

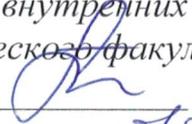
*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования*

*«Астраханский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

*Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета*

**«УТВЕРЖДАЮ»**

*зав. кафедрой внутренних болезней  
педиатрического факультета*

*д.м.н., профессор  Полунина О.С.*

*« 7 » сентября 2019 г.*

**МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА  
для студентов  
практического занятия по теме:**

**«Сахарный диабет.  
Этиология диабета I и II типа. Эпидемиология.  
Патогенез. Клинические проявления. Классификация.  
Диагностика. Осложнения»**

**УЧЕБНЫЙ ПРЕДМЕТ: Современные аспекты эндокринной патологии  
4 курс, педиатрический факультет**

Актуальность темы: Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом подвержена значительным колебаниям в различных странах мира. Это объясняется разными причинами, в том числе и использованием различных подходов для диагностики заболевания. Как правило, постановка диагноза сахарного диабета и его лечение начинаются не с момента нарушения углеводного обмена, выявляемого лишь при проведении различных нагрузочных тестов, а при появлении явных клинических признаков диабета, являющихся в свою очередь причиной различных осложнений.

Цель занятия: На основании знаний этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клинической симптоматики студент должен уметь заподозрить сахарный диабет, для последующей диагностики и лечения. Знать осложнения сахарного диабета.

Содержание занятия и распределение работы по времени:

1. Опрос студентов с целью выявления их готовности к занятию – 30 мин.
2. Освещение вопросов этиологии, патогенеза, современной классификации сахарного диабета – 30 мин.
3. Показательный разбор больного с целью обучения студентов анализу клинических проявлений сахарного диабета, методики постановки диагноза, в том числе этиологического, способам дифференциальной диагностики, методам лечения у конкретного больного – 80 мин.
4. Самостоятельная работа студентов в палатах с больными – 30 мин.
5. Контроль конечного уровня усвоения учебного материала – 20 мин.
6. Резюме. Задание на следующее занятие – 10 мин.

В начале занятия преподаватель формирует занятия, кратко знакомит студентов с планом занятия, затем проводит контроль исходного уровня знаний студентов, путем ответа студента на 1-2 контрольных вопросов.

Перечень контрольных вопросов (эти же вопросы могут быть использованы в качестве ориентировочных вопросов для самоподготовки студентов к данному занятию):

1. Дать определение понятию сахарного диабета.
2. Какова современная этиологическая классификация сахарного диабета?
3. Каковы основные механизмы патогенеза сахарного диабета?
4. Каковы основные особенности клинической картины сахарного диабета?
5. Сравнительная характеристика основных типов сахарного диабета.
6. Методы лабораторной диагностики сахарного диабета.
7. Целевые показатели при сахарном диабете.
8. Диабетическая офтальмопатия: патогенез, классификация, клиника, принципы лечения и профилактики.
9. Диабетическая нейропатия: патогенез, классификация, клиника, принципы лечения и профилактики.
10. Диабетическая нефропатия: патогенез, классификация, клиника, принципы лечения и профилактики.
11. Синдром диабетической стопы: патогенез, классификация, клиника, принципы лечения и профилактики.

Проведение контроля исходного уровня знаний студентов возможно как в письменной, так и устной форме.

На следующем этапе преподаватель дает определение понятию сахарного диабета и

освещает основные вопросы этиологии, патогенеза и современной классификации.

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

### **Классификация (см. приложение 1)**

Выделяют две формы СД 1-го типа: аутоиммунный и идиопатический.

#### **Имуноопосредованный сахарный диабет 1-го типа**

Эта форма СД (прежние названия — инсулинзависимый диабет, диабет 1-го типа, диабет с ювенильным началом) — результат клеточно-опосредованной аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Аутоиммунный диабет обычно начинается в детском и подростковом возрасте, но может развиваться в любом возрасте, в том числе в старческом. Аутоиммунная деструкция  $\beta$ -клеток зависит от многих генетических факторов, а также от факторов внешней среды (последние сегодня плохо изучены). Часто отмечают сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Грейвса, тиреоидит Хасимото, болезнь Аддисона, витилиго и пернициозная анемия. Лиц с высоким риском развития аутоиммунного типа СД выявляют по серологическим признакам аутоиммунного процесса в панкреатических островках, а также по генетическим маркерам. К СД аутоиммунного типа не относят формы деструкции или недостаточности  $\beta$ -клеток, отмечаемые при неаутоиммунных процессах (например, при кистозном фиброзе). В большинстве случаев СД 1-го типа обнаруживают аутоантитела к островковым клеткам, к антигенам  $\beta$ -клеток (ICA), инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе островковых клеток (IA2a и IA2 $\beta$ ). Наличие этих антител указывает на аутоиммунный процесс, ведущий к деструкции  $\beta$ -клеток.

