

Федеральное медико-биологическое агентство
ФГОУ Институт повышения квалификации
Кафедра внутренних болезней
Клиническая больница №83

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Клиника, диагностика, поздние
осложнения, сахароснижающая и
метаболическая терапия

Учебно-методическое пособие

2009

Федеральное медико-биологическое агентство
ФГОУ Институт повышения квалификации
Кафедра внутренних болезней
Клиническая больница № 83

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

**Клиника, диагностика,
поздние осложнения,
сахароснижающая и метаболическая терапия**

Учебно-методическое пособие

МОСКВА
2009

УДК 617.3/616.4

ББК 54.15

С 22

Сахарный диабет. Клиника, диагностика, поздние осложнения, сахароснижающая и метаболическая терапия. Учебно-методическое пособие. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. – 60 с.

Методические рекомендации предназначены для терапевтов, эндокринологов, клинических ординаторов, интернов.

Учебно-методическое пособие разработано сотрудниками кафедры внутренних болезней ИПК МБА России при МЗ РФ (ректор *Рева В.Д.*) и клинической больницы №83 (главный врач *Кузовлев О.П.*); заведующей кафедрой профессором *В.И. Бородиной*, доцентом *О.В. Замятиной*, *О.Ю. Поваровой*, *А.П. Сухачевой*, доцентом *М.А. Бородиной*

Под редакцией профессора *В.И. Бородиной*

© Оформление: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009

ISBN 978-5-98803-194-9

Содержание

Введение	4
Некоторые механизмы гормональной регуляции при СД. Физиологическое действие инсулина	6
Классификация сахарного диабета	11
Клиника СД	19
Поздние осложнения сахарного диабета	25
Лечение СД	38
Инсулинотерапия	46
Обучение пациентов с СД	56
Список использованной литературы	60

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет – группа обменных заболеваний, характеризующихся гипергликемией вследствие нарушения секреции и/или эффективности действия инсулина.

Сахарный диабет (СД) является важнейшей медико-социальной проблемой во всем мире. Это объясняется его широким распространением, тяжестью поздних осложнений, дороговизной средств диагностики и лечения, которые необходимы больным в течение всей жизни. В общей структуре эндокринных заболеваний СД составляет около 50%. Среди больных СД 1 типа 54% составляют дети, на долю СД 2 типа приходится 80–90% всех случаев. Кроме того, СД 2 типа значительно “помолодел” – все чаще это заболевание регистрируется у подростков с ожирением.

В настоящее время в промышленно развитых странах мира наблюдается пандемия сахарного диабета. По данным ВОЗ в 2000 г. в мире насчитывалось около 175 млн. больных сахарным диабетом, к 2010 г. кол-во заболевших составит по предварительным оценкам более 230 млн. больных сахарным диабетом, а к 2025 г. – 300 млн. больных сахарным диабетом.

СД ведет к ранней инвалидизации и высокой смертности населения. Хроническая гипергликемия, развивающаяся при СД, сопровождается развитием осложнений со стороны многих органов и систем. Главной причиной инвалидизации больных СД являются поздние сосудистые осложнения: ретинопатия, нефропатия, синдром диабетической стопы, полинейропатия, ишемическая болезнь сердца. Сосудистые осложнения у больных СД развиваются в 3–7 раз

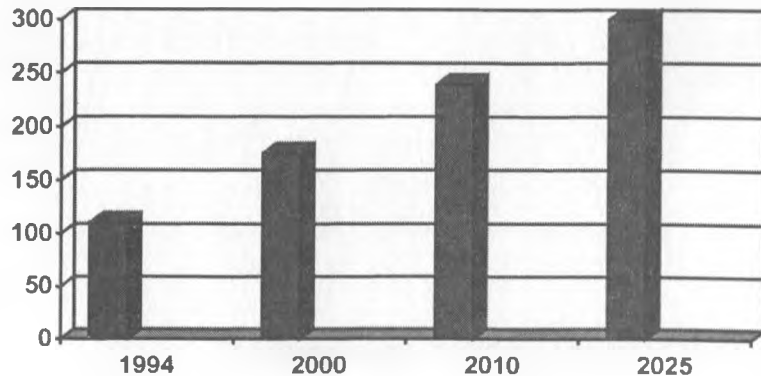


Рис. 1. Заболеваемость сахарным диабетом в мире (миллионы)

чаще, чем в популяции, гангрена стопы – в 20–30 раз чаще, чем среди лиц не страдающих СД.

В развитии учения о сахарном диабете центральную роль играет применение препаратов инсулина для лечения пациентов.

Впервые препарат инсулина был получен в лаборатории профессора Маклеода в Торонто в 1921 г.

14 января 1922 г. в Торонто, после предварительных опытов, которые были проведены на панкреатэктомизированных собаках, была предпринята попытка лечения больного диабетом с помощью «препарата инсулина». Этим больным стал 13-летний Леонард Томпсон, который уже 2 года страдал диабетом 1 типа. Однако попытка была неудачной. Были отмечены токсические эффекты и абсцессы, вызванные введением первых экстрактов, поскольку они были недостаточно очищенными; лишь две последующие подкожные инъекции качественно улучшенного препарата 23 января 1922 г. принесли долгожданный успех: за 24 часа сахар крови снизился с 520 до 120 мг% (28,9–6,7 ммоль/л). Так была доказана эффективность «раствора инсулина». Леонарду Томпсону вводили 85 единиц инсулина в сутки. Он прожил 13 лет и умер от бронхопневмонии, осложненной кетоацидозом. В России препараты инсулина впервые были применены при сахарном диабете в 1926 году.

В 1940 г. был разработан метод получения пролонгированного НПХ-инсулина с использованием нейтрального протамина Хагедорна.

В 1970 г. были получены и внедрены в практику высокоочищенные препараты инсулина.

В 1972 г. инсулин впервые был синтезирован в России.

В 1977–1978 гг. была расшифрована структура гена инсулина, с 1980 гг. использовалась рекомбинантная ДНК-технология для производства человеческого инсулина в промышленных масштабах.

В настоящее время получены данные о генетических и аутоиммунных механизмах патогенеза СД. В распоряжении врачей имеются научно обоснованные эффективные методы ранней диагностики, лечения и профилактики осложнений диабета. Однако, несмотря на научные достижения, остаются не до конца решенными проблемы ранней диагностики, требуют дальнейшей научной разработки немедикаментозные подходы к лечению впервые выявленного СД с применением методов детоксикации (некоторые из них представлены в данном методическом пособии).

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ СД. ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНСУЛИНА

Гормоны оказывают биологическое действие путем взаимодействия в тканях-мишенях с рецепторами, которые трансформируют гормональный сигнал в соответствующий гормональный эффект. Рецепторы к гидрофильным гормонам (белковым и катехоламинам) располагаются на плазматической мембране. Липофильные гормоны вступают в контакт с рецепторами, расположенными внутриклеточно (цитоплазматическими для стероидных и ядерными – для тиреоидных гормонов). Биологический эффект гормонов, взаимодействующих с рецепторами, локализованными на плазматической мембране, осуществляется с участием “вторичного мессенджера”, или “передатчика”. У большинства белковых гормонов вторичным мессенджером является цАМФ, у ряда – производные полифосфоинозитидной системы: диацил-глицерин и инозитолтрифосфат. Инозитолтрифосфат повышает содержание внутриклеточного кальция (как вследствие его мобилизации из эндоплазматического ретикулума, так и за счет поступления внеклеточного). Диацилглицерин активирует специфические протеинкиназы и/или фосфорилирующие ферменты, ответственные за конечный биологический эффект.

Нарушения функции эндокринной железы могут проявляться в виде:

- повышения или снижения секреции гормона железой;
- нарушения транспорта гормона от места его образования до органа или ткани-мишени (увеличения или уменьшения количества белка-переносчика);
- изменения процессов взаимодействия гормона с рецептором (снижение количества рецепторов и их аффинности);
- нарушение пострецепторных механизмов.

Эндокринные заболевания могут определяться дефицитом или избытком того или иного гормона.

Причины гипосекреции гормонов:

- генетические (врожденное отсутствие фермента, участвующего в синтезе данного гормона);
- диетические (например, гипотиреоз из-за недостатка йода в пище);
- токсические (некроз коры надпочечников под действием производных инсектицидов);
- иммунологические (появление антител, разрушающих ту или иную железу);

- ятрогенные, т.е. вызванные действиями врача (например, гипопаратиреоз вследствие тиреоидэктомии по поводу зоба);
- инфекции, опухоли, туберкулез;
- идиопатическая форма – причина заболевания не ясна.

Наиболее общим принципом лечения гипосекреции гормонов является заместительная гормонотерапия (введение недостающего гормона извне). При этом важно учитывать видовую специфичность вводимого гормона. В оптимальном варианте схема введения и дозы гормона должны имитировать его эндогенную секрецию. Необходимо помнить, что введение гормона приводит к подавлению остаточной эндогенной секреции собственного гормона, поэтому резкая отмена заместительной гормонотерапии полностью лишает организм данного гормона. Особый вид заместительной гормонотерапии заключается в пересадке желез внутренней секреции или их фрагментов.

Причины гиперсекреции гормонов:

- гормонально-активные опухоли (акромегалия или опухоли гипофиза);
- аутоиммунные процессы (тиреостимулирующие аутоантитела при тиреотоксикозе).

Для лечения гиперсекреции используют хирургические методы, а также средства, блокирующие синтез, секрецию или периферическое действие гормонов – антигормоны. Последние сами практически не обладают гормональной активностью, но препятствуют связыванию гормона с рецептором, занимая его место (например, адrenoблокаторы). Антигормоны нельзя путать с гормонами-антагонистами. В первом случае речь идет обычно о синтетических препаратах, тогда как во втором имеют в виду природные вещества, обладающие собственной гормональной активностью, но дающие противоположный эффект (например, инсулин и адреналин оказывают на липолиз противоположное действие). Будучи антагонистами в отношении одной функции, те же гормоны могут являться синергистами в отношении другой.

Секреция инсулина подчиняется сложной системе регуляции. Скорость секреции, как и клеточный цикл β -клеток, помимо глюкозы, регулируется и другими факторами: глюкагоном, соматостатином, панкреатическим полипептидом, нейропептидом галанином, который угнетает секрецию инсулина, ингибирует высвобождение соматостатина при одновременном стимулировании секреции глюкагона.

В зависимости от своей гидро- или липофильности гормоны циркулируют в крови либо в свободном, либо в связанном со специфическими белками виде. Связь с белками замедляет метаболизм и инактивацию гормонов.

Углеводный обмен в организме

Углеводы выполняют в организме пластическую роль, являются источником энергии. Для того, чтобы глюкоза стала энергетически активной, она должна

пройти этап фосфорилирования путем присоединения молекулы АТФ в присутствии фермента фосфатазы с образованием глюкозо-6-фосфата. Тормозят процесс проникновения глюкозы в клетку контринсулярные гормоны: пролактин, СТГ, АКТГ, ТТГ, катехоламины, глюкокортикоиды, глюкагон.

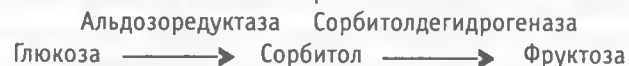
Пути окисления глюкозы:

- 1) *Анаэробный* – окисление глюкозы при недостатке инсулина и кислорода, образуется 3 молекулы АТФ.
- 2) *Аэробный путь*. В норме: глюкоза → глюкоза-6-фосфат → 2ПВК → ацетил КоА. В результате восьми последующих реакций цикла Кребса образуется CO_2 , H_2O и 38 молекул АТФ. У больных сахарным диабетом переход ПВК в КоА заблокирован, в результате чего ПВК превращается в молочную кислоту (лактат). Накопление лактата ведет к активации контринсулярных гормонов, которые активируют фосфорилазу (способствуют расщеплению гликогена до глюкозы-6-фосфата → ПВК) и фосфотазу (приводит к отщеплению АТФ от глюкозы → повышению циркулирующей в крови глюкозы).

Следствия:

- Накопление пирувата → полинейропатии и поражение ЦНС, боли в мышцах, лактоацидоз (до лактацемической комы).
 - Жировая инфильтрация печени (отщепление гликогена → обеднение гепатоцита гликогеном → жировая инфильтрация).
 - Гликозилирование белков (в частности гемоглобина) → уменьшается транспорт кислорода → развитие микроангиопатий.
- 3) *Пентозный цикл* (в норме составляет 2%) – преобладает в эритроцитах, половых железах, коре надпочечников, печени. Является источником образования пентоз (рибозы), необходим для синтеза ДНК, РНК, а также генерации восстановленных эквивалентов НАДФ, холестерина, синтеза жирных кислот. Инсулин стимулирует липогенез, способствуя переходу углеводов в жиры.
 - 4) *Полиоловый (сорбитоловый) шунт* – в процессе которого глюкоза восстанавливается в сорбит, а затем окисляется во фруктозу.

В норме:



У больных сахарным диабетом резко снижено содержание сорбитолдегидрогеназы (инсулинзависимый фермент), процесс окисления останавливается на пути накопления сорбитола → повышение осмолярности, поступление его в клетки эндотелия сосудов с их отеком и повышением чувствительности к повреждающим факторам. Нарушается нормальный обмен холестерина, триглицеридов → накопление ЛПНП и ЛПОНП, которые обладают атерогенными свойствами.

Строение поджелудочной железы. Инсулин, строение, механизмы действия инсулина

Поджелудочная железа здорового человека содержит 1–3 млн. островков Лангерганса (1% массы железы) – самостоятельных образований для производства и секреции инсулина в необходимых количествах.

Диаметр островка – 5 мкм, островок содержит 3000–5000 клеток (α -клетки продуцируют глюкагон, β – продуцируют инсулин, δ – соматостатин, гастрин, РР (панкреатический полипептид); из нервных волокон выделяется нейропептид угнетающий секрецию инсулина, соматостатина и стимулирующий секрецию глюкагона).

β -клетки (70–85%) – секретируют и вырабатывают инсулин. Все β -клетки сопряжены друг с другом по принципу “елочной гирлянды” – чем больше инсулина необходимо произвести, тем больше β -клеток вовлекается в процесс его производства. Выделяют т.н. “водитель ритма”, который задает режим выработки инсулина. Каждая β -клетка содержит секретирующие гранулы (10 тысяч), в каждой секретирующей грануле содержатся кристаллы проинсулина (около 30 тысяч молекул).

Инсулин – полипептидный гормон молекулярной массой 6000 Дальтон, состоящий из 2 цепей (А и В), соединяющихся между собой 3-мя дисульфидными мостиками. Содержит 51 аминокислотный остаток (А-цепь – 21, В-цепь – 30). Изучена последовательность аминокислот более чем у 25 видов животных организмов, наиболее близкий аминокислотный состав у молекул инсулина человека и свиньи (отличие в 30 положении В-цепи: у человека – треонин, у свиньи – аланин). Различные виды инсулина отличаются порядком аминокислот и вторичной структурой (α -спираль), которая организует β -спираль. Третичная структура содержит центры, которые отвечают за биологическую активность гормона и его антигенные свойства. В процессе синтеза на рибосомах эндоплазматической сети образуется препроинсулин, в аппарате Гольджи накапливается проинсулин, при секреции образуется инсулин путем отщепления С-пептида.

Сахарный диабет – заболевание, характеризующееся абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, вследствие чего нарушаются все виды обмена веществ, прежде всего углеводный, приводящие к метаболическим нарушениям, развитию поздних сосудистых осложнений, многочисленным и многообразным нарушениям в органах и тканях. Название “диабет” (от греческого “diabao” – прохожу сквозь) как термин было введено еще в античную эпоху (Аретей Каппадокийский, 138–81 гг. до н. э.), определение “сахарный” (от латинского “mellitus” – медовый, сладкий) добавлено в XVII веке (Томас Уиллис, 1674).

