 832 с.
17. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. Эндокринология: Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Е-нота, 2018. – 696 с.
18. Демидова И.Ю. Кетоацидоз и кетоациidotическая кома [Электронный ресурс] // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 12. – С. 8. – Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/KETOACIDOZ_I_KETOACIDOTICHESKAYA_KOMA/
19. Кроненберг Г.М. и др. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Рид Элсивер, 2010. – 448 с.
20. Майоров А.Ю. и др. Техника инъекций и инфузии при лечении сахарного диабета: Методическое руководство. – М.: ООО «АРТИН-ФО», 2018. – 64 с.
21. Мкртумян А.М., Нелаева А.А. Неотложная эндокринология. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 128 с.
22. Северин Е.С. Биохимия: учебник. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2004. – 784 с.
23. Селиванова О.М. и др. Анализ аналогов инсулина и стратегия их дальнейшей разработки // Успехи биологической химии. – 2018. – Т. 58. – С. 313-346.
24. Черникова Н.А. Диабетический кетоацидоз и гипергликемия в условиях многопрофильного стационара. Актуальные вопросы // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – Т. 4 (9). – С. 49-55.
25. Шадричев Ф. Е., Шкляров Е. Б., Григорьева Н. Н. Использование анти-VEGF терапии в лечении диабетического макулярного отека // Офтальмологические ведомости. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 83-93.
26. Шестакова М.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. – М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2014.