#### **Идиопатический диабет**

У небольшого числа пациентов признаки аутоиммунного процесса отсутствуют (нет иммунологических и генетических маркеров СД 1-го типа), однако наблюдают симптоматику абсолютного дефицита инсулина. Эти случаи классифицируют как идиопатический СД 1-го типа.

В патогенезе сахарного диабета II типа играют роль два фактора: дефект секреции инсулина и резистентность к инсулину.

## **Другие формы СД:**

В группу заболеваний с генетическим дефектом  $\beta$ -клеточной функции вынесены те виды сахарного диабета, в патогенезе которых четко установлена причина патологии, обусловленная нарушением определенных генов.

Развитие сахарного диабета при генетических дефектах действия инсулина связано с периферическим действием инсулина, что является мутацией гена рецептора инсулина.

Заболевания эндокринной части поджелудочной железы связано с недостаточностью секреторной функции  $\beta$ -клеток.

Эндокринопатии являются следствием избыточной секреции соответствующих гормонов, которые обладают выраженным контринсулярным действием.

Сахарный диабет, индуцированный лекарственными препаратами и химическими веществами гормональноактивными веществами,  $\alpha$ -адренергическими и  $\beta$ -адренергическими агонистами, психоактивными, диуретиками, химиотерапевтическими препаратами.

Определенные вирусные инфекции сочетаются со значительной деструкцией  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы.

К необычным формам опосредованного диабета относят синдром обездвиженности и ригидности. Это аутоиммунное заболевание ЦНС, при котором выявляются антитела к глутаматдекарбоксилазе. Красная волчанка и некоторые другие системные заболевания сочетаются с наличием аутоантител к рецепторам инсулина, (действующих как инсулиновые антагонисты или агонисты), которые могут быть причиной сахарного диабета или гипогликемии.

Другие генетические синдромы, сочетающиеся с диабетом связаны с хромосомными нарушениями и снижением или отсутствием на аутопсии  $\beta$ клеток поджелудочной железы.

Гестационный диабет развивается во время беременности.

## **Этиология и патогенез**

### СД 1 типа

Этиология заболевания неизвестна. Согласно современным представлениям СД 1-го типа — аутоиммунное заболевание, в котором ключевую роль играют изменения гуморального и клеточного звена иммунитета. Это приводит к инфильтрации островков Лангерганса иммунокомпетентными клетками (инсулит) и, в итоге, вызывает разрушение  $\beta$ -клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности.

Несмотря на классическое острое начало заболевания, СД 1-го типа имеет длительный скрытый период, который может продолжаться в течение ряда лет.

Согласно Eisenbarth G.S. (1989) выделяют шесть стадий этого процесса.

- I стадия — генетическая предрасположенность

- II стадия — гипотетический триггерный фактор
- III стадия — иммунные нарушения при сохранении нормальной секреции инсулина.
- IV стадия — выраженные иммунные нарушения. Прогрессирующее снижение секреции инсулина вследствие развивающегося инсулита при нормальном уровне глюкозы в плазме крови.

- V стадия — клиническая манифестация.
- VI стадия — полная деструкция  $\beta$ -клеток.

I Генетическая предрасположенность к СД 1-го типа связана с несколькими генами системы главного комплекса гистосовместимости (HLA-системы). Доказано, что наличие ряда генов (локусы *HLA –DQB1* и *DRB1*) прямо коррелирует с предрасположенностью к диабету (аллели *DQB 1\*0302* и *DRB1\*0401*). Вместе с этим обнаружены HLA -антигены, оказывающие протективное действие (аллель *DOB1 1\*0602*). При выявлении подобных антигенов можно с уверенностью утверждать, что у данных индивидуумов развитие СД 1-го типа маловероятно. При СД 2-го типа и других формах диабета подобной связи не наблюдают

II стадию СД 1-го типа характеризует воздействие на организм различных факторов внешней среды (триггеров), приводящих к развитию аутоиммунных процессов и инсулита. Триггерами могут быть как инфекционные, так и неинфекционные агенты.