Таблица 1

Эффекты действия инсулина

Вид обмена	Активация	Подавление
Обмен углеводов	1. Поступление глюкозы в клетку 2. Аэробный гликолиз 3. Пентозо-фосфатный путь 4. Синтез гликогена	1. Глюконеогенез 2. Распад гликогена 3. Сорбитоловый шунт 4. Глюкуронатный путь 5. Синтез гликопротеидов 6. Образование гликозилированного гемоглобина
Обмен белка	1. Биосинтез рибонуклеотидов (АТФ, креатинфосфат) 2. Синтез цАМФ, цГМФ 3. Биосинтез ДНК, РНК	Распад белков
Обмен липидов	1. Поступление глюкозы в адипоциты 2. Образование из глюкозы жирных кислот и глицерофосфата 3. Образование глицерина 4. Синтез триглицеридов 5. Активация цикла Кребса	1. Распад липидов 2. Кетогенез
Обмен электролитов	Поступление K^+ , Mg^{2+} в клетку	Поглощение Na^+ клеткой

КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В новой классификации предложено не использовать термины “инсулинзависимый” и “инсулиннезависимый”, оставив только названия сахарный диабет 1 и 2 типа (причем латинские цифры заменены на арабские). Такое изменение в классификации осуществлено для того, чтобы подчеркнуть, что не факт введения пациенту инсулина, а патогенез заболевания являются основанием для постановки диагноза. В классификации предложено не выделять класс “нарушенная толерантность к глюкозе”, так как она сама по себе не является СД.

Этиологическая классификация нарушений гликемии (ВОЗ, 1999)
с модификацией

- I. Сахарный диабет 1 типа (деструкция β -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности).
 - A. Аутоиммунный.
 - B. Идиопатический.
- II. Сахарный диабет 2 типа (от преимущественной резистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественно секреторного дефекта с инсулиновой резистентностью или без нее).
- III. Другие специфические типы.
 - A. Генетические дефекты β -клеточной функции:
 - а) MODY – диабет взрослого типа у молодежи
 1. MODY типа 1 (HNF4- α ; хромосома 20q);
 2. MODY типа 2 (Glucokinase, хромосома 7p);
 3. MODY типа 3 (HNF1- α , хромосома 12q);
 4. MODY типа 4 (IPF1; хромосома 13);
 5. MODY типа 5 (HNF1- β , хромосома 17q).
 - б) Митохондриальный диабет, сочетающийся с сенсорноневроной потерей слуха (встречается преимущественно в японской популяции);
 - в) Другие.
 - B. Генетические дефекты в действии инсулина (опосредованные нарушением функции рецепторов):
 1. Резистентность к инсулину типа 1;
 2. Лепречаунизм;
 3. Синдром Рабсона–Менденхолла;
 4. Липоатрофический диабет;
 5. Другие.
 - C. Болезни экзокринной части поджелудочной железы:
 1. Хронический и рецидивирующий панкреатит;
 2. Травма/панкреатэктомия;
 3. Злокачественные опухоли поджелудочной железы, кистозный фиброз;
 4. Гемохроматоз;
 5. Фиброкалькулезный панкреатит;
 6. Другие воспалительные заболевания.

D. Эндокринопатии:

а) Сопровождающиеся снижением секреции инсулина:

1. Соматостатинома, как следствие непосредственного ингибирования секреции инсулина;
2. Альдостерома, снижение секреции инсулина, обусловленное гипокальциемией.

б) Сопровождающиеся инсулинорезистентностью и снижением секреции инсулина:

3. Акромегалия;
4. Синдром Кушинга;
5. Глюкагонома;
6. Феохромоцитома;
7. Гипертироз;
8. Другие.

E. Сахарный диабет, индуцированный лекарствами и химикатами:

а) Как следствие инсулинорезистентности:

1. Глюкокортикоиды;
2. Тиреоидные гормоны.

б) Как следствие снижения секреции инсулина:

3. Вакор;
4. Пентамидин;
5. Никотиновая кислота;
6. Диазоксид;
7. Агонисты α -адренорецепторов;
8. Тиазиды;
9. Дилантин;
10. α -интерферон;
11. Другие.

F. Инфекции как следствие воспалительного процесса в островках поджелудочной железы и последующей деструкции β -клеток:

1. Врожденная краснуха;
2. Эпидемический паротит;
3. Цитомегаловирус;
4. Другие.

G. Необычные формы иммуноопосредованного диабета:

1. "Stiff-man" – синдром (синдром обездвиженности);
2. Аутоантитела к рецептору инсулина;
3. Другие.

H. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом:

1. Синдром Дауна;
2. Синдром Клайнфелтера;
3. Синдром Тернера;
4. Синдром Вольфрама;
5. Атаксия Фридрейха;
6. Хорея Гентингтона;
7. Синдром Лоренса–Муна–Бидля;
8. Миотоническая дистрофия;
9. Порфирия;
10. Синдром Прадера–Вили;
11. Другие.

IV. Гестационный сахарный диабет.

Отдельно следует выделить два варианта развития диабета, диагностика которых может быть затруднена:

1. **LADA-диабет** (latent autoimmune diabetes of adults) – это группа пациентов с медленно прогрессирующим сахарным диабетом 1 типа. Данный

Таблица 2

Критерии степени тяжести СД (по материалам Федеральной целевой программы "Сахарный диабет", М., 2002 г.)

Сахарный диабет легкого течения	<ul style="list-style-type: none">• Нет осложнений диабета
Сахарный диабет средней тяжести	<ul style="list-style-type: none">• Диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия• Диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии• Диабетическая полинейропатия
Сахарный диабет тяжелого течения	<ul style="list-style-type: none">• Диабетическая ретинопатия, препролиферативная или пролиферативная стадия• Диабетическая нефропатия на стадии протеинурии или хронической почечной недостаточности• Автономная полинейропатия• Макроангиопатии:<ul style="list-style-type: none">– постинфарктный кардиосклероз– сердечная недостаточность– состояние после инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения– окклюзивное поражение нижних конечностей

тип диабета манифестирует как 2 тип, секреция инсулина падает очень медленно (годами), в течение этого времени угасающую секрецию удается стимулировать пероральными сахароснижающими препаратами, но итог развития LADA-диабета – абсолютная инсулиновая недостаточность.

2. **MODY-диабет** (maturity onset type diabetes of the young) – сахарный диабет 2 типа у молодых. Манифестирует между 10–25 годами, ожирение наблюдается редко.

Критерии компенсации СД:

- **Компенсация** (возможна при легкой и средней степени тяжести СД 2 типа):
 1. хорошее самочувствие больного;
 2. сохранение трудоспособности;
 3. отсутствие гипогликемий в течение суток;
 4. показатели гликемии натощак 4,4–6,1, а в течение суток и через 2 часа после еды – не более 8 ммоль/л;
 5. отсутствие глюкозурии;
 6. содержание гликозилированного гемоглобина не превышает 6,5% (в норме 4–6%);
 7. содержание общего холестерина в крови не превышает 5,2 ммоль/л, триглицеридов – 1,7 ммоль/л;
 8. нормальная масса тела (с отклонением от идеальной $\pm 10\%$), индекс массы тела (кг/кв.м) – муж < 25, жен < 24.
- **Субкомпенсация**:
 1. удовлетворительное самочувствие больного;
 2. снижение трудоспособности;

3. гликемия натощак не более 7,8–10 ммоль/л (при выраженной ИБС не более 11 ммоль/л), в течение суток и через 2 часа после еды – не более 14 ммоль/л;
4. содержание гликозилированного гемоглобина не превышает 7,5–8%;
5. суточная глюкозурия до 40–50 г;
6. содержание общего холестерина 5,2–6,5 ммоль/л, триглицеридов 1,7–2,2 ммоль/л;
7. индекс массы тела (кг/кв.м) – муж 25–27, жен 24–26.

• **Декомпенсация:**

1. развитие прекоматозного или коматозного состояния (гипергликемическая, гиперосмолярная, гиперлактадемическая, гипогликемическая комы);
2. кетоацидоз;
3. показатели гликемии натощак превышают 14 ммоль/л;
4. суточная глюкозурия превышает 40–50 г;
5. содержание гликозилированного гемоглобина превышает 8%;
6. содержание общего холестерина превышает 6,5 ммоль/л, триглицеридов – 2,2 ммоль/л;
7. индекс массы тела (кг / кв. м) – муж > 27, жен > 26.

Данная классификация объединяет все состояния, которые могут сопровождаться гипергликемией. Практическому врачу важно знать, прежде всего, два типа заболевания: СД 1 типа и СД 2 типа. Каждый из этих типов СД развивается своим патогенетическим путем, несмотря на единое клиническое проявление – гипергликемию. Это два различных состояния, имеющих особенности этиологии, эпидемиологии, генетические дефекты, факторы риска и подходы к терапии.

СД 1 типа

Определение:

СД 1 типа – хроническое, деструктивное, аутоиммунное, органоспецифическое заболевание, проявляющееся абсолютным дефицитом инсулина.

Этиология и патогенез СД 1 типа

В зависимости от механизма развития подразделяется на два подтипа: аутоиммунный и идиопатический.

Аутоиммунный диабет характеризуется наличием признаков образования аутоантител к клеткам поджелудочной железы. При этом наблюдается лимфатическая инфильтрация островков поджелудочной железы с последующей деструкцией β-клеток.

Одним из главных механизмов, регулирующих периферическую толерантность, является удаление активированных аутореактивных Т-клеток с помощью

Критерии компенсации СД типа 1 были предложены Европейской группой экспертов ВОЗ и МФД (Международной федерации по диабету) в 1998 г. Биохимические показатели контроля СД типа 1

Показатель	Здоровые	Адекватный контроль	Неадекватный контроль
Глюкоза (ммоль/л)			
Натощак/до еды	4,0–5,0 (70–90 мг/дл)	5,1–6,5 (91–120 мг/дл)	> 6,5 (>120)
После еды (пик)	4,0–7,5 (70–135 мг/дл)	7,6–9,9 (136–160 мг/дл)	>9,0 (>160)
Перед сном	4,0–5,0 (70–90 мг/дл)	6,0–7,5 (110–135 мг/дл)	>7,5 (>135)
HbA1c (стандартизация по DCCT в %)	<6,1	6,2–7,5	> 7,5

апоптоза (или программируемой меточной смерти). Гибель клеток в тканях осуществляется посредством двух процессов – некроза и апоптоза. При некрозе внутриклеточное содержимое высвобождается в межклеточное пространство, сопровождаясь воспалительной реакцией и приводя к нарушению структуры и функции ткани. Апоптоз – это такая форма гибели клетки, при которой одиночная клетка удаляется из соответствующей ткани без повреждения архитектуры и функции данной ткани. Процесс апоптоза начинается с изменений хроматина ядра и ДНК, которые подвергаются конденсации и фрагментации, что приводит к уменьшению объема клетки и затем ее перевариванию макрофагами и другими фагоцитирующими клетками в процессе фагоцитоза. Апоптоз – исключительно быстрый во времени процесс, стимулируемый различными веществами, такими как свободные радикалы, ингибиторы транскрипции РНК, тепловой шок, этанол, цитокины, антитела к Fas-рецептору.

Подтверждение аутоиммунного механизма развития сахарного диабета, характерного для СД типа 1 и отсутствие явных признаков аутоиммунности при сахарном диабете типа 2 позволили разграничить это заболевание по механизмам патогенеза и возможной его этиологии, однако до сих пор точная этиология заболевания не установлена. Хотя иницирующая роль вирусов в патогенезе сахарного диабета типа 1, которая считалась ведущей в течение нескольких десятилетий, и не доказана, но участие вирусов не исключается. Являются ли аутоиммунные реакции и наличие нескольких типов аутоантител первичными или вторичными – этот вопрос тоже остается открытым. Более того, установлено, что типичный сахарный диабет типа 1 со всеми характерными аутоиммунными проявлениями (антитела) может встречаться не только у молодежи, но и у взрослых людей (диабет LADA).

В соответствии с современными данными механизм деструкции β-клеток и патогенез сахарного диабета типа 1 можно представить как последовательность

взаимодействий значительного количества внешних факторов (вирусы и др.), которые у лиц, предрасположенных к сахарному диабету (генетические нарушения), вызывают активирование иммунокомпетентных клеток, повышение образования различных цитокинов (Ил-1 β , α -фактор некроза опухолей и др.), простагландинов, оксида азота и др., совокупное действие которых приводит к деструкции, уменьшению количества β -клеток и развитию аутоиммунного диабета.

Согласно G.S. Eisenbarth (1986), патогенез сахарного диабета типа 1 можно разделить на 6 стадий, медленно прогрессирующих и переходящих одна в другую:

- 1) Генетическая предрасположенность, обусловленная наличием определенных гаплотипов генов HLA-системы I, II и III класса, а также других диабетогенных генов;
- 2) Инициация иммунных процессов (наличие в сыворотке крови больных только одного вида антител к антигенам островка поджелудочной железы);
- 3) Стадия активных иммунологических процессов (наличие 3 или 4 типов антител к антигенам островка поджелудочной железы, а также антител к клеткам других эндокринных органов и тканей);
- 4) Прогрессивное снижение первой фазы секреции инсулина, стимулированное внутривенным введением глюкозы;
- 5) Клинически явный или манифестный диабет (гипергликемия и другие симптомы диабета возникают при явлениях абсолютной инсулиновой недостаточности; в поджелудочной железе при этом наблюдаются деструкция и гибель 85–90% β -клеток, а при определении инсулина и C-пептида в сыворотке крови еще определяется остаточная секреция инсулина);
- 6) Полная деструкция β -клеток.

СД 2 типа

Определение:

СД 2 типа – это группа гетерогенных нарушений углеводного обмена, приводящая к одному основному метаболическому проявлению – гипергликемии.

Этиология и патогенез СД 2 типа

В патогенезе СД 2 типа участвуют несколько генетических и внешнесредовых компонентов. Гены, определяющие предрасположенность к сахарному диабету типа 2, действуют уже на самых ранних (эмбриональных) стадиях развития поджелудочной железы и вовлечены в процессы секреции инсулина, а также обмена глюкозы в β -клетке, печени и в других тканях организма.

Влияние генов, участвующих в предрасположенности к сахарному диабету 2 типа, тесно связано с генами, вовлеченными в патогенез ожирения. Если му-

тация одних генов четко ассоциируется с сахарным диабетом, то мутация других – остается как бы “молчащей”, не сочетающейся с известными нам клиническими и биохимическими признаками заболевания. Более того, мутации генов, сочетающиеся с сахарным диабетом типа 2, неодинаково проявляют себя в различных популяциях, что, видимо, связано с пока неизвестными нам факторами, которые реализуют имеющуюся мутацию генов в определенные нарушения функции отдельных органов и систем, приводя к развитию определенной клинической картины заболевания.

Несмотря на гетерогенность сахарного диабета типа 2, главными механизмами в патогенезе заболевания являются инсулиновая резистентность и недостаточность функции β -клеток различной степени выраженности, однако до сих пор нет единого мнения о том, какой из перечисленных факторов (инсулинорезистентность или дефект функции β -клеток) является первичным.

Внешние (или разрешающие факторы) сахарного диабета типа 2 также многочисленны: некоторыми из них могут быть ожирение (особенно центральный, или абдоминальный, тип), возраст, гиподинамия, беременность и др. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются одним из ранних признаков ожирения на самых ранних стадиях развития СД, когда изменения углеводного обмена еще практически отсутствуют.

У больных ожирением скорость секреции инсулина в 3–4 раза выше по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела. Гиперинсулинемия при этом обусловлена как повышенной секрецией инсулина, так и снижением клиренса инсулина. В дальнейшем, по мере истощения функциональных резервов β -клеток и уменьшения их количества в результате апоптоза, появляются клинические признаки нарушения углеводного обмена, а секреция инсулина изменяется как количественно, так и качественно, что проявляется отсутствием первой фазы секреции инсулина и нарушением пульсовой и суточной его секреции.