- Инфекционные:

- энтеровирусы;
- ретровирусы;
- тогавирусы (врождённая краснуха);
- паразиты;
- бактерии;
- грибы.

- Неинфекционные:

- генетические составляющие: глютен; соя, другие растения; коровье молоко, чай, кофе; ненасыщенные жиры; антиоксиданты;
- введение инсулина, глюкозы;
- воздействие тяжёлых металлов, нитритов/нитратов;
- ЛС;
- психосоциальные факторы (стресс);
- ультрафиолетовое излучение, радиация, температура, время года.

Действие различных факторов внешней среды может быть установлено у 60% больных с впервые выявленным СД 1-го типа. Например, в ряде эпидемиологических

исследований было показано, что раннее включение белков коровьего молока в питание новорождённых может служить фактором, запускающим аутоиммунный процесс и развитие СД. Наибольшее значение придают бычьему сывороточному альбумину,  $\beta$ -лактоглобулину и  $\beta$ -казеину, поскольку в момент манифестации СД 1-го типа антитела к этим белкам обнаруживают у большинства больных.

III стадию заболевания характеризует развитие иммунных нарушений при нормальной секреции инсулина. В крови могут быть обнаружены специфические аутоантитела к инсулину (IAA), белкам цитоплазмы, глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе островковых клеток (IA2 $\alpha$  и IA2 $\beta$ ). Это указывает на развитие активного аутоиммунного процесса. В III стадии отмечают нарушение функции  $\beta$ -клеток (обусловлено уменьшением их количества), отсутствие 1-й фазы секреции инсулина (диагностируют с помощью внутривенного глюкозотолерантного теста).

IV стадия заболевания — стадия выраженных иммунных нарушений (нарушение толерантности к глюкозе при отсутствии клинических признаков СД). При проведении ОГТТ выявляют повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак или через 2 ч после ОГТТ.

На V стадии наблюдают клинические проявления заболевания, поскольку к этому моменту основная масса  $\beta$ -клеток (более 80%) погибла. Остаточная секреция С-пептида, играющая важную роль в метаболизме, сохраняется в течение последующих лет. Клинические проявления болезни отражают степень инсулиновой недостаточности.

Начало последней, VI стадии характеризует полная утрата функции  $\beta$ -клеток. Не выявляют даже базальный уровень С-пептида. Титры антител могут быть снижены. В этой стадии течение СД обычно становится менее контролируемым.

Согласно современным представлениям о патогенезе СД 1-го типа высказывают предположение, что гибель  $\beta$ -клеток при СД возникает под действием различных патологических процессов. Один из них — деструкция или некроз  $\beta$ -клеток в результате аутоиммунного процесса. Эта модель патогенеза была предложена J. Nerup и получила название «копенгагенская модель». Согласно этой концепции под действием факторов внешней среды в  $\beta$ -клетках при наследственной предрасположенности организма к СД активируется свободнорадикальное окисление, сопровождающееся высвобождением высокотоксичных свободных радикалов в избыточном количестве. Свободные радикалы кислорода, оксида азота, гидроксильные радикалы вызывают денатурацию белков  $\beta$ -клеток. В результате этого  $\beta$ -клетки погибают, а изменённые белки, попадая в кровь, становятся аутоантигенами. В крови они поглощаются макрофагами (M); затем происходит запуск реакций иммунной системы с активацией Т-лимфоцитов (Th), В-лимфоцитов, естественных

киллеров (NK), дополнительным выбросом интерлейкина-1,  $\gamma$ -интерферона (ИФН- $\gamma$ ), фактора некроза опухолей. Это приводит к повреждению новых  $\beta$ -клеток. Для  $\beta$ -клеток характерна уязвимость к действию свободных радикалов и слабость антиоксидантной ферментной защиты.

Второй возможный механизм повреждения и разрушения  $\beta$ -клеток — усиление процессов апоптоза с участием цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, ИФН- $\gamma$ ), которые секретируются в островках активированными Т-лимфоцитами. Апоптоз — процесс генетически запрограммированной гибели клеток, служащий для поддержания гомеостаза в клеточных системах и обеспечивающий функционирование определённой массы клеток. Гибель клеток путём апоптоза происходит во всех тканях. Если процессы некроза ткани вызываются ишемией или физическими, химическими или другими факторами, то процессы апоптоза регулируются генами. Роль апоптоза в патогенезе СД 1-го типа в настоящее время активно изучают.