Таким образом, развитие сахарного диабета типа 2 можно представить в виде процесса, который проходит следующие фазы, или стадии:

- 1-я фаза – наличие первичной инсулинорезистентности и других генетически обусловленных нарушений, способствующих снижению биологического действия инсулина;
- 2-я фаза – достаточная адаптация островкового аппарата поджелудочной железы к повышенной потребности в инсулине, позволяющая обеспечить синтез инсулина в таком количестве, которое необходимо для преодоления имеющейся инсулиновой резистентности. Это сопровождается нормальным состоянием углеводного обмена и гиперплазией β -клеток островка поджелудочной железы;
- 3-я фаза – умеренная декомпенсация островкового аппарата поджелудочной железы, проявляющаяся нарушением гликемии натощак и/или нарушением толерантностью к углеводам;

- 4-я фаза – выраженная декомпенсация β -клеток островков поджелудочной железы, сопровождающаяся клинической манифестацией сахарного диабета (возможность компенсации диабета с помощью диетотерапии и путем приема пероральных сахароснижающих препаратов);
- 5-я фаза – декомпенсация, сопровождающаяся структурными изменениями β -клеток и недостаточностью секреции инсулина (лечением пероральными сахароснижающими препаратами невозможно достигнуть компенсации сахарного диабета, что диктует необходимость применения инсулинотерапии), т.е. инсулинопотребный подтип сахарного диабета типа 2.

Два открытия последних лет – перекисное окисление липидов и избыточное образование свободных радикалов, включая оксид азота, а также апоптоз – позволяют предположить, что в механизмах развития сахарного диабета типов 1 и 2 имеется много общего, но продолжительность процесса, в течение которого происходят изменения в количественном и качественном составе клеток островка поджелудочной железы, различна.

Одним из важных внешних факторов является образ жизни. В течение последних 50 лет эпидемия сахарного диабета, наблюдающаяся во всех странах мира, в первую очередь проявляется в промышленно развитых странах. Число больных сахарным диабетом типа 1 и особенно типа 2 увеличивается пропорционально числу больных, страдающих ожирением, особенно его абдоминальным типом. Избыточное питание, употребление рафинированных продуктов и избыточное употребление легкоусвояемых углеводов и гиподинамия являются основными причинами увеличения количества больных ожирением.

Исследования последних лет показали, что инсулинорезистентность часто встречается при сахарном диабете типа 1, причем на стадии выраженных иммунных нарушений, т. е. до появления первых клинических признаков заболевания. На доклинических стадиях сахарного диабета типов 1 и 2 изменяется секреция инсулина – имеется снижение секреции или отсутствие 1-й фазы секреции инсулина.

КЛИНИКА СД

Основные симптомы: общая слабость, полидипсия, полиурия, похудание, зуд кожи (особенно паховых областей и половых органов), нагноение травматических повреждений, поражения периферической нервной системы, транзиторные гипогликемические состояния (проявляются периодическим сильно выраженным чувством голода).

СД 1 типа манифестирует в молодом возрасте. Начало заболевания характеризуется довольно быстрым прогрессированием классических симптомов диабета. Характерным является развитие кетоацидоза на фоне значительного повышения уровня гликемии.

Клинические особенности сахарного диабета в дебюте заболевания:

- гипергликемия – обусловлена снижением утилизации глюкозы вследствие недостатка секреции инсулина или снижения биологического действия инсулина в тканях-мишенях;
- глюкозурия – вследствие гипергликемии (полная резорбция глюкозы в канальцах почек происходит при уровне глюкозы в крови, не превышающем 8,88 ммоль/л или 160 мг/100 мл);
- полифагия (повышенный аппетит) – однако при выраженной декомпенсации заболевания, при кетоацидозе аппетит резко снижен;
- полидипсия – сильная жажда связана, с одной стороны, с обезвоживанием организма вследствие избыточного выделения жидкости через почки, с другой – с повышением концентрации в крови глюкозы, мочевины и натрия. В периоде декомпенсации СД больные могут выпивать 3–5 л и больше жидкости в сутки;
- полиурия – в некоторых случаях достигает 8–9 литров в сутки (чаще не превышает 3–4 л), является следствием осмотического диуреза, который обусловлен высокой концентрацией глюкозы в моче;
- быстрая утомляемость – в связи с дефицитом образования энергии, гликогена и белка в мышцах;
- потеря в весе – характерна для больных СД 1 типа в периоде декомпенсации, наблюдается вследствие избыточного выделения глюкозы с мочой; при этом экскретируется не только поступившая с пищей глюкоза, но и образовавшаяся в результате повышенного глюконеогенеза из жиров и белков.
- инфекционные заболевания кожи (включая молочницу).

Гипергликемические состояния, такие как диабетический кетоацидоз или гиперосмолярная кома, могут стать первой манифестацией СД 1 типа, особенно в случае, когда на начальные симптомы не было обращено должного внимания.

Чаще всего СД 2 типа развивается у лиц старше 40 лет. Дебют заболевания у большинства пациентов разворачивается постепенно. Как правило, СД 2 типа не проявляется классическими симптомами и не диагностируется в течение длительного времени. Выявление повышенного уровня гликемии происходит либо случайно при рутинном скрининге, либо в ходе диспансерного обследования пациентов с заболеваниями, часто сочетающимися с СД 2 типа. При сборе анамнеза ретроспективно выявляются первые симптомы заболевания, такие как полидипсия, полиурия, снижение веса, повышенная утомляемость, сниженная толерантность к физическим нагрузкам, повышенный аппетит, судороги в мышцах, транзиторные нарушения рефракции, подверженность инфекционным заболеваниям (кожи, мочевыводящих путей), зуд, сенсорные нарушения, снижение либидо и импотенция.

Поздние осложнения СД, например, ретинопатия, нейропатия, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических сосудов, катаракта и т.д., иногда выявляются раньше самого диабета.

Обнаружение глюкозурии при диспансеризации или случайном обследовании часто является первым признаком СД 2 типа, но может отсутствовать у пожилых больных в связи с высоким почечным порогом. Гипергликемия может быть выявлена путем применения индивидуальных и коллективных скрининговых программ. Опрос может помочь в обнаружении симптомов, на которые сам больной не обращает внимания и не жалуется лечащему врачу.

Таблица 3

Синдромы, встречающиеся у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

Клинические проявления	Частота встречаемости
Гипергликемия, повышенный уровень свободных жирных кислот в сыворотке крови	100%
Ожирение	80%
Гиперинсулинемия натощак	80%
Эссенциальная гипертензия	50%
Дислипидемия (повышение триглицеридов, снижение ХС ЛПВП)	50%
Сердечно-сосудистые заболевания	30%
Диабетическая ретинопатия, нейропатия	15%
Нефропатия	5%

Таблица 4

Патогенетические и клинические различия СД 1 и 2 типов (М.И.Балаболкин)

Признаки	СД 1 типа	СД 2 типа
Возраст к началу заболевания	молодой, обычно до 30 лет	старше 40 лет
Начало болезни	острое	постепенное (месяцы, годы)
Выраженность клинических симптомов	резкая	умеренная
Течение диабета	лабильное, с развитием ком	стабильное
Кетоацидоз	склонность к кетоацидозу	развивается редко
Уровень кетоновых тел в крови	часто повышен	обычно в пределах нормы
Анализ мочи	наличие сахара и часто ацетона	обычно наличие сахара
Признаки	СД 1 типа	СД 2 типа
Масса тела	уменьшена	увеличена (более чем у 80–90% больных – ожирение)
Пол	чаще мужчины	чаще женщины
Сезонность начала заболевания	часто в осенне-зимний период	отсутствует
Содержание С-пептида и инсулина в плазме крови	уменьшено (инсулинопения) или С-пептид не определяется	в пределах нормы, часто увеличено, редко уменьшено
Инсулин в поджелудочной железе	отсутствует или содержание его уменьшено	часто в пределах нормы
Клетки воспаления в островке (инсулит)	присутствуют в первые недели заболевания	отсутствуют
Состояние поджелудочной железы при гистологическом исследовании	островки атрофии, дегрануляция и уменьшение количества α -клеток или их отсутствие, островок состоит из β -, D- и PP-клеток	количество островков, процентное содержание α -, β -, D-, PP-клеток в пределах возрастной нормы
Антитела к клеткам островков поджелудочной железы	обнаруживаются у 80–90% пациентов в первые недели и месяцы заболевания (до 2 лет)	обычно отсутствуют
HLA (генотип)	B_8 ; DR_3 ; DRW_3 ; B_{15} ; DR_4 ; DRW_4	ассоциированных с заболеванием антигенов не выявлено
Конкордантность у монозиготных близнецов	меньше 50%	больше 90%
Частота диабета у родственников первой степени родства	меньше 10%	больше 20%
Распространенность	0,5% населения (до 10–20%)	2–5% населения (80–90%)
Лечение	диета, инсулинотерапия	диета, пероральные препараты, инсулин
Поздние осложнения	микроангиопатии	макроангиопатии

Диагностика заболевания

Согласно рекомендациям ВОЗ (1999 г.) диагноз сахарного диабета может быть поставлен в следующих случаях:

1. Клинические симптомы сахарного диабета (полиурия, полидипсия, снижение массы тела) в сочетании с уровнем глюкозы в плазме крови $> 11,1$ ммоль/л.
2. Уровень глюкозы в плазме крови натощак $> 6,1$ ммоль/л.
3. Уровень глюкозы в капиллярной крови после через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л.

Тест толерантности к глюкозе (стандартный глюкозотолерантный тест – ГТТ).

Проводится для подтверждения диагноза СД.

- При трофических и длительно протекающих, плохо заживающих гнойных поражениях кожи и подкожной клетчатки, при развитии гангрены нижних конечностей (составляет 60–80% всех случаев гангрены нижних конечностей вообще).
- При прогрессирующем кариесе, альвеолярной пиорее, гингивитах.
- При склонности к блефариту, ячменям, дистрофическим изменениям роговой оболочки, быстро созревающих двухсторонних катарактах.
- Показания к проведению теста толерантности к глюкозе при беременности: выявляются глюкозурия, наличие диабета у родственников, а также анамнестические данные, указывающие на спонтанные аборт, наличие врожденных уродств у детей от предыдущих беременностей, рождение до этого крупных живых или мертвых детей с массой тела более 4,5 кг, ожирение у беременной, немолодой возраст, пятые и более роды. Наличие более чем одного из перечисленных факторов определяет высокий риск выявления нарушенной толерантности к глюкозе.
- Достоверные классы риска или преддиабет. Предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе. К этой группе относятся лица, у которых в момент обследования имеется нормальная толерантность к глюкозе, но в анамнезе отмечалась гипергликемия или нарушенная толерантность к глюкозе. В эту группу входят женщины, у которых в период беременности имелся диабет, и после родов толерантность к глюкозе нормализовалась, а также больные, страдающие сахарным диабетом и ожирением, у которых после снижения массы тела нормализовалась нарушенная толерантность к глюкозе. Клинические наблюдения показывают, что у лиц этой группы под влиянием различных стрессовых ситуаций (травмы, тяжелая инфекция) возникает транзиторная гипергликемия.
- Потенциальные нарушения толерантности к глюкозе. К этой группе относятся лица, у которых никогда не было нарушений толерантности к глюкозе, но имеется повышенный риск развития диабета, т.е. такие состояния, когда вероятность заболевания диабетом более высока по сравнению с лицами, у которых эти факторы отсутствуют.
- Риск развития СД 1 типа повышен у лиц, у которых в сыворотке крови обнаруживаются антитела к островкам поджелудочной железы, а также

у однояйцевых близнецов от родителей, страдающих СД 1 типа, у сибсов таких больных, особенно имеющих идентичный HLA-тип.

- К лицам с повышенным риском развития СД 1 типа относятся однояйцевые близнецы от родителей, страдающих СД 1 типа, сибсы таких больных, мать, родившая живого или мертвого ребенка с массой тела более 4,5 кг, и некоторые этнические расовые группы с высокой заболеваемостью диабетом (например, американские индейцы Pima).

Тест позволяет выявить до 60% больных в латентной стадии заболевания. При проведении ГТТ применение некоторых лекарственных препаратов (кортикостероидов, эстрогенов, салицилатов, сахароснижающих средств и т.д.) необходимо отменить за 3 дня до пробы. Пробу проводят на фоне обычной диеты (количество углеводов более 150 г/сут) и физической активности, обязательно натощак (не ранее 10 часов и не позднее 16 часов, обычно обследуемый не должен принимать пищу после 20 часов, при этом воду не ограничивают), в состоянии покоя больного. **У обследуемого берут капиллярную кровь из пальца для определения исходного содержания глюкозы. После этого необходимо выпить 75 г глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды (можно добавить лимонную кислоту), в течение 5–15 мин. Повторный забор крови проводится через 1 и 2 часа, при массовых исследованиях – только через 2 часа. Во время проведения пробы не разрешается курить, принимать пищу, выполнять физические нагрузки, принимать лекарственные препараты.**

Интерпретация результатов:

- нормальная толерантность к глюкозе – уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой ниже 7,8 ммоль/л;
- повышение концентрации глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой до 7,8 ммоль/л и выше, но ниже 11,1 ммоль/л свидетельствует о нарушенной толерантности к глюкозе;

Таблица 5

Диагноз СД и гипергликемии других категорий в цельной капиллярной крови (ВОЗ, 1999 г.)

Диагноз	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л
Нормальная толерантность к глюкозе	натощак – нормогликемия через 1 час – до 7,8 ммоль/л через 2 часа – нормогликемия
Нарушенная гликемия натощак	натощак – $\geq 5,6$ и $< 6,1$ ммоль/л через 2 часа после еды – до 7,8 ммоль/л
Нарушенная толерантность к глюкозе	натощак – до 6,1 ммоль/л через 2 часа – $\geq 7,8$ и < 11 ммоль/л
Сахарный диабет	натощак – $\geq 6,1$ ммоль/л через 1 и 2 часа – $\geq 11,1$ ммоль/л

- содержание глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой выше 11,1 ммоль/л указывает на предварительный диагноз сахарного диабета, который должен быть подтвержден последующими исследованиями.

Нарушенная толерантность к глюкозе, выявленная с помощью пероральной нагрузки глюкозой, является следствием как наличия инсулинорезистентности, так и дефицита β-клеточной функции. При этом состояния, сопровождающиеся инсулинорезистентностью, характеризуется более выраженной гипергликемией после нагрузки глюкозой, тогда как недостаточность функции β-клеток, обусловленная нарушением активности глюкокиназы, характеризуется более высокой гипергликемией натощак. Таким образом, гликемия натощак является более достоверным фактором риска, чем гликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой.

ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Именно поздние осложнения сахарного диабета определяют показатели смертности и инвалидизации пациентов. Поэтому профилактика и лечение поздних осложнений сахарного диабета является важной не только медицинской, но и социальной задачей.

Частота развития и тяжесть поздних осложнений СД зависит напрямую от компенсации углеводного обмена, а следовательно в основе патогенеза поздних осложнений СД лежит гипергликемия.

Основные мишени гипергликемии – сосуды и нервные волокна. В связи с этим, развиваются следующие *поздние осложнения СД*:

- **диабетическая нейропатия;**
- **диабетическая ретинопатия;**
- **диабетическая нефропатия;**
- **диабетическая макроангиопатия.**

Теории патогенеза поздних осложнений СД сводятся к двум основным направлениям – **метаболическому и сосудистому**, при этом неоспоримый приоритет отдается нарушениям микроциркуляции – микроангиопатиям.

Диабетические ретинопатия и нефропатия также относятся к **микроангиопатиям**. *Микроангиопатии – это поражение мелких сосудов, имеющие типичную патоморфологическую картину: утолщение базальной мембраны капилляров, пролиферацию эндотелия и отложение в стенке сосуда гликопротеидных ШИК-положительных веществ*. Наиболее интенсивно поражаются сосуды глазного дна, почек и нижних конечностей с клиническими проявлениями в виде ретинопатии, нефропатии, периферической микроангиопатии.

Диабетическая макроангиопатия не имеет специфических отличий от атеросклеротических изменений у людей без диабета, но при диабете она развивается на 10–15 лет раньше и имеет большую распространенность.

Диабетическая нейропатия (ДН)

ДН – одно из наиболее часто встречающихся поздних осложнений СД. ДН является следствием распространенного поражения нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе. ДН представляет собой сочетание различных синдромов поражения нервной системы.

Классификация диабетической нейропатии (Thomas P.R., Ward J.D., Green D.A.):

I. Сенсомоторная нейропатия

1. Симметричная.
2. Фокальная (мононевропатия) или полифокальная (краниальная, проксимальная моторная, мононевропатия конечностей и туловища).

II. Автономная (вегетативная) нейропатия

1. Кардиоваскулярная (ортостатическая гипотензия, синдром сердечной денервации).
2. Гастроинтестинальная (атония желудка, дискинезия желчных путей, диабетическая энтеропатия).
3. Урогенитальная (атония мочевого пузыря, эректильная дисфункция).
4. Нарушение способности распознавать гипогликемию.
5. Нарушение функции зрачка.
6. Нарушение функции потовых желез (дистальный ангидроз, гипергидроз при еде).

Сенсомоторная нейропатия

Сенсомоторная нейропатия проявляется двигательными и чувствительными нарушениями. Как правило, в первую очередь поражаются нижние конечности (дистальная нейропатия). Частый симптом дистальной нейропатии – парестезии, которые проявляются ощущением “ползания мурашек”, онемением. Пациенты часто жалуются на зябкость ног, хотя ноги остаются теплыми на ощупь, что является признаком, позволяющим отличить полинейропатию от ишемических изменений, когда ноги на ощупь холодные. Боли в ногах чаще беспокоят ночью и в покое, уменьшаются при ходьбе (в противоположность от облитерирующих заболеваний артерий). Часто пациент не может выносить прикосновение одеяла. Спустя месяцы и годы, боль спонтанно прекращается из-за отмирания мелких нервных волокон, отвечающих за болевую чувствительность.

Развивается гипестезия, которая проявляется выпадением чувствительности (тактильной, болевой, температурной, вибрационной). Гипестезия так же поражает в первую очередь нижние, затем верхние конечности, причем поражение постепенно распространяется от самых дистальных отделов вверх. При обследовании выявляются выпадения чувствительности по типу “перчаток и носок”. Обычно на этой стадии развития нейропатии пациенты жалуются на ощущение “стояния на вате”, “чужие ноги”. Нарушение иннервации приводит к дегенеративным изменениям кожи, костей, сухожилий. Нарушение болевой чувствительности приводит к не замечаемым пациентом микротравмам стоп, в итоге деформируется свод стопы, развиваются гнойные инфекции, возникает симптомокомплекс объединяемый термином “диабетическая стопа”.

Диагностика сенсомоторной полинейропатии:

В клинической практике для объективной оценки сенсомоторных расстройств применяются *исследования порога чувствительности* (тактильной, температурной, болевой, вибрационной) и исследование рефлексов (ахилловых и коленных).

При определении порога чувствительности у больных СД обследование проводится от дистальных отделов к проксимальным в положении лежа на спине с закрытыми глазами (пациент не должен видеть процесс исследования) в спокойном и расслабленном состоянии. **При отсутствии жалоб со стороны пациента и выявлении во время обследования признаков наличия нейропатии, говорят о субклинической полинейропатии.**

• Оценка тактильной чувствительности

Порог тактильной чувствительности оценивается при помощи волокон ваты и 10 г монофиламента. Легким касанием волокон ваты следует дотронуться сначала до кожи предплечья, чтобы пациент знал, какого ощущения следует ждать. Далее провести волокнами ваты по внутренней поверхности ноги от кончика большого пальца до колена. Попросить отметить пациента, когда он начнет ощущать прикосновение.

Оценка тактильной чувствительности монофиламентом проводится в 3-х точках стопы. При прикосновении монофиламента должен прогнуться. Монофиламент следует располагать перпендикулярно поверхности кожи. Общая продолжительность касания не должна превышать 2-х сек. Монофиламент не должен касаться язвы, мозоли, шрама. При прикосновении монофиламента следует спросить пациента, чувствует ли он прикосновение (да-нет), и где он чувствует прикосновение. В каждой точке прикосновение повторяется дважды. Одно из прикосновений должно быть ложным (при котором исследователь не прикасается монофиламентом). Всего три вопроса на одну точку.

• Оценка порога болевой чувствительности

Болевая чувствительность может быть исследована при помощи тупой иглы, одноразовой зубочистки или специальных приборов, позволяющих стандартизировать укол: неврологической ручки, зубчатого колеса.

Процедура исследования аналогична исследованию тактильной чувствительности с помощью волокон ваты (см. выше). Укол острым предметом не должен проникать под кожу, ранить пациента, вызывать появление крови!

• Оценка температурной чувствительности

Температурную чувствительность оценивают при помощи предметов с различной температурой (теплопроводностью). Например, можно использовать резиновую и металлическую части неврологического молоточка, специальный прибор – термический наконечник. Сначала следует поочередно прикоснуться холодной и теплой частями молоточка к коже предплечья, чтобы пациент ощутил разницу температур. Далее по очереди металлической и резиновой частями молоточка прикасаются к коже тыльной поверхности большого пальца, тыла стопы, внутренней лодыжки, внутренней поверхности голени. Пациент не должен видеть, когда и какой стороной молоточка прикасается исследующий. Во время исследования необходимо спросить, чувствует ли пациент разницу температур. Какое из прикосновений было теплым, а какое холодным.

• **Оценка порога вибрационной чувствительности**

Вибрационную чувствительность оценивают с помощью градуированного неврологического камертона, вибрирующего с частотой 128 Гц или биотензиометра.

Исследующий легким ударом приводит камертон в состояние вибрации и устанавливает основание камертона на участки костных выступов. Прибор необходимо располагать перпендикулярно исследуемой зоне с постоянным давлением. Сначала камертон необходимо установить на запястья пациента, чтобы он знал, каких ощущений следует ожидать, при этом у пациента необходимо спросить чувствует ли он вибрацию.

Исследования проводят на костной части дорсальной поверхности дистальной фаланги большого пальца стопы и внутренней лодыжке. Необходимо отметить, при каком показателе шкалы камертона пациент перестает чувствовать вибрацию. Это значение и является порогом вибрационной чувствительности. **Вибрационная чувствительность считается не нарушенной, если пациент перестает чувствовать вибрацию при значениях камертона 7 УЕ и выше, умеренно сниженной – 5–6 УЕ, значительно сниженной – при показателях камертона менее 4 УЕ.**

• **Оценка рефлексов**

Коленный, или пателлярный, рефлекс исследуется в положении лежа. Коленные суставы должны быть согнуты под тупым углом, а подошвенная поверхность стоп располагаться на кушетке. При исследовании пателлярного рефлекса в положении сидя, голени пациента должны свободно свисать с края кушетки. Мускулатура ног должна быть совершенно расслаблена. Врач одной рукой наносит удары молоточком по пателлярному сухожилию, а другой рукой, положенной сверху на бедро, определяет сокращение четырехглавой мышцы.

Коленный рефлекс считается нормальным при сокращении четырехглавой мышцы и отсутствует, если нет сокращения четырехглавой мышцы.

Ахилловы рефлексы исследуются в положении больного лежа на спине или стоя на коленях на кушетке или стуле со свободно свешивающейся стопой. При ударе молоточком по ахиллову сухожилию сокращается m. Tricipitis surae и происходит сгибание стопы. Если при ударе молоточком, стопа не сгибается, ахиллов рефлекс считается отсутствующим.

Для определения степени тяжести периферической полинейропатии проводится количественная оценка имеющихся расстройств. Такая оценка может проводиться, например, в соответствии со шкалой НДС (нейропатический дисфункциональный счет), разработанной M.J. Young (табл. 8).

Автономная (вегетативная) нейропатия

Особую проблему для врача и пациента составляет автономная (вегетативная) нейропатия (АН).

Таблица 8

**Количественная оценка периферической полинейропатии
Шкала НДС
нейропатический дисфункциональный счет (M.J. Young)**

Пациент _____, _____ г.р., история болезни № _____

Дата исследования _____

	Левая сторона	Правая сторона	Баллы НДС
Исследование чувствительности (норма – 0 баллов, нарушена до основания пальцев – 1 балл, до середины стопы – 2 балла, до лодыжек – 3 балла, до середины голени – 4 балла, до колена – 5 баллов)			
Тактильная			Среднее по 2-м ногам
Болевая			Среднее по 2-м ногам
Температурная			Среднее по 2-м ногам
Исследование вибрационной чувствительности*			
Порог вибрационной чувствительности на 1-м пальце			Среднее по 2-м ногам
Порог вибрационной чувствительности на лодыжке			
Исследование рефлексов (норма – 0 баллов, снижен – 1 балл, отсутствует – 2)			
Коленный			
Ахилловый			
Заключение: значение НДС			

Таблица 9

***Алгоритм оценки вибрационной чувствительности**

Порог вибрационной чувствительности на 1-м пальце	≥ 7	6–5	0–4	0–4	0	0
Порог вибрационной чувствительности на лодыжке	≥ 7	≥ 7	6–5	0–4	0–4	0
Балл НДС	0	1	2	3	4	5

Интерпретация результатов:

0–4 балла – норма,

5–13 баллов – умеренная нейропатия,

14–28 баллов – выраженная нейропатия.

(Группа риска по развитию синдрома диабетической стопы)

Существует множество проявлений нарушения вегетативной иннервации у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Сегодня мы встречаем следующие основные клинические проявления АН:

- **сердечно-сосудистые нарушения;**
- **желудочно-кишечные нарушения;**
- **мочеполовые нарушения;**
- **нарушения потоотделения;**
- **бессимптомная гипогликемия.**

Сердечно-сосудистые нарушения

- Монотонная тахикардия, отсутствие изменений частоты пульса при перемене положения тела, ортостатическая гипотония вплоть до потери сознания. Прием симпатолитиков и вазодилататоров может значительно усиливать этот эффект. Летальным проявлением кардиоваскулярной нейропатии является внезапная смерть, причинами которой могут быть нарушения сердечного ритма, безболевой инфаркт миокарда, апноэ во сне.

Желудочно-кишечные проявления АН проявляются различными дисфункциями, среди которых наиболее часто встречаются:

- Атония сфинктеров пищевода, что приводит к появлению рефлюкс-эзофагита.
- Диабетический гастропарез, проявляется вздутием живота, тошнотой, снижением перистальтики с последующим развитием запоров.
- Энтеропатия характеризуется усилением моторики кишечника и профузными поносами.

Мочеполовые нарушения:

- Импотенция, возникающая как временное явление в период декомпенсации углеводного обмена, далее приобретает постоянный характер. Одно из ранних проявлений импотенции – эректильная дисфункция – ослабление и снижение продолжительности эрекции.
- Атония мочевого пузыря, проявляющаяся задержкой и урежением мочеиспускания, наличием остаточной мочи.

Нарушение потоотделения как правило локализуется в дистальных участках конечностей. Иногда появляются локальные очаги гипергидроза на туловище и в проекции зон иннервации отдельных узлов симпатического ствола. Явления гипергидроза могут быть связаны с приемом пищи.

Бессимптомная гипогликемия. Гипогликемические состояния являются частым осложнением сахароснижающей терапии. В норме снижение уровня гликемии ниже нормальных показателей сопровождается характерными симптомами, позволяющими вовремя принять необходимые профилактические меры. Кроме того, в условиях адекватной деятельности адаптационных антистрессорных механизмов гипогликемия приводит к активации контринсулярной системы, и организм купирует гипогликемическое состояние за счет внут-

ренних резервов. У пациентов с длительным течением СД угнетается высвобождение адреналина и секреция глюкагона в ответ на гипогликемию, снижается яркость нейрогликопенических реакций. В результате быстро, без ярких предвестников развиваются глубокие гипогликемические состояния вплоть до гипогликемической комы.

Диабетическая макроангиопатия

Диабетическая макроангиопатия (ДМ) не имеет специфических отличий от атеросклеротических изменений у людей без диабета, но при диабете развивается на 10–15 лет раньше и имеет большую распространенность.

ДМ проявляется как:

- **ИБС**, которая развивается быстрее и протекает тяжелее, чем у пациентов с нормальной толерантностью к углеводам; инфаркт миокарда является причиной смерти около половины больных (в 2 раза выше среднепопуляционных), чаще локализуется в задней стенке левого желудочка, трансмуральный, повторный, чаще осложняется кардиогенным шоком, тромбоэмболиями, расстройством ритма и проводимости, сердечной недостаточностью, острой аневризмой левого желудочка, разрывом сердца, в 40% сопровождается кетоацидозом, более высокая летальность. В 10–25% случаев у пациентов с СД развивается **безболевая форма** инфаркта миокарда. Таким образом, внезапное появление сердечной недостаточности, аритмий, необъяснимых гипо- или гипергликемий, а так же болей в эпигастральной области и тошноты у пациентов с СД – ситуации, требующие немедленной регистрации ЭКГ.
- **Облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей**, который проявляется зябкостью ног, слабостью в ногах при ходьбе, стоянии, трофическими изменениями и сухостью кожи голеней и стоп, похолоданием стоп, атрофией мышц голеней, выпадением волос на голеньях, ослаблением или отсутствием пульса на aa. Tibialis posterior и dorsalis pedis, “перемежающейся хромотой”, диабетической сухой или влажной гангренной нижней конечности.
- **Атеросклерозом мозговых артерий** – чаще ишемическая форма или сочетание апоплексической и ишемической форм.
- **Атеросклерозом мезентериальных сосудов и др.**

Синдром диабетической стопы

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

Патогенез СДС многокомпонентен и представлен сочетанием нейропатических и сосудистых нарушений с выраженной склонностью к инфицированию. Выделяют следующие формы СДС:

1. Нейропатическая форма:

- А. Без остеоартропатии;
- Б. Диабетическая остеоартропатия.

2. Ишемическая форма.

3. Нейроишемическая (смешанная) форма.

СДС – основная причина ампутации конечностей (70% производимых ампутаций). Наиболее часто встречается нейропатическая форма СДС (70%), чисто ишемическая форма СДС встречается в 3–7% случаев.

Нейропатическая форма СДС

Патогенез нейропатической формы СДС: поражение дистальных участков нервных волокон приводит к снижению вегетативной иннервации, что сопровождается гипотрофией кожи, костей и связок, сухожилий и мышц. Результатом этих процессов является деформация стопы с нефизиологическим перераспределением нагрузки и ее чрезмерным увеличением на отдельные участки. В этих местах образуются гиперкератозы, потертости. Вследствие сниженной чувствительности, пациент вовремя не замечает наличие кожных дефектов, образуется инфекционный очаг, который на фоне ослабленной иннервации и снижения общего иммунитета приобретает хроническое течение с последующим развитием глубокого язвенного дефекта.

Изменение функционального равновесия между адренергической и холинергической иннервацией приводит к нарушению тонуса сосудов и открытию артерио-венозных шунтов, что обуславливает некоторую отечность и повышение температуры нейропатической стопы. Отек может привести к вторичному сдавливанию артериальных сосудов и усилению ишемии – симптом “синего пальца”.