Патогенетической основой сахарного диабета II типа является инсулинорезистентность и секреторная дисфункция  $\beta$ -клеток. Причины инсулинорезистентности, то есть снижения биологического действия инсулинов в тканях, различны. Роль отводится генетической предрасположенности и ожирению. При ожирении в жировой ткани образуется фактор некроза опухоли- $\alpha$ , который ингибирует действие инсулина. Наряду с этим, развитие инсулинорезистентности связано с нарушением нормальной структуры инсулина, наличием антагонистов инсулина (глюкагон, катехоламины), уменьшением количества рецепторов к инсулину и снижением их чувствительности к нему (что также имеет место при ожирении), изменением транспорта глюкозы через клеточную мембрану (уменьшение количества глюкозных транспортеров). Инсулинорезистентность является причиной относительной инсулиновой недостаточности, что приводит к повышению секреторной функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. При развивающейся гиперинсулинемии подавляется распад жиров, блокируются инсулиновые рецепторы, что замыкает порочный круг. В конечном итоге при истощении секреторной функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы развивается абсолютная инсулиновая недостаточность.

### **Клиническая картина**

Клинические проявления СД 1-го типа достаточно типичны. Больные жалуются на сухость во рту, жажду, полиурию, повышение аппетита, похудание, слабость, кожный зуд, повышенную подверженность инфекционным заболеваниям, снижение либидо и потенции, изменение остроты зрения. При обследовании выявляют гипергликемию и глюкозурию. Гипергликемия обусловлена снижением утилизации глюкозы периферическими тканями

вследствие недостатка инсулина или уменьшения количества рецепторов (или их афинности) к инсулину. Гипергликемия, в свою очередь, приводит к глюкозурии. Известно, что глюкоза полностью реабсорбируется в канальцах почек при её концентрации в плазме крови до 10 ммоль/л. Превышение этого порога приводит к выведению глюкозы с мочой. Полиурия, обычно сопровождающая высокую глюкозурию, — следствие осмотического диуреза. Сухость во рту и жажда связаны с обезвоживанием организма вследствие избыточного выделения жидкости через почки, а также с повышением содержания в крови глюкозы, мочевины, натрия. Снижение массы тела при декомпенсированном СД обусловлено усилением процессов липолиза и выведением глюкозы с мочой. Механизм развития клинических проявлений острой недостаточности инсулина, помимо нарушения углеводного обмена, включает дисбаланс белкового и жирового обменов. Это приводит к гипераминоацидемии, гиперлипидемии и кетоацидозу. Дефицит инсулина стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз, а также подавляет гликогеногенез в печени. Гиперлипидемия проявляется повышением содержания холестерина, НЭЖК, триглицеридов, липопротеинов. Повышенное поступление липидов в печень, где они усиленно окисляются, приводит к увеличению продукции кетоновых тел и гиперкетонемии. Накопление кетоновых тел (ацетона,  $\beta$ -оксимасляной и ацетоуксусной кислот) вызывает диабетический кетоацидоз, уменьшение рН и развитие тканевой гипоксии. Прогрессирование метаболических нарушений, обусловленное дефицитом инсулина, усиливает тканевую дегидратацию, гиповолемию, гемоконцентрацию с тенденцией к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипоксии и отёку коры головного мозга и, в конечном итоге, развитию диабетической комы. Особенности течения СД, в том числе клинические проявления, зависят от его типа. Для СД 1-го типа, как правило, характерны острое начало симптоматики («дебют» заболевания) и быстрое развитие выраженных метаболических нарушений. Нередко заболевание впервые проявляется диабетической комой или тяжелым ацидозом.