Клиническая картина СДС:

При нейропатической форме СДС можно выделить три основных вида поражения:

- **нейропатическая язва;**
- **сустав Шарко;**
- **нейропатические отеки.**

Нейропатические язвы, как правило, локализуются на участках, испытывающих наибольшее давление при ходьбе (в области подошвы или межпальцевых промежутках). Нейропатия маскирует спонтанные переломы костей, которые часто оказываются безболезненными и проявляются гиперемией и отечностью стопы. Повторные переломы, прогрессирующие нарушения костно-связочного аппарата приводят к выраженной деформации и формированию сустава Шарко. При этом на рентгенограмме стопу сравнивают с “мешком с костями”. Раз-

витие нейропатических отеков связывают с нарушением регуляции тонуса мелких сосудов, образованием большого числа артерио-венозных шунтов.

Классификация диабетической остеоартропатии

Стадия 1 – наличие отека стопы, гиперемия, гипертермия.

Стадия 2 – формирование деформации стопы, рентгенологически определяются костные изменения в виде остеопороза, костной деструкции, фрагментации костных структур.

Стадия 3 – выраженная деформация стопы, спонтанные переломы и вывихи, образование язвенных дефектов, при инфицировании возможно быстрое развитие гангрены.

Классификация ишемических поражений стоп (по Фонтейну–Покровскому)

Стадия I – боль в конечности возникает после длительной ходьбы (около 1 км).

Стадия II A – дистанция безболевого ходьбы (средним шагом со скоростью около 3 км/час) более 200 м.

Стадия II B – пациент проходит менее 200 м.

Стадия III A – появляется боль “покоя”, то есть в горизонтальном положении, что заставляет больного периодически опускать ногу вниз (до 3–4 раз за ночь).

Стадия III B – (критическая ишемия) – отек голени и стопы.

Стадия IV A – (критическая ишемия) – некрозы в пальцах стопы.

Стадия IV B – гангрена стопы или голени (требуется высокая ампутация).

Классификация поражения стоп в зависимости от глубины разрушения тканей (по Вагнеру)

Стадия 0 – высокий риск развития синдрома диабетической стопы без изъязвлений.

Стадия 1 – поверхностная язва.

Стадия 2 – язва, проникающая через все слои кожи до сухожилия.

Стадия 3 – глубокая язва, проникающая до мышц с массивным бактериальным загрязнением, развитием абсцесса и возможным присоединением остеомиелита.

Стадия 4 – гангрена стопы или отдельного пальца.

Лечение нейропатической формы СДС:

1. Максимальная компенсация углеводного обмена. При СД 2 типа часто нужен хотя бы временный перевод на инсулинотерапию.
2. Системная антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия или комбинацией антибиотиков из разных групп.
3. Местная обработка язвенного дефекта антисептиками (при наличии только кожного дефекта, без признаков вовлечения в процесс подлежащих тканей можно ограничиться только местной антибактериальной, антисептической терапией).

4. Полный покой и разгрузка стопы. Стопу разгружают до полного выздоровления. Пятка должна либо полностью свисать, либо под нее подкладывают валик. Костыли и каталка необходимы на срок, измеряемый неделями. Полная разгрузка стопы может привести к заживлению язвенных дефектов, существовавших годами.
5. Местная обработка раны – удаление некротической ткани, обработка краев раны и обеспечение асептичности раневой поверхности. Наиболее приемлемыми антисептиками являются диоксидин и хлоргексидин, некротизированные ткани удаляются протеолитиками.
6. Удаление участков гиперкератоза (обработку должен производить специально обученный специалист – подиатр).
7. Ношение специальной, ортопедической обуви, изготовленной на заказ.

Своевременная терапия СДС позволяет избежать оперативного вмешательства в 95% случаев!

Ишемическая форма СДС

Ишемическая форма СДС является следствием атеросклероза артерий нижних конечностей, приводящему к нарушению кровотока в дистальных отделах конечностей.

Клиническая картина:

Кожа на стопах бледная или цианотичная, стопы холодные (в отличие от нейропатической формы). Язвенные дефекты возникают по типу акральных некрозов (кончики пальцев, край пятки). Пульс на артериях стопы, голени либо ослаблен, либо не пальпируется. Чисто ишемический вариант СДС характеризуется наличием болевого синдрома.

Диагностика проводится с помощью дуплексного и триплексного сканирования артерий, ангиографии сосудов нижних конечностей.

Лечение: реваскуляризационные операции на фоне максимальной компенсации углеводного обмена. Эрготерапия – пациентам рекомендуется 1–2 часовая ходьба в день, способствующая развитию коллатерального кровотока. При невозможности проведения реваскуляризации, назначают препараты простагландина E (аллпростадил, вазопростан) и простаглицлина (илопрост).

При развитии обширного гнойно-некротического поражения – при всех формах СДС – ставится вопрос об ампутации.

Профилактика: основа профилактики в поддержании компенсации углеводного обмена, обучении пациентов, направленном на разъяснение правил ухода за ногами, выявлению ранних признаков развития язвенных дефектов. Рекомендуется пациентам использование жирных кремов, ежедневные теплые ножные ванны. Пациентам запрещается ношение заштопанных носков, тесной обуви, удаление мозолей с помощью колюще-режущих предметов, использование грелок.

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР) является распространенным сосудистым осложнением СД и занимает одно из первых мест среди причин, приводящих к полной потере зрения. ДР приводит в 25 раз чаще к слепоте, чем в общей популяции. Патологические изменения появляются через 5–10 лет от начала заболевания. Опасность этого осложнения состоит в том, что поражение сетчатки долго остается незамеченным. Обычно, уже на поздних стадиях ДР, пациенты предъявляют жалобы на нечеткость и искажение предметов, темное пятно перед глазами. Однако, данные жалобы появляются тогда, когда изменения на глазном дне приобретают угрожающий для зрения характер, появляются обширные кровоизлияния. На этой стадии заболевания больным не всегда удается помочь, остановить прогрессивную потерю зрения. Более ранние стадии заболевания возможно распознать только при проведении активного скрининга пациентов с сахарным диабетом.

Рекомендуемые сроки проведения скрининга ДР: первое обследование – не позднее 5 лет после установления диагноза СД 1 типа и сразу же после установления диагноза СД 2 типа. При отсутствии ДР – повторные осмотры проводят один раз в 1–2 года, при выявлении начальных признаков ретинопатии – каждый год, при выявлении пролиферативных изменений – каждые 3 мес.

Факторами риска развития ДР являются артериальная гипертензия, нефропатия, гиперлипидемия и курение. **Профилактикой развития ДР** является поддержание максимальной компенсации углеводного обмена.

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из наиболее грозных осложнений СД и характеризуется развитием узелкового или диффузного гломерулосклероза.

Таблица 10

Классификация диабетической ретинопатии (Копер Е., Porta М., 1992)

I. Непролиферативная ретинопатия	Кровоизлияния, микроаневризмы, отек, экссудативные очаги в сетчатке. Кровоизлияния имеют вид небольших точек, штрихов или темных пятен округлой формы, локализующихся в центре глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки. Твердые и мягкие экссудаты как правило расположены в центре глазного дна и имеют желтый или белый цвет. Важным элементом этой стадии является отек сетчатки, который локализуется в макулярной области или по ходу крупных сосудов
II. Препролиферативная ретинопатия	Венозные аномалии: четкообразность, извилистость, петлистость, удвоение и выраженные колебания калибра сосудов. Большое кол-во твердых и ватных экссудатов. Интратетинальные микрососудистые аномалии, множество крупных ретинальных геморрагий
III. Пропролиферативная ретинопатия	Неоваскуляризация диска зрительного нерва и других отделов сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, образование фиброзной ткани в области преретинальных кровоизлияний. Витреоретинальные тракции приводят к отслойке сетчатки

роза (синдром Киммелстил–Уилсона), вследствие чего почки теряют способность выполнять свою основную функцию – очищение организма от токсических веществ и развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН).

ДН – самая частая причина смерти больных сахарным диабетом до 40-летнего возраста. Частота развития при ИЗСД 40–50%, при ИНСД – 15–30%. Развивается медленно, не сопровождается субъективными ощущениями.

Формулировка диагноза диабетической нефропатии: ДН диагностируется, начиная со стадии микроальбуминурии, т.к. стадия гиперфункции почек, основанная на выявлении гиперфилтрации является обратимой.

В России МЗ РФ в 2001 г. утверждена следующая формулировка диагноза:

- *Диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии.*
- *Диабетическая нефропатия, стадия протеинурии с сохраненной азото-выделительной функцией почек.*
- *Диабетическая нефропатия, стадия хронической почечной недостаточности.*

Диагностика:

К обязательным методам диагностики ДН относятся:

- исследование скорости клубочковой фильтрации (СКФ);
- исследование микроальбуминурии;
- исследование протеинурии;
- исследование креатинина и мочевины крови.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – определяется пробой Реберга–Тареева. Проба основана на измерении клиренса эндогенного креатинина в

Таблица 11

Классификация диабетической нефропатии по стадиям (по С.Е. Mogensen, 1983 г.)

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
I. Гиперфункция почек	Увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) >140 мл/мин; увеличение почечного кровотока, гипертрофия почек, нормоальбуминурия (< 30 мг/сут, < 20 мг/л).	Развивается в дебюте диабета
II. Стадия начальных структурных	Утолщение базальных мембран клубочков, расширение мезангия, сохранение высокой СКФ, нормоальбуминурия.	Более 2 лет
III. Стадия начинающейся ДН	Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут). СКФ высокая или нормальная.	Более 5 лет
IV. Стадия выраженной ДН	Протеинурия. Снижение СКФ. Артериальная гипертония. Склероз 50–75% клубочков.	10–15 лет от начала заболевания
V. Стадия уремии	Снижение СКФ (менее 10 мл/мин). Тотальный гломерулосклероз.	Более 15 лет от начала заболевания или 8–12 лет от появления протеинурии

моче, собранной за сутки. Вычисляют минутный диурез – общее кол-во мочи за сутки в мл. делят на количество минут в сутках (1440).

СКФ = Креатинин мочи (ммоль/л) x минутный диурез/креатинин крови (ммоль/л).

В норме СКФ составляет 80–120 мл/мин. (при расчете на стандартную поверхность тела 1,73 кв.м). Во избежание погрешностей в измерении СКФ при сборе суточной мочи, можно пользоваться расчетной формулой Кокрофта и Голта, для этого необходимо знать **только** креатинин крови, возраст и массу тела больного.

СКФ = К x (140 – возраст (годы)) x массу тела (кг)/креатинин крови (мкмоль/л),

Где К – коэффициент, равный для мужчин – 1,23, для женщин – 0,5.

Норма СКФ по данным расчетам:

- для мужчин 100–150 мл/мин;
- для женщин 85–130 мл/мин;
- в возрасте старше 70 лет – около 2/3 от нормы.

На ранних стадиях ДН СКФ возрастает в 2–2,5 раза, достигая значений 200–300 мл/мин (стадия гиперфилтрации), на выраженных стадиях ДН (протеинурия) СКФ снижается приблизительно на 1 мл/мес., приводя к развитию уремии через 10–12 лет от момента выявления протеинурии.

Исследование микроальбуминурии (МАУ):

МАУ – экскреция альбумина с мочой в небольших количествах, не определяемых рутинными методами исследования белка в моче. МАУ является самым ранним маркером развивающейся ДН, свидетельствующим о скором развитии протеинурии.

Показатели протеинурии и креатинина крови определяются общепринятыми методами.

Таблица 12

Классификация альбуминурии

	Экскреция альбумина с мочой		Концентрация альбумина в моче (мг/л)	Соотношение альбумин/креатинин мочи (мг/ммоль)
	В утренней порции (мг/мин)	За сутки (мг)		
Нормоальбуминурия	< 20	< 30	< 20	< 2/5 (мужчины) < 3/5 (женщины)
Микроальбуминурия	20–200	30–300	20–200	2,5–25,0 (мужчины) 3,5–25,0 (женщины)
Макроальбуминурия (протеинурия)	> 200	> 300	> 200	> 25

ЛЕЧЕНИЕ СД

Лечение СД 1 типа

Задачей терапии СД 1 типа является достижение строгой компенсации углеводного обмена на протяжении длительного времени.

Критерии компенсации СД типа 1 были предложены Европейской группой экспертов ВОЗ и МФД (Международной федерации по диабету) в 1998 г.

Терапевтические цели при лечении СД 1 типа по рекомендациям European Diabetes Policy Group (1998 г.):

Показатели артериального давления:

- При отсутствии протеинурии < 135/85 мм рт. ст.
- При протеинурии >1 г/сутки и при хронической почечной недостаточности < 125/75 (если это достижимо)

1. Диетотерапия

Из повседневного рациона исключаются продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (сахар, мед, сладкие кондитерские изделия, варенья, сладкие напитки).

Суточная калорийность должна покрываться за счет:

- углеводов на 55–60%;
- белков на 15–20%;
- жиров на 20–25%.

Ограничение насыщенных жирных кислот до 10%; замещение насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными (соотношение 1:1:1).

Пациентам с СД 1 типа с целью коррекции и подбора адекватной дозы инсулина необходимо документировать следующие продукты (считать хлебные единицы (ХЕ)) – зерновые, жидкие молочные продукты, некоторые сорта овощей (картофель, кукуруза), фрукты.

2. Физические нагрузки

Биохимические показатели контроля СД типа 1

Показатель	Здоровые	Адекватный контроль	Неадекватный контроль
Глюкоза (ммоль/л)			
Натощак/до еды	4,0–5,0 (70–90 мг/дл)	5,1–6,5 (91–120 мг/дл)	> 6,5 (>120)
После еды (пик)	4,0–7,5 (70–135 мг/дл)	7,6–9,0 (136–160 мг/дл)	>9,0 (>160)
Перед сном	4,0–5,0 (70–90 мг/дл)	6,0–7,5 (110–135 мг/дл)	>7,5 (>135)
HbA1c (стандартизация по DCCT в %)	<6,1	6,2–7,5	> 7,5

Физические упражнения повышают чувствительность к инсулину, увеличивая риск развития гипогликемии в течение 12–40 часов после физических нагрузок. Во избежание гипогликемий при легких и умеренных физических нагрузках продолжительностью не более 1 часа необходим дополнительный прием углеводов до и после занятий спортом (15 г легкоусвояемых углеводов на каждые 40 мин. занятий спортом). При умеренных физических нагрузках продолжительностью более 1 часа и интенсивном спорте необходимо снижение дозы инсулина, действующего во время и в последующие 6–12 часов после физической нагрузки на 20–50%. Уровень глюкозы крови необходимо измерять до, во время и после физической нагрузки.

3. Медикаментозная терапия СД 1 типа

Режимы инсулинотерапии

Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
K(A)+П	K(A)	K(A)	П
K(A)	K(A)	K(A)	П
K(A)+П	K(A)	K(A)+П	–
K(A) +П	K(A) +П	K(A)	П

K – инсулин короткого действия,

П – инсулин средней продолжительности действия,

A – аналоги инсулина короткого действия: хумалог, аспарт.

Перечень инсулинов, применяемых у больных СД

Длительность действия	Название инсулина	Начало действия	Пик действия	Продолжительность действия
Инсулины ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Хумалог (Лизпро) Новорапид (Аспарт)	Через 15 мин.	30 мин.–2 ч	3–4 ч
Инсулины короткого действия	Актрапид НМ Хумулин Р Инсуман рапид	Через 30 мин.	1–3 ч	6–8 ч
Инсулины средней продолжительности действия	Монотард НМ	2,5 ч	7–9 ч	18–20 ч
	Протафан НМ	1,5 ч	4–6 ч	12–14 ч
	Хумулин НПХ	1 ч	4–8 ч	18–20 ч
	Инсуман базаль	1 ч	3–4 ч	18–20 ч
Инсулины длительного действия	Ультратард НМ Лантус (аналог человеческого инсулина)	4 ч	8–24 ч	28 ч
Смешанные в различных пропорциях инсулины	МикстардНМ (10–20–30–40–50) Инсуман Комб (15–25–50) Хумулин М2, М3	Фармакокинетика зависит от пропорции смешиваемых инсулинов		

Ориентировочное распределение дозы инсулина:

- Перед завтраком и обедом – 2/3 суточной дозы.
- Перед ужином и сном – 1/3 суточной дозы.