Хроническая относительная недостаточность инсулина — следствие нелеченого или неадекватно леченого СД как 1-го, так и 2-го типов. Вследствие того, что уровень глюкозы в плазме крови у этих больных превышает норму в течение длительного времени, пациенты адаптируются к гипергликемии, а уровень инсулина достаточен для предотвращения острой декомпенсации. Многие больные не ощущают проявлений высокого уровня глюкозы в плазме крови. Однако те из них, у которых отмечают прогрессирующее повышение этого показателя, предъявляют жалобы на слабость, тяжесть в голове, нарушение зрения. Причина снижения остроты зрения — набухание хрусталика и слабость аккомодации, вызванные гипергликемией. Полиурия и жажда, обусловленные высоким содержанием глюкозы в плазме крови, наблюдаются далеко не у каждого больного с декомпенсацией обмена веществ. Питание при диабете может быть нормальным, сниженным и повышенным. По состоянию кожи и слизистых оболочек

можно, в определённой степени, судить о состоянии обменных процессов. При выраженной декомпенсации кожа, губы, язык сухие; тургор поджожно-жировой клетчатки снижен. При СД 1-го типа из-за паретического расширения капилляров кожи лица наблюдают диабетический рубез (гиперемия щёк, подбородка, лба). При СД 2-го типа часто наблюдают ксантоматоз как следствие гиперлипидемии. Иногда на передней поверхности голени развиваются липоидный некробиоз кожи, диабетические пузыри на кистях рук и стопах (к 1987 г. в литературе было описано 60 случаев развития диабетических пузырей).

Нередко отмечают витилиго, пигментацию на голених (диабетическая дермопатия или «пигментная голень»). Трофические язвы голених и стоп — следствие тяжелой ангиопатии и нейропатии. Обычно они развиваются при длительном и плохо компенсированном СД. Частый признак СД — наличие различных кожных инфекций. Наиболее характерно развитие фурункулёза, остиофолликулита, панарициев, паронихий. Нередки различные грибковые поражения слизистых оболочек и ногтей. При СД чаще, чем в общей популяции, диагностируют такие кожные заболевания, как эритразма, кандидозы, глубокие микозы, отрубевидный лишай и др.

Преобладание катаболических процессов при СД приводит к нарушению белковой матрицы скелета, вымыванию кальция из костей и развитию остеопороза. Эти процессы редко становятся клинически выраженными. Своеобразная форма костно-суставной патологии — диабетическая остеоартропатия, в основе которой лежат нейрогенные изменения в хрящах и костной ткани. Среди больных СД отмечают более частое развитие туберкулёзного процесса. Два этих заболевания взаимно отягощают друг друга. При наличии туберкулёза больные нуждаются в пожизненном наблюдении у фтизиатра, поскольку на фоне изменённого иммунитета возможны частые обострения. Вследствие снижения иммунитета у этих пациентов чаще развиваются острые респираторные заболевания, пневмонии, нередко отмечают их затяжное течение и хронизацию.

При СД чаще диагностируют ИБС и АГ. Инфаркт миокарда (часто безболевого течения) — причина смерти почти половины больных СД.

Прогрессирующий кариес, пародонтоз, альвеолярная пиорея, гингивиты могут быть первыми признаками диабета. В свою очередь, воспалительные заболевания органов и тканей ротовой полости значительно ухудшают течение диабета. Функция слюноотделения, состояние зубов и микрофлоры полости рта играют важную роль в компенсации СД.

При длительном течении СД отмечают снижение внешнесекреторной функции желудка, кишечника, поджелудочной железы. В снижении ферментообразования важную роль играет микроангиопатия. Диабетическая энтеропатия — гастроинтестинальная форма автономной нейропатии, обусловленная поражением вегетативной нервной системы (пре- и паравертебральных ганглиев и мезентериального сплетения). Недостаточная компенсация

обменных процессов приводит к развитию жирового гепатоза. Функциональные печёночные пробы при этом меняются незначительно. Этот процесс обратим в случае адекватной компенсации метаболизма. Гипотония и гипокинезия желчного пузыря, запоры — типичные проявления СД.

СД часто сопровождают инфекционные заболевания почек и мочевыводящих путей, атония мочевого пузыря. Предрасположенность к мочевой инфекции - следствие снижения иммунитета и развития автономной нейропатии. При выраженной длительной декомпенсации СД нередко наблюдают снижение фертильности у молодых женщин и нарушение роста у детей.

Острые осложнения СД — диабетическая кетоацидотическая, гиперосмолярная (некетонемическая) и лактатацидотическая комы.

Изменения венул, артериол и капилляров при длительном течении СД получили название диабетических микроангиопатий. Диабетическая ретинопатия — специфическое поражение сосудов сетчатки, характеризующееся развитием микроаневризм, кровоизлияний и пролиферацией эндотелиальных клеток. В поздней стадии эти изменения приводят к слепоте.

Диабетическая нефропатия — специфическое поражение сосудов почек, развивающееся через 5 и более лет от начала заболевания и характеризующееся протеинурией, гипертензией с развитием в последующем ХПН.