Суточная потребность в инсулине (ед/кг массы тела)

- Дебют диабета 0,5–0,6
- “Медовый месяц” <0,5
- Длительный диабет 0,7–0,8
- Декомпенсация (кетацидоз) 1,0–1,5
- Препубертат 0,6–1,0
- Пубертат 1,0–2,0

Основы интенсифицированной инсулинотерапии

СУТОЧНАЯ ДОЗА ИНСУЛИНА делится в соответствии с нормальной физиологической секрецией инсулина следующим образом:

- 50% инсулина длительного действия (п/з и перед сном);
- 50% инсулина короткого действия (2–3 инъекции перед основными приемами пищи).

Доза инсулина короткого действия определяется количеством планируемых к приему хлебных единиц.

ДОЗА ИНСУЛИНА КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ назначается из расчета, что для усвоения 1 ХЕ в среднем необходимо:

- в завтрак – 1,5 – 2 ЕД инсулина;
- в обед – 0,5 – 1 ЕД инсулина;
- в ужин – 1–1,5 ЕД инсулина.

Если перед едой уровень гликемии > 7 ммоль/л, то доза вводимого короткого инсулина рассчитывается следующим образом: доза инсулина для усвоения ХЕ + доза инсулина на снижение гликемии (из расчета, что 1 ЕД снизит гликемию на 2,2 ммоль/л).

Уровень гликемии перед сном не должен превышать 6,0–7,5 ммоль/л. При уровне гликемии перед сном менее 5 ммоль/л пациенту необходимо употребить 1 ХЕ медленноусваиваемых углеводов; при уровне гликемии перед сном более 9,0 ммоль/л – необходимо ввести инсулин короткого действия на снижение из расчета: 1 ЕД снижает в это время суток гликемию на 3 ммоль/л.

Дозировка инсулина пролонгированного действия перед сном определяется по гликемии натощак (4,0–6,0 ммоль/л) и в 3 часа ночи (5,0–7,0 ммоль/л), но не по гликемии перед сном.

При приеме алкоголя пациентам СД необходимо употребить дополнительно 2–3 ХЕ углеводов.

Лечение СД 2 типа

Цели лечения:

Задачей терапии СД типа 2 является достижение компенсации углеводного обмена на протяжении длительного времени, что является обязательным условием профилактики поздних сосудистых осложнений сахарного диабета.

При СД 2 типа нарушения углеводного обмена сочетаются с выраженными изменениями липидного профиля. Нарушения липидного обмена относятся к факторам риска развития сосудистых осложнений.

Таблица 13

Риск ангиопатий в зависимости от показателей углеводного обмена (European Diabetes Policy Group, 1998–99)

Показатель	Низкий риск ангиопатии	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
HbA1c, %	< 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак, ммоль/л (мг %):			
– в плазме венозной крови	< 6,0 (< 110)	> 6,0 (> 110)	> 7,5 (> 125)
– в капиллярной крови	< 5,5 (< 100)	> 5,5 (> 100)	> 6,0 (> 110)
Постпрандиальная гликемия (через 2 ч после еды), ммоль/л (мг %):			
– в плазме венозной крови	< 7,5 (< 135)	> 7,5 (> 135)	> 9,0 (> 160)
– в капиллярной крови	< 7,5 (< 135)	> 7,5 (> 135)	> 9,0 (> 160)

Таблица 14

Показатели липидного обмена (European Diabetes Policy Group, 1998–99)

Показатель в сыворотке крови	Низкий риск ангиопатии	Умеренный риск ангиопатии	Высокий риск ангиопатии
Общий холестерин ммоль/л мг %	< 4,8 < 185	4,8 – 6,0 185 – 230	> 6,0 > 230
Холестерин ЛНП ммоль/л мг %	< 3,0 < 115	3,0 – 4,0 115 – 155	> 4,0 > 155
Холестерин ЛВП ммоль/л мг %	> 1,2 > 46	1,0 – 1,2 39 – 46	< 1,0 < 39
Триглицериды ммоль/л мг %	< 1,7 < 150	1,7 – 2,2 150 – 200	> 2,2 > 200

Таблица 15

Риск развития ангиопатий в зависимости от уровня артериального давления

	Низкий риск ангиопатии	Умеренный риск ангиопатии	Высокий риск ангиопатии
Уровень АД, мм рт. ст.	< 130/80	130–140/80–85	> 140/85

Терапия СД 2 типа

1. Диетотерапия

Основными принципами питания являются:

- При ожирении – гипокалорийная диета (снижение суточного калоража на 10–15% ниже физиологической нормы; при нормальной массе тела – низкокалорийная диета. Суточная калорийность должна покрываться за счет углеводов на 50–60% (сложных углеводов – овощей, круп, макаронных изделий, фруктов), белков – 15–20% (рыба, мясо, птица, яйца, молочные продукты), жиров – 20–25%.
- Дробное питание 5–6 раз в день со следующим распределением между приемами калорийности суточного рациона: 20% – завтрак, 10% – второй завтрак, 40% – обед, 10% – полдник, 20% – ужин.
- Исключение легкоусвояемых углеводов (сахара, меда, кондитерских изделий, варенья, сладких напитков и т.д.).
- Достаточное потребление клетчатки (пищевых волокон).
- Общее содержание жиров не должно превышать 30%.
- Ограничение потребления насыщенных жиров до 10%, замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными (соотношение 1:1:1).
- Умеренное употребление сахарозаменителей.
- Алкоголь (не более 20 г в день с учетом калорийности).
- При артериальной гипертензии ограничение употребления поваренной соли до 3 г/сут.

Диета в виде монотерапии проводится до тех пор, пока на фоне ее применения удастся поддерживать полную компенсацию сахарного диабета. Соблюдение диеты является необходимым компонентом лечения больного СД 2 типа вне зависимости от варианта сахароснижающей терапии.

2. Физические нагрузки

Вид физической нагрузки, ее интенсивность, длительность должны подбираться с учетом возраста больного, наличия и степени выраженности сосудистых осложнений СД и сопутствующих заболеваний. Нагрузки должны быть регулярными (ежедневными), однотипными и дозированными, например ежедневные пешие прогулки вместо езды на машине, подъем по лестнице пешком вместо лифта, домашняя работа или работа на дачном участке, занятия ЛФК или такие виды спорта, как велосипед, плавание, лыжные прогулки. Пациенты должны помнить, что интенсивные физические нагрузки могут вызывать гипогликемические состояния и поэтому необходим самоконтроль до, во время и после нагрузок; коррекция доз инсулина и секретогенов перед нагрузками. При гликемии свыше 13–15 ммоль/л физические нагрузки противопоказаны, т.к. они вызывают не снижение, а повышение сахара крови и усиливают кетогенез.

3. Медикаментозная терапия СД 2 типа

Медикаментозная терапия у больных с СД 2 типа назначается в тех случаях, когда диетические мероприятия и увеличение физических нагрузок на протяжении 3 месяцев не позволяют достичь цели лечения.

Пероральные сахароснижающие препараты, используемые при лечении СД 2 типа:

1. Препараты сульфонилмочевины (ПСМ)

Механизм действия: стимуляция синтеза и/или высвобождения инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

Показания к применению: СД 2 типа при неэффективности диеты и физических нагрузок с преобладанием недостаточной секреции инсулина.

Противопоказания: СД 1 типа, кетоацидоз, беременность и лактация, выраженная патология печени и почек (при патологии почек разрешено применение гликвидона, гликлазида и репаглинида).

Побочные действия: гипогликемии.

Международные и коммерческие названия препаратов, характеристика доз и кратность приема:

Глибенкламид: Манинил-5, Даонил, Бетаназ, Эуглюкон – суточная доза 5–20 мг в 1–2 приема. Микронизированные формы: манинил – 1,75, манинил – 3,5 – суточная доза 1,75–12 мг в 1–2 приема.

Гликлазид: Диабетон 80 мг – суточная доза 80–320 мг в 1–2 приема, Диабетон МВ 30 мг – суточная доза 30–120 мг однократно.

Глимепирид (Амарил) – суточная доза 1–8 мг однократно.

Гликвидон (Глюренорм) – суточная доза 30–120 мг в 1–3 приема.

2. Несульфонилмочевинные секретогены (глиниды, меглитиниды)

Механизм действия: Стимуляция секреции инсулина.

Показания к применению: СД 2 типа при неэффективности диеты и физических нагрузок с преобладанием недостаточной секреции инсулина и выраженной гипергликемией после еды.

Противопоказания: СД 2 типа, кетоацидоз, беременность и лактация, патология печени и почек.

Побочные эффекты: Гипогликемия.

Международные и коммерческие названия препаратов, характеристика их доз и кратность приема:

Репаглинид (НовоНорм) применяется в суточной дозе 0,5 – 16 мг в 3–4 приема.

Натеглинид (Старликс) применяется в суточной дозе 120–480 мг в 3–4 приема.

3. Бигуаниды.

Механизм действия: снижение продукции глюкозы печенью (подавление печеночного глюконеогенеза), снижение периферической инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани.

Показания к применению: СД 2 типа при неэффективности диеты и физических нагрузок с преобладанием инсулинорезистентности (висцеральное ожирение, повышенный уровень С-пептида) и гипергликемией натощак.

Противопоказания: СД 1 типа, кетоацидоз, беременность и лактация, выраженная патология печени и почек, выраженная сердечная недостаточность, тяжелая анемия, алкоголизм.

Побочные эффекты: лактат-ацидоз, желудочно-кишечный дискомфорт (5–20%).

Коммерческие названия, характеристика дозы и кратность приема:

Метформин (МЕТФОГАММА 500 мг, 850 мг, 1000 мг) применяется в дозе 500–2500 мг/сут. В 2–3 приема во время или после основных приемов пищи, увеличивая дозу постепенно.

4. Тиазолидиндионы (глитазоны, сенситайзеры инсулина)

Механизм действия: Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани, снижение продукции глюкозы печенью.

Показания к применению: Впервые выявленный СД типа 2 с признаками инсулинорезистентности при неэффективности диеты и физических нагрузок, СД 2 типа при неэффективности среднетерапевтических доз препаратов сульфонилмочевины или бигуанидов, непереносимость других сахароснижающих препаратов, сопутствующая дислипидемия.

Противопоказания: СД типа 1, кетоацидоз, беременность и лактация, патология печени (повышение АлАТ более чем в 2,5 раза), тяжелая сердечная недостаточность (III–IV ФК).

Побочные эффекты: гепатотоксичность. При назначении тиазолидиндионов необходимо мониторировать функцию печени (АлАт, АсАт) до лечения и через 2 мес. после начала лечения, далее 1 раз в год.

Международные и коммерческие названия препаратов, дозы и кратность применения:

Розиглитазон (Авандия) применяется в суточной дозе 2–8 мг в 1–2 приема.

Пиоглитазон (Актос) применяется в суточной дозе 15–45 мг однократно.

5. Ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза)

Механизм действия: Акарбоза представляет собой псевдотетрасахариды, которые, конкурируя с моно- и дисахаридами, обратимо блокируют пищеварительные ферменты альфа-глюкозидазы и, таким образом, замедляют процессы последовательного ферментирования и всасывания углеводов по всему тонкому кишечнику, при этом снижается скорость резорбции и поступления глюкозы в печень, что способствует ее лучшей утилизации печенью. Это приводит к снижению уровня постпрандиальной гипергликемии на 20%.

Показания к применению: СД типа 2 при неэффективности диеты и физических нагрузок с преобладанием гипергликемии после еды.

Противопоказания: СД типа 1, кетоацидоз, беременность и лактация, заболелания желудочно-кишечного тракта.

Побочные эффекты: желудочно-кишечный дискомфорт.

Характеристика доз и кратности приема: Акарбоза (глюкобай) применяется в суточной дозе 150–300 мг в 3 приема.

Новый класс препаратов – миметики инкретина

В течение последних десятилетий были открыты гормоны желудочно-кишечного тракта с инкретиновым эффектом:

Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) – был открыт в 1973 г., секретируется эндокринными К-клетками слизистой кишечника, в основном – 12-перстной кишки.

Глюкагоноподобный пептид – 1 (ГПП-1). Открыт в 1985 г. Секретируется эндокринными L-клетками слизистой подвздошной кишки.

Эксенатид (БАЕТА) – агонист рецепторов глюкагоноподобного полипептида (ГПП-1). Механизм действия – усиление глюкозозависимой секреции инсулина.

Показания к применению: СД типа 2 при неэффективности диеты и физических нагрузок.

Противопоказания: СД типа 1, кетоацидоз, беременность и лактация, заболелания желудочно-кишечного тракта.

Побочные эффекты: желудочно-кишечный дискомфорт.

Форма выпуска: Раствор для п/к введения 250 мкг/мл в шприц-ручке 1,2 мл или 2,4 мл.

Характеристика доз и кратности приема:

Начальная доза – 5 мкг 2 раза в сутки за 60–20 мин. до приема пищи. Через месяц – увеличение дозы до 10 мкг 2 раза в сутки.

Ситаглиптин (ЯНУВИЯ) – ингибитор дипептидпептидазы – 4.

Показания к применению: СД типа 2 при неэффективности диеты и физических нагрузок.

Характеристика доз и кратности приема: 100 мг один раз в сутки.

Рекомендуемые комбинации пероральных сахароснижающих препаратов:

- препараты сульфонилмочевины + бигуаниды;
- препараты сульфонилмочевины + тиазолидиндионы;
- препараты сульфонилмочевины + акарбоза;
- меглитиниды + бигуаниды;
- меглитиниды + тиазолидиндионы;
- бигуаниды + тиазолидиндионы.

Недопустимы комбинации различных препаратов сульфонилмочевины с меглитинидами, т.к. увеличивается риск гипогликемий! Начинать лечение препаратами сульфонилмочевины следует не с более мощного глибенкламида, а с более мягких препаратов (гликлазида, глимепирида).

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Показания к инсулинотерапии:

- гиперосмолярная и лактат-ацидотическая кома и прекома;
- отсутствие стойкой компенсации, несмотря на соблюдение диеты и прием максимальных суточных доз пероральных сахароснижающих препаратов (вторичная резистентность к сульфаниламидным препаратам) (HbA_{1c} более 7,5%, гликемия натощак выше 8 ммоль/л);
- явные признаки дефицита инсулина, чаще при длительном течении сахарного диабета типа 2 (прогрессирующее снижение массы тела, кетоацидоз, снижение уровня С-пептида ниже 0,2 нмоль/л на фоне стимуляции – внутривенной пробы с глюкагоном);
- хирургические вмешательства (периоперационный период), острые макроваскулярные осложнения (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, гангрена и т.д.), инфекционные и воспалительные интеркуррентные заболевания;
- уровень гликемии натощак выше 15 ммоль/л у лиц с впервые выявленным предполагаемым сахарным диабетом типа 2;
- быстрое прогрессирование поздних осложнений СД (тяжелая полинейропатия и ретинопатия, почечная недостаточность при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин.);
- непереносимость и противопоказания к применению ПССП (пероральных сахароснижающих препаратов).

Схемы инсулинотерапии:

Комбинированная терапия – добавление инсулина к пероральным сахароснижающим препаратам:

ПСМ (меглитиниды), возможно в комбинации с метформином (тиазолидиндионами) + инсулин средней продолжительности действия на ночь (или утром и на ночь) или инсулин длительного действия (лантус) (утром или на ночь).

Метформин (метфогамма) + инсулин короткого (ультракороткого) действия перед основными приемами пищи.

Метформин (метфогамма) + интенсифицированная схема инсулинотерапии (короткий (ультракороткий) инсулин перед основными приемами пищи + инсулин длительного действия утром и на ночь (или лантус 1 раз в день – утром или на ночь)).