Диабетическая нейропатия — специфическое поражение нервной системы: симметричное множественное поражение периферических нервов или поражение одного или нескольких нервных стволов (монойропатия). Выделяют также автономную нейропатию (кардиоваскулярная, урогенитальная и гастроинтестинальная формы).

Механизм развития диабетических микроангиопатий в полной мере не изучен. Предполагают, что утолщение базальной мембраны сосудов микроциркуляторного русла происходит вследствие:

- нарушения обмена мукополисахаридов;
- снижения способности эритроцитов к деформации;
- отложения в базальной мембране иммунных комплексов;
- повышения проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы;
- гликозилирования белков;
- ухудшения кровотока и гипоксии эндотелия;
- оксидативного стресса;
- дисфункции эндотелия.

В развитии поздних осложнений СД основную роль играют компенсация углеводного обмена и генетическая предрасположенность к развитию заболевания.

## Клиническая картина СД 2-го типа

характеризуется наличием длительной бессимптомной доклинической стадии развития и СД остается нераспознанным из-за отсутствия каких-либо видимых проявлений. Ко времени установления диагноза более чем у половины пациентов уже имеется одно или более осложнений. Так, например, частота ретинопатии на момент установления диагноза колеблется от 20 до 40%. Поскольку ретинопатия развивается по мере увеличения продолжительности диабета, предполагается, что СД 2-го типа может возникнуть даже за 10-12 лет до установления клинического диагноза. Клинические симптомы, обусловленные выраженной гипергликемией и дефицитом инсулина, обычно сводятся к тому же комплексу, что и при СД 1-го типа: полиурия (в том числе в ночное время), жажда, полидипсия, снижение массы тела, сухость во рту, а также .такие неспецифические симптомы, как слабость, утомляемость. Выявляются лабораторные симптомы: гипергликемия, глюкозурия, редко — кетоновые тела в моче в небольших концентрациях. У больных СД 2-го типа наряду с признаками нарушения углеводного обмена нередко отмечают: ожирение или избыточный вес (в 80-90% случаев), АГ, снижение зрения, неврологические нарушения, ИБС. Проявления микро- и макроангиопатии, а также кожный зуд, фурункулёз, грибковые инфекции, боли в ногах, импотенция могут стать причиной первого обращения больного к врачу. Нередко СД 2-го типа впервые выявляют у больных с инфарктом миокарда или инсультом. Иногда первым проявлением СД 2-го типа может оказаться гиперосмолярная кома. Спонтанное развитие диабетического кетоацидоза отмечают редко; обычно он является следствием тяжелого интеркуррентного заболевания.

## Диагностика

В типичных случаях диагностика не вызывает трудностей. Яркая клиническая картина заболевания и повышение уровня глюкозы в плазме крови в любое время суток более 11,1 ммоль/л позволяют безошибочно диагностировать СД 1-го типа. Однако при отсутствии выраженной симптоматики или при обследовании лиц в группе риска необходимы другие подходы. Во всем мире общеприняты критерии диагностики СД, предложенные экспертами ВОЗ в 1999 г. (табл. 1).

Таблица 1.

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
<b>Н О Р М А</b>		
Натощак	< 5,6	< 6,1
и Через 2 часа после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
<b>Сахарный диабет</b>		
Натощак**	≥ 6,1	≥ 7,0

или Через 2 часа после ПГТТ**	≥ 11,1	≥ 11,1
или Случайное определение***	≥ 11,1	≥ 11,1
<b>Нарушенная толерантность к глюкозе</b>		
Натошак (если определяется)	< 6,1	< 7,0
и Через 2 часа после ПГТТ	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
<b>Нарушенная гликемия натощак</b>		
Натошак и	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	< 7,8	< 7,8
<b>Норма у беременных</b>		
Натошак		< 5,1
и Через 1 час после ПГТТ		< 10,0
и Через 2 часа после ПГТТ		< 8,5
<b>Гестационный сахарный диабет</b>		
Натошак		≥ 5,1 и < 7,0
или Через 1 час после ПГТТ		≥ 10,0
или Через 2 часа после ПГТТ		≥ 8,5 и < 11,1

\* Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы.

\*\* Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами. Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.

\*\*\* При наличии классических симптомов гипергликемии.

**Перевод глюкозы крови из ммоль/л в мг/дл:** ммоль/л × 18,02 = мг/дл

**Натошак** – означает уровень глюкозы крови утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов.

**Случайное** – означает уровень глюкозы крови в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

**ПГТТ** – пероральный глюкозотолерантный тест. Проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза.

### **Правила проведения ПГТТ:**

ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г моногидрата глюкозы) на кг массы тела, но не более 75 г (82,5

г). В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0–4°C, или быть взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия).

**ПГТТ не проводится:**

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

**НbA1c как диагностический критерий СД**

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования НbA1c для диагностики СД.

В качестве диагностического критерия СД выбран уровень НbA1c  $\geq 6,5$  % (48 ммоль/моль). Исследование должно быть выполнено с использованием метода определения НbA1c, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Нормальным считается уровень НbA1c до 6,0 % (42 ммоль/моль). Согласно рекомендациям ВОЗ, уровень НbA1c 6,0-6,4% сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови.

Перевод НbA1c из % в ммоль/моль:  $(\text{НbA1c \%} \times 10,93) - 23,5 = \text{НbA1c ммоль/моль}$

Перевод НbA1c из ммоль/моль в % :  $(0,0915 \times \text{НbA1c ммоль/моль}) + 2,15 = \text{НbA1c \%}$

В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например дважды определенный НbA1c или однократное определение НbA1c + однократное определение уровня глюкозы крови. При стремительном развитии СД, например, в некоторых случаях СД 1 типа у детей, уровень НbA1c может не быть значимо повышенным, несмотря на наличие классических симптомов СД.

Таблица 2

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по НbA1c

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ** < 5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии*	< 6,5 %	< 7,0 %	< 7,5 %

Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0 %	< 7,5 %	< 8,0 %
---	---------	---------	---------

\*- основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3 и выше, деменция.

\*\* ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

Таблица 3

Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы\*

HbA1c, %***	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0

\* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

Таблица 4

Целевые уровни показателей липидного обмена

Показатели	Целевые значения, ммоль/л*	
	Мужчины	Женщины
Общий холестерин	< 4,5	
Холестерин ЛНП	< 2,5**	
Для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или ХБП С3а и более	< 1,8**	
Холестерин ЛВП	> 1,0	> 1,3
Триглицериды	< 1,7	

\* Перевод из ммоль/л в мг/дл:

Общий холестерин, холестерин ЛНП, холестерин ЛВП: ммоль/л × 38,6 = мг/дл.

Триглицериды: ммоль/л × 88,5 = мг/дл.

\*\* или снижение холестерина ЛНП на 50% и более от исходного уровня при отсутствии достижения целевого уровня.

Таблица 5

Целевые уровни показателей артериального давления

Возраст	Систолическое АД, мм рт.ст.*	Диастолическое АД, мм рт.ст.*
≤ 70 лет	> 120 и ≤ 140	> 70 и ≤ 85
> 70 лет	> 120 и ≤ 150	> 70 и ≤ 90
Любой при наличии ХБП А3	> 120 и ≤ 130	> 70 и ≤ 85

\* нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии.

#### Обязательные лабораторные исследования:

- определение гликозилированного гемоглобина (Hb) для оценки состояния углеводного обмена в предшествующие 3 мес;
- определение концентрации глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после еды;
- общеклинические анализы крови и мочи;
- содержание кетоновых тел и глюкозы в суточной моче;
- биохимическое исследование, включающее определение уровня билирубина, холестерина, триглицеридов, общего белка, кетоновых тел, АЛТ, АСТ, К, Са, мочевины и креатинина;
- определение микроальбуминурии (при показаниях — пробы Реберга или анализ мочи по Нечипоренко). Микроальбуминурия и протеинурия: при суточной экскреции белка с мочой менее 30 мг/сут диагностируют нормоальбуминурию; от 30 до 300 мг/сут - микроальбуминурию.

В сложных случаях для установления диагноза определяют содержание иммунологических, генетических маркёров СД 1-го типа и уровень С-пептида.

#### Обязательные инструментальные исследования:

- ЭКГ;
- рентгенография органов грудной клетки;
- прямая офтальмоскопия (при расширенных зрачках).

По показаниям проводят консультации других специалистов (кардиолога, гинеколога, уролога, андролога, невропатолога, дерматолога и др.).