Цель – достижение гликемии натощак менее 6,5 ммоль/л, через 2 ч после еды – менее 9 ммоль/л.

Транзитная (временная) инсулинотерапия – назначение инсулина на некоторое время (несколько недель, месяцев), например, при выраженной ги-

пергликемии натощак более 15 ммоль/л (для снижения глюкозотоксичности), в случае острой декомпенсации сахарного диабета при интеркуррентных заболеваниях инфекционного и воспалительного характера, при травмах, при кетоацидозе, а также в периоперационном периоде. В этом случае проводится терапия инсулином короткого действия в 3–4 (до 5) инъекций в сутки, корректируя дозу в зависимости от уровня гликемии и питания пациента. В дальнейшем пациент возвращается к приему пероральных сахароснижающих препаратов в прежних или чуть больших дозах.

Монотерапия инсулином с отменой пероральных сахароснижающих препаратов.

- Интенсифицированная схема: инсулин короткого действия перед основными приемами пищи (начальная доза – 6 ед.) + инсулин средней продолжительности действия перед завтраком и перед сном (начальная доза – 8 ед.) с коррекцией дозы инсулина (+2–4 ед.) через каждые 2–3 дня до достижения гликемии натощак менее 6,5 ммоль/л, через 2 ч после еды – менее 9,0 ммоль/л. С появлением в клинической практике нового аналога человеческого инсулина длительного действия (беспикового) целесообразной является следующая схема: инсулин короткого действия перед основными приемами пищи + лантус (утром или на ночь).
- Лечение смешанными инсулинами (30/70) дважды в день (перед завтраком и перед ужином в начальной дозе 12 ед. и 8 ед. соответственно) с последующей коррекцией дозы на 2–4 ед. 1 раз в 2–3 дня до достижения нормогликемии.

Общепризнанной стратегией лечения больных сахарным диабетом 1 типа является **интенсифицированная инсулинотерапия**. Под интенсифицированной инсулинотерапией подразумевается режим многократных инъекций инсулина, имитирующий физиологическую секрецию инсулина бета-клетками. Как известно, в физиологических условиях базальная (фоновая) секреция инсулина происходит непрерывно (в том числе и при отсутствии приема пищи и ночью) и составляет около 1 ЕД инсулина в час (рис. 1, а). При физической нагрузке инсулиновая секреция в норме заметно уменьшается. Чтобы поддержать гликемию в пределах нормы во время еды, требуется значительная добавочная (стимулированная) секреция инсулина (около 1–2 ЕД на каждые 10 г углеводов). Эту сложную кинетику секреции инсулина с относительно постоянным базальным и варьирующим алиментарным уровнем можно имитировать следующим образом: перед приемами пищи больной вводит различные дозы инсулина короткого действия, а фоновая инсулинемия поддерживается инъекциями инсулина пролонгированного действия. Такой вид инсулинотерапии называется также базис-болюсной инсулинотерапией.

Наиболее частой схемой интенсифицированной инсулинотерапии является следующая комбинация инъекций:

- утром (перед завтраком) – введение инсулина короткого и пролонгированного действия;
- днем (перед обедом) – введение инсулина короткого действия;
- вечером (перед ужином) – введение инсулина короткого действия;
- на ночь – введение инсулина пролонгированного действия (рис. 1, б).

Такая схема является базовой. У каждого больного она может претерпевать изменения: количество инъекций инсулина короткого действия может быть больше или меньше в зависимости от конкретных обстоятельств (например, дополнительные приемы пищи, неожиданно высокие цифры сахара крови, сопутствующие заболевания и др.).

При подборе дозировки инсулина пролонгированного действия не следует забывать, что профиль действия инсулина зависит и от величины дозы: меньшая доза действует менее продолжительное время, чем большая. Это может привести к такой ситуации, когда слишком маленькая утренняя доза инсулина пролонгированного действия не позволяет обеспечить достаточной базальной инсулинемии ко времени ужина (обычно в таких случаях говорят, что инсулин “не дотягивает”), поэтому уровень глюкозы крови перед ужином заметно повышается (рис. 2, а). В этом случае необходимо либо делать дополнительную инъекцию инсулина короткого действия в полдник (рис. 2, б), либо посоветовать больному вводить небольшую добавочную дозу инсулина пролонгированного действия перед обедом (рис. 2, в). Таким образом, иногда возникает не-

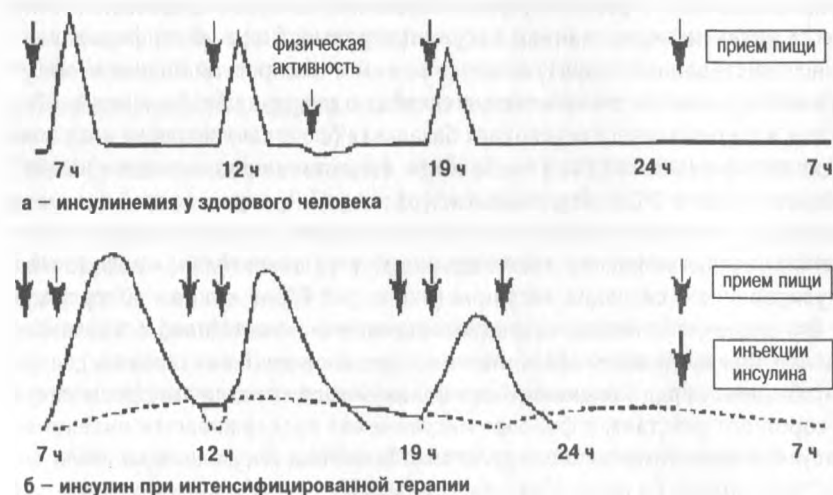


Рис. 1. Физиологическая секреция инсулина и режим интенсифицированной инсулинотерапии



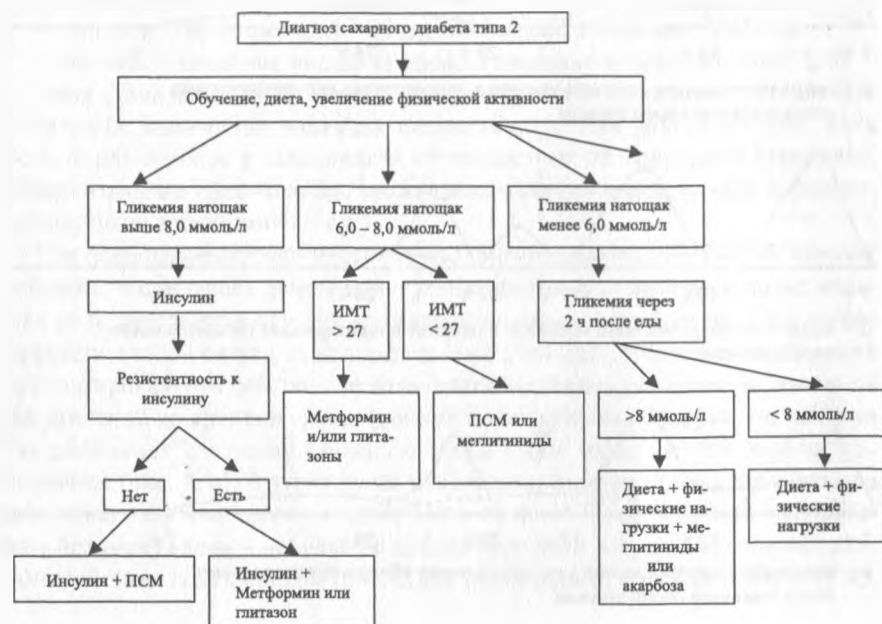
Рис. 2. Различные варианты режима интенсифицированной инсулинотерапии

обходимость в трехкратном введении инсулина пролонгированного действия в сутки. Такой вариант инсулинотерапии встречается все чаще.

Необходимо отметить, что подбор дозы инсулина пролонгированного действия осуществляется врачом и пациент практически не изменяет её (исключения составляют специально оговоренные ситуации).

Подбор дозы инсулина короткого действия осуществляется также врачом, однако пациент должен уметь изменять количество вводимого инсулина, учитывая ежедневно возникающие ситуации, такие как физическая активность, аппетит, эмоциональные перегрузки, внезапное повышение уровня гликемии, инфекционные заболевания и многие другие. Доза инсулина короткого действия, вводимого перед основными приемами пищи, зависит от двух переменных величин: количества углеводов, содержащихся в данной порции еды и уровня гликемии, измеряемой непосредственно перед инъекцией. В этом случае пациент самостоятельно подсчитывает количество единиц инсулина, которое в зависимости от меняющихся внешних условий может претерпевать значительные колебания.

Алгоритм лечения больных СД 2



Основные принципы лечения диабетической полинейропатии

Гипергликемия является основным фактором развития диабетической полинейропатии. С этих позиций главенствующая роль в профилактике и лечении ДН отводится достижению и поддержанию стойкой компенсации углеводного обмена. Однако, согласно данным больших многолетних исследований (например DCCT), было показано, что качественный гликемический контроль более эффективен как профилактический, а не как лечебный метод. В связи с этим в лечении ДН большое значение приобретают патогенетические подходы. Прежде всего это **антиоксидантная** терапия. В многочисленных исследованиях доказана эффективность применения препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении ДН. Одним из препаратов альфа-липоевой кислоты является **Тиогама**. Тиогама выпускается в 3 лекарственных формах – таблетки, ампулы и флаконы, не требующие разведения. Во всех формах содержится 600 мг тиоктовой кислоты, именно эта дозировка показала свою эффективность в клинических исследованиях. Кроме этого во флаконах и ампулах используется меглуминовая соль альфа-липоевой кислоты, обладающая меньшим количеством побочных эффектов при внутривенном введении.

Стандартный режим лечения **Тиогаммой** состоит из 10–15 в/в инфузий с последующим пероральным приемом по 1 таблетке в день не менее месяца. В отдельных случаях, при невозможности проведения внутривенных инфузий, терапию можно начинать с перорального приема 1800 мг Тиогаммы внутрь в течение 2–3 недель, с последующим переходом на 1 таблетку в день 1–1,5 месяца.

Кроме того, эффективно использование в лечении ДН **витаминов с нейротропным механизмом действия**. Нейротропным действием обладают витамины B_1 , B_6 , B_{12} . Назначение этих витаминов пациентам с СД обязательно. Высокие дозы таких витаминов содержатся в препарате **Мильгамма** (1 ампула содержит по 100 мг тиамин и пиридоксин и 1000 мкг цианокобаламина). Препарат Мильгамма композитум для перорального приема содержит 100 мг бенфотиамин в сочетании со 100 мг пиридоксин гидрохлорида. Бенфотиамин – это липофильное пролекарство, которое внутри клеток превращается в активную коферментную форму – тиаминдифосфат (ТДФ). ТДФ активирует эндогенный фермент транскетолазу почти на 400% и, таким образом, блокирует патогенные пути окисления глюкозы. Все это делает препараты **Мильгамма композитум** средством патогенетической терапии диабетической невропатии.

При ДН рекомендована следующая схема лечения: с первых дней заболевания назначается **Мильгамма** (раствор для инъекций) по 2 мл внутримышечно в течение 10 дней, затем переходят на пероральный прием мильгаммы композитум по 1 драже 3 раза в день в течение 4–6 недель. Назначение Мильгаммы композитум в комплексном лечении позволяет быстрее и качественней добиться клинического эффекта и улучшает прогноз в плане благоприятного исхода.

Такую схему терапии рекомендуется использовать не менее 2 раз в год.

При выраженном болевом синдроме необходима **обезболивающая терапия**. С этой целью применяют карбамазепин (финлепсин, тигретол). Лечение начинают с небольших доз (100–150 мг) с постепенным повышением суточной дозы до 400–600 мг. Обезболивающий эффект карбамазепина развивается постепенно в течение 3–4 суток. При неэффективности добавляют капельные введения лидокаина, начиная с 40 мг (на 250–400 мл физ. раствора, постепенно увеличивая дозу до 160–200 мг к 10–12 трансфузии. Противопоказаниями к введению лидокаина являются любые нарушения ритма сердца, функции печени. Тяжелым осложнением введения лидокаина может быть развитие сердечно-сосудистого коллапса с угнетением функциональной активности ЦНС и судорогами. Для предотвращения данного осложнения лидокаин вводят очень медленно. В качестве **вспомогательной терапии** ДН применяют препараты магния (**Магнерот**), транквилизаторы (амитриптиллин, прозак, паксил) в индивидуально подбираемых дозах.

Среди методов физического воздействия наиболее эффективны гипербарическая оксигенация, иглорефлексотерапия.

Лечение диабетической ретинопатии (ДР)

Базовым принципом лечения ДР, как и профилактики, является поддержание углеводного обмена в стадии компенсации. Наиболее эффективным методом лечения ДР является лазерная фотокоагуляция. Ее раннее проведение позволяет стабилизировать процесс, на поздних стадиях – сохранить зрение у примерно 60% пациентов на 10–12 лет. Цель лазерной фотокоагуляции – прекращение функционирования новообразованных сосудов, которые составляют основную угрозу развития таких осложнений, как гемофтальм, тракционная отслойка сетчатки, рубцово-растяжение радужки и вторичная глаукома.

Профилактика и лечение диабетической нефропатии

Основной принцип первичной профилактики диабетической нефропатии – идеальная компенсация углеводного обмена (поддержание $HbA_{1c} < 7\%$).

Кроме того, необходимо нормализовать **внутрипочечную гемодинамику**. Для достижения этого используются препараты из группы ингибиторов АПФ (например, **Лизигамма**). Ингибиторы АПФ по данным многочисленных исследований эффективно тормозят прогрессирование ДН уже на стадии микроальбуминурии. При выявлении у пациентов с МАУ гиперлипидемии – необходимо проведение комплекса мер направленного на **нормализацию липидного обмена**, так как гиперлипидемия является одним из ведущих факторов прогрессирования ДН. Восстановление нарушенной внутрипочечной гемодинамики может быть достигнуто **ограничением потребления животного белка**. Оптимальное содержание белка в суточном рационе на стадии МАУ не должно превышать 1 г на 1 кг массы тела, на стадии протеинурии и далее – не более 0,7–0,8 г на 1 кг массы тела. Если у пациента на любой стадии ДН имеется повышенное АД – все акценты терапии должны быть смещены прежде всего на **коррекцию АД**. Уровнем АД, после которого следует начинать коррекцию, является АД систолическое более 130 мм рт. ст., диастолическое более 85 мм рт.ст. Доказано, что стабилизация АД именно на таком уровне и ниже оказывает реальный органо-протективный эффект.

Лечение ДН в стадии ХПН:

В консервативной стадии ХПН (креатинин 120–500 мкмоль/л) принципы терапии остаются прежними, однако монотерапия АД, как правило, не позволяет достигнуть целевых показателей, поэтому проводят комбинированную терапию с использованием петлевых диуретиков, антагонистов кальция, β -блокаторов, препаратов центрального действия.

Лечение нефротического синдрома: при снижении концентрации альбумина в крови менее 2,5 г/л рекомендуются инфузии альбумина, одновременно вводят лазикс в дозе 600–1000 мг/сут. Калийсберегающие диуретики (верошпирон, триамтерен, альдактон) в этой стадии **не назначают** из-за риска развития гиперкалемии. Не смотря на массивную потерю белка при нефротическом син-

дроме, необходимо продолжать соблюдение низкобелковой диеты. Если креатинин крови превышает 300 мкмоль/мл, требуется максимальное ограничение поступления белка с пищей – до 0,6 г/кг в сутки.

Развитие ХПН характеризуется развитием гиперкалемии, вследствие снижения почечной экскреции калия. В связи с этим пациентам с ХПН рекомендуются исключить из рациона продукты, богатые калием (бананы, курага, изюм, картофель). Если гиперкалемия достигает значений, угрожающих полной остановкой сердца (калий более 7,0 ммоль/л), в/в вводят физиологический антагонист калия – 10% раствор глюконата кальция. Кроме того, при ХПН может развиваться гиперфосфатемия и гипокальциемия. Для коррекции обмена фосфора ограничивают потребление продуктов с повышенным содержанием фосфора (рыба, сыр гречка), вводят препараты, связывающие фосфор в кишечнике – карбонат или ацетат кальция. Для коррекции гипокальциемии назначают препараты кальция, витамин Д3, при необходимости удаляют гиперплазированные паратитовидные железы.

Для дополнительного удаления из организма уремических токсинов применяют энтеросорбенты. В качестве энтеросорбентов используют активированный уголь, энтеродез, минисорб, ионообменные смолы. Энтеросорбенты принимают между приемами пищи и через 1,5–2 часа после приема основных лекарственных препаратов. При применении сорбентов необходимо следить за регулярностью стула, при необходимости принимать слабительные, проводить очистительные клизмы.

В терминальной стадии ХПН (креатинин более 600 мкмоль/сут., СКФ менее 15 мл/мин) показано проведение заместительной терапии. В настоящее время существует 3 способа заместительной терапии при развитии терминальной стадии ХПН: гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки, принятие решения о выборе метода терапии принимается индивидуально в каждом конкретном случае.

Необходимо помнить о том, что при развитии ХПН из ПССП возможно применение **только глюренорма** до тех пор, пока СКФ более 30 мл/мин, затем пациентов переводят на инсулинотерапию. При развитии ХПН у пациентов с СД 1 типа потребность в инсулине резко падает (феномен Заброды) и постоянно требуется коррекция дозы инсулина с целью предотвращения развития гипогликемических состояний.

Лечение автономной нейропатии

Лечение АН начинают с увеличения количества поваренной соли в рационе, ношения эластического трикотажа. При неэффективности данных методов лечения к терапии добавляют флудкортизон (Кортинеф) в минимально эффективных дозах (100–200 мг 2–3 раза в неделю).

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СД

“Обучение – это не просто компонент лечения сахарного диабета, это и есть само лечение”

Эллиот П. Джослин

Современные научные достижения в лечении сахарного СД:

- интенсифицированный режим инсулинотерапии и применение аналогов инсулина, позволяющие имитировать физиологическую секрецию инсулина;
- новые разработки в области планирования питания, существенно расширяющие пищевой рацион больного;
- минимальная болезненность уколов;
- использование современных средств для самоконтроля диабета

позволяют и врачам и их пациентам надеяться на значительное улучшение прогноза заболевания и достижение хорошего уровня психологической адаптации к тяжелому хроническому заболеванию. В настоящее время во всем мире накоплены доказательства того, что эффективный контроль диабета может свести к минимуму или предотвратить многие из связанных с ним осложнений.

Современная концепция ведения больных диабетом трактует данное заболевание как определенный *“образ жизни”*. Такой подход диктует, в первую очередь, необходимость снабдить пациентов, больных сахарным диабетом, теми знаниями и навыками, которые облегчили бы процесс адаптации и всей дальнейшей жизни в новых для них условиях. Качество жизни людей с СД не должно отличаться от такового их здоровых сверстников. Добиться максимального умения управлять лечением диабета в активном союзе с врачом, грамотно решать различные жизненные ситуации возможно лишь при условии хорошей осведомленности пациента обо всех аспектах собственного заболевания. *“Обучение является краеугольным камнем в терапии сахарного диабета и жизненно важным параметром в интеграции больных СД в обществе” (определение ВОЗ).*

Залогом успеха обучения должно стать *активное вовлечение больных в процесс управления диабетом*. Роль больного в лечении хронического заболевания не может ограничиваться пассивным подчинением медицинским назначениям, как при острых ситуациях. Он должен *быть активным, ответственным участником терапевтического процесса*. Чувства восхищения и благодарности по отношению к врачу, типичные для ситуации острого заболевания, не могут все время сопровождать отношения врача и пациента, когда речь идет о длительном лечении. Закономерно *поддержание отношений партнерства, сотрудничества*. Больной в этом союзе играет не пассивную роль, а занимает

активную позицию партнера. При этом пациент, сталкиваясь с необходимостью принятия решения об изменении дозы инсулина или плана питания по результатам контроля или в связи с нестандартными житейскими ситуациями, должен абсолютно *точно представлять план своих действий*. В связи с этим программа обучения пациентов должна включать не только теоретический материал по основным вопросам лечения СД, но и практические навыки по самоконтролю.

Пациента нужно *научить анализировать полученные результаты исследований и принимать самостоятельные решения о необходимости коррекции терапии*. Кроме того, следует помнить, что только личный опыт, накопленный пациентом в результате систематического контроля, позволит ему четко отработать свои правила по коррекции дозы и времени уколов инсулина. Это несомненно повышает уверенность пациента в собственных силах и улучшает психологический статус. В этом случае реально может быть *достигнута и основная цель обучения – мотивировать и научить больного и членов его семьи проводить активный и грамотный самоконтроль в домашних условиях для поддержания стойкой компенсации*.

Таким образом, конечными целями обучения должны стать следующие:

- улучшение метаболического контроля;
- улучшение качества жизни;
- уменьшение отрицательного воздействия сахарного диабета на повседневную жизнь.

Первая госпитализация человека, заболевшего СД, должна иметь воспитательный характер. Именно в стационаре должна происходить психологическая адаптация пациента к тому, что теперь придется вести иной образ жизни, чем до заболевания. В течение данной госпитализации, когда пациент с впервые выявленным сахарным диабетом слишком напуган, чтобы воспринимать полную программу обучения, целесообразнее проводить индивидуальное обучение. Доброе и внимательное отношение к такому пациенту способствует возникновению хорошего контакта, что безусловно помогает процессу обучения. Главная задача врача при обучении пациента с впервые выявленным СД заключается в умении мотивировать больного и поддерживать стойкую компенсацию заболевания. От того насколько это получится, зависит в большинстве случаев прогноз и качество дальнейшей жизни пациента.

Мотивация должна относиться прежде всего к изменению образа жизни. У пациентов с СД 1 типа это изменение в первую очередь касается *необходимости проведения ежедневного активного и грамотного самоконтроля за болезнью для поддержания стойкой компенсации*. Самоконтроль предполагает не просто бездумное записывание результатов гликемии в дневник.

Понятие самоконтроль включает в себя:

- проведение обученными пациентами регулярных исследований уровня гликемии;

- анализ полученных результатов;
- учет режима питания и физической активности;
- умение рассчитать дозу инсулина.

Пациента с СД 1 типа необходимо настроить на такой самоконтроль, объяснить, что в повседневной жизни у каждого человека часто возникают непредвиденные изменения гликемии, обусловленные непланируемым изменением режима дня, физических нагрузок, стрессовыми ситуациями, болезнью, эмоциональными нагрузками. У здорового человека в ответ на эти ситуации включается сложный механизм глюкорегуляции и уровень сахара в крови быстро нормализуется. У пациента СД данный механизм не срабатывает, что и является причиной хронической гипергликемии. Следовательно, нормализация уровня гликемии у больных сахарным диабетом требует проведения дополнительных и срочных мер. Один из основоположников современной диабетологии Эллиот П. Джослин говорил, что *“инсулинотерапия – потеря времени и средств, если больной не проводит самоконтроль”*.

Пациент должен быть информирован, что без проведения самоконтроля поддерживать стабильную нормогликемию практически невозможно и именно нормогликемия является обязательным условием профилактики поздних осложнений сахарного диабета. Следует убедить больного в том, что гипергликемия, как правило, не сопровождается значительным изменением самочувствия, кроме случаев выраженной декомпенсации заболевания. Следовательно, хорошее самочувствие больного не является абсолютной гарантией наличия у него нормогликемии и не исключает проведение самоконтроля. Для большей убедительности можно предложить больному несколько раз исследовать сахар крови при хорошем самочувствии. В связи с этим пациент должен систематически (не менее 4-х раз в день) определять содержание сахара в крови с целью выявления патологических показателей и при необходимости уметь рассчитать дозу инсулина, необходимую для нормализации уровня гликемии. Пациент с СД 1 типа в процессе обучения должен осознать, что главное при проведении ежедневного самоконтроля не факт автоматического определения патологических показателей гликемии, поскольку он почти неизбежен, а факт нормализации гликемии после введения **правильно рассчитанной дозы инсулина, исходя из следующих данных:**

- уровня гликемии;
- времени суток;
- предполагаемого количества хлебных единиц (ХЕ), содержащихся в пище, которая будет принята;
- физической активности до и после еды.

При СД 2 типа изменение образа жизни касается в первую очередь соблюдения диеты и режима физических нагрузок. **Диета является фундаментом, на котором базируется пожизненная комплексная терапия больных СД 2**

типа. При СД 2 типа речь идет именно о диетотерапии, основная цель которой состоит в нормализации массы тела, что является базисным положением лечения диабета 2 типа. Без диетотерапии любое лечение обречено на низкую эффективность или неудачу.

При СД 1 типа вопрос ставится по-другому: диета – вынужденное ограничение, связанное с невозможностью точной имитации физиологической секреции инсулина даже с помощью интенсивной инсулинотерапии. Таким образом, это *не лечение диетой, как в случае диабета 2 типа, а образ питания, способствующий поддержанию оптимальной компенсации углеводного обмена.* Основная проблема в данном случае состоит в обучении больного изменять дозу инсулина соответственно той пище, которую он хочет принять. В идеале пища пациента при интенсивной инсулинотерапии представляется полностью либерализованной, т.е. он, как здоровый человек может есть, что хочет, когда хочет и сколько хочет, отличие состоит только в том, что он делает себе инъекции инсулина, виртуозно владея подбором дозы. Как и всякий идеал, полная либерализация диеты невозможна и пациент вынужден соблюдать определенные ограничения. Однако с опытом осмысленной инсулинотерапии их постепенно становится все меньше и меньше.

При диабете 2 типа, когда, как правило, основная масса пациентов имеет избыточную массу тела, в процессе обучения необходимо ставить перед больным только простые, достижимые цели. При избытке массы тела, равном 30 кг, вряд ли рационально ориентировать больного на ее снижение до идеальной. Такая цель подавляющим большинством больных достигнута не будет, это вызовет разочарование, недоверие к врачу и затруднит дальнейшую работу с ними. Похудание на 3–7 кг – более реалистичная цель на первом этапе, оно позволит в некоторой степени улучшить метаболические показатели, составит положительный опыт больного и поддержит мотивацию на дальнейшее лечение. Хороший эффект при диабете 2 типа в отношении снижения массы тела и поддержании стойкой нормогликемии имеет низкоуглеводная диета. Пациенту предлагается питание с содержанием не более 8ХЕ в сутки, при этом это углеводы с низким гликемическим индексом. **Без ограничений рекомендуются овощи: капуста, перец, баклажаны, кабачки, зелень, помидоры, огурцы. Разрешается употребление мяса и рыбы нежирных сортов, твердых сыров, яиц, творога. Такая диета для лиц с СД 2 типа не обременительна. На фоне этой диеты в сочетании с регулярными физическими нагрузками и метформином удастся быстро достигнуть и долговременно поддерживать нормогликемию.**

Итак, больной должен твердо знать, что без изменения образа жизни, направленного на поддержание стойкой нормогликемии, прогноз заболевания неудовлетворителен и время, которое он затрачивает на выполнение необходимых рекомендаций, сторицей окупается высоким качеством жизни и хорошим прогнозом заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М., Универсум Пабблишинг, 2003.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет" (методические рекомендации), Москва, 2002.
3. МЗ РФ "Классификация, диагностика, лечение сахарного диабета и его поздних осложнений" (методические рекомендации), М., 2002.
4. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в эндокринологию (руководство для врачей). М., издательство "Берег", 1998.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., Медицина, 2000.
6. Аметов А.С., Кочергина И.И., Демидова Т.Ю., Кондратьева Л.В. Современные схемы лечения инсулиннезависимого сахарного диабета. Применение акарбозы. М., 2000.
7. Обзор противодиабетических лекарственных средств. "Качество жизни. Медицина". Сахарный диабет, 2003. С. 48-53.
8. Bailey C.J., Feher M.D. Therapies for diabetes including oral agents and insulins. Sherborne Gibbs Limited, 2004.

ISBN 978-5-98803-194-9



9 785988 031949

Подписано в печать 22.04.2009 года. Формат 60x88/16.
Гарнитура OfficinaSansC. Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.
Усл. печ. л. 3,75. Тираж 5000 экз.

Заказ 4956.

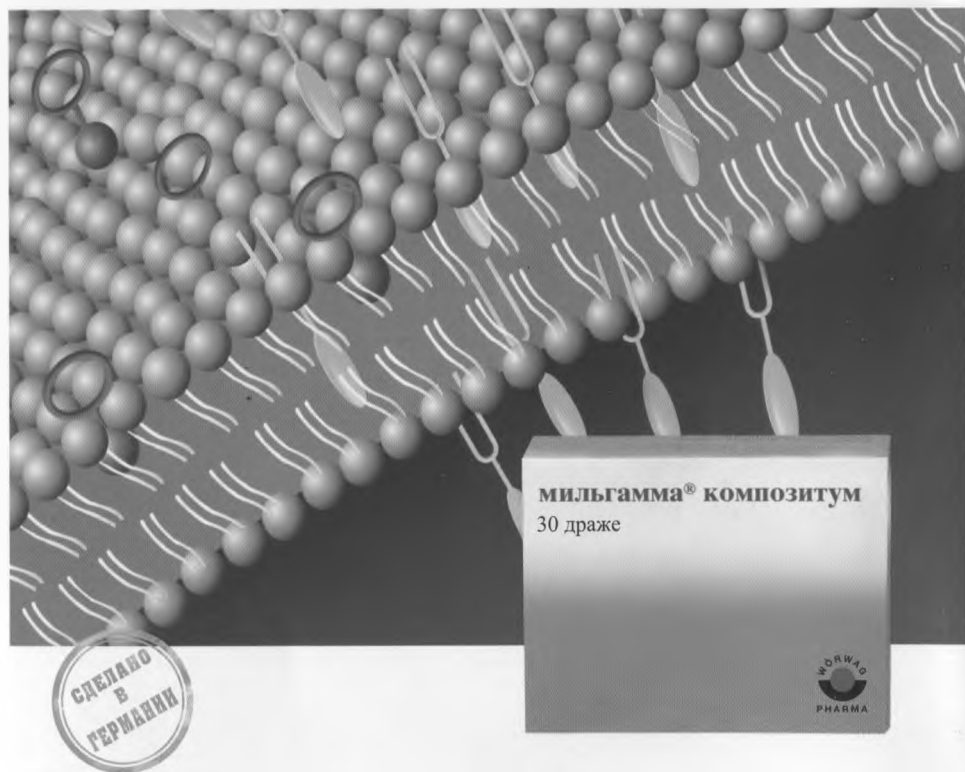
Издательский Дом «МЕДПРАКТИКА-М»,
Москва, Волоколамское ш. 4
Тел. (499) 158-4702, E-mail: id@medpractika.ru, <http://www.medpractika.ru>

Отпечатано с готовых диапозитивов в ФГУП «Производственно-издательский комбинат ВИНТИ».
140010, г. Люберцы Московской обл., Октябрьский пр-т, 403.
Тел. 554-2186

С самого начала...

Мильгамма® композитум

сохраняет нервные волокна



- Мильгамма® композитум содержит бенфотиамин, который блокирует основные молекулярные механизмы гипергликемического повреждения клеток¹⁾
- Мильгамма® композитум улучшает вибрационную и общую чувствительность, увеличивает скорость проведения по нерву^{2,3)}
- Предотвращает развитие микро- и макроангиопатии²⁾



Литература

¹ Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003(3): 294-298 ² Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 104 (1996): 311-318
³ Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008 Nov; 116(10): 800-5