#### Требования к формулировке диагноза при сахарном диабете\*

- **Сахарный диабет 1 типа (2 типа) или Сахарный диабет вследствие** (указать причину) или **Гестационный сахарный диабет**
- **Диабетические микроангиопатии:**
  - ретинопатия (указать стадию на правом глазу, на левом глазу);
  - состояние после лазеркоагуляции сетчатки или оперативного лечения (если проводились) от... года
  - нефропатия (указать стадию хронической болезни почек и альбуминурии)
- **Диабетическая нейропатия** (указать форму)
- **Синдром диабетической стопы** (указать форму)
- **Диабетическая нейроостеоартропатия** (указать стадию)

• **Диабетические макроангиопатии:**

- ИБС (указать форму)
- **Цереброваскулярные заболевания** (указать какие)
- **Заболевания артерий нижних конечностей** (указать стадию)

• **Сопутствующие заболевания, в том числе:**

- **Ожирение** (указать степень)
- **Артериальная гипертензия** (указать степень, риск сердечно-сосудистых осложнений)
- **Дислипидемия**
- **Хроническая сердечная недостаточность** (указать функциональный класс)

\* После формулировки диагноза указать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля. Важно! Понятие тяжести СД в формулировке диагноза исключено. Тяжесть СД определяется наличием осложнений, характеристика которых указана в диагнозе.

### **Диабетическая офтальмопатия**

Диабетическая офтальмопатия — патологический процесс невоспалительного характера в глазу, обусловленный нарушением углеводного обмена. Наиболее характерное проявление диабетической офтальмопатии — диабетическая ретинопатия. Помимо этого обнаруживают диабетическую катаракту, заболевания век (хронический блефарит, халазион, ячмени и др.), транзиторное нарушение остроты зрения (при значительных колебаниях гликемии) — все эти проблемы могут существовать у пациентов с СД как отдельно, так и в сочетании с диабетической ретинопатией.

### **Диабетическая катаракта**

Диабетическая катаракта чаще локализуется ближе к задней капсуле хрусталика, нередко бывает двусторонней. Она патогенетически связана с неудовлетворительной компенсацией СД. Диабетическая катаракта характеризуется различной степенью несостоятельности связочно-капсулярного аппарата хрусталика (подвывих различной степени

### **Диабетическая ретинопатия**

Диабетическая ретинопатия — микрососудистое осложнение СД, характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения проницаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов, приводящее к значительному снижению зрения вплоть до его полной потери.

### **Патогенез**

Патогенез развития диабетической ретинопатии сложен и ещё окончательно не ясен. Предполагают, однако, что наряду с нарушением обмена углеводов и других сопряжённых с ним видов обмена, в патогенезе диабетической ретинопатии принимают участие наследственные факторы. Установлено, что одним из основных факторов возникновения диабетической ретинопатии служит нарушение окислительно-восстановительных процессов в сетчатке. Локальные отёки в сетчатке, сужение капилляров и расширение вен приводит к появлению микроаневризм, точечных кровоизлияний и очагов роста новообразованных сосудов. Прогрессируя, процесс распространяется на прилежащее стекловидное тело. Новообразованные сосуды сетчатки — источник кровоизлияний в стекловидное тело, что приводит к его задней отслойке. Полная отслойка стекловидного тела, когда задняя гиалоидная мембрана полностью отходит от заднего полюса глаза и подтягивается вперёд, случается сравнительно редко. Чаще задняя гиалоидная мембрана отслаивается частично, сохраняя связь с диском зрительного нерва. Нарушение проницаемости гематофтальмического барьера приводит к миграции в стекловидное тело сосудистых факторов роста (*VEGF* — *vascular endothelial growth factor*), которые запускают механизм клеточной пролиферации. Особенно активно рост пролиферативной ткани идет по задней гиалоидной мембране. В случаях, когда полная отслойка стекловидного тела не произошла и задняя гиалоидная мембрана по всей поверхности прилежит к сетчатке, пролиферация может развиваться между сетчаткой и задней гиалоидной мембраной, продвигаясь по её поверхности. В этих случаях могут возникать как преретинальные кровоизлияния, так и прорыв крови через заднюю гиалоидную мембрану в стекловидное тело с развитием в нём пролиферативных процессов. Дальнейшее разрастание фиброзной ткани, конденсация и сокращение волокон стекловидного тела ведут к усилению тракций сетчатки и могут быть причиной массивных гемофтальмов, а иногда и отслойки сетчатки. Проллиферативные процессы в переднем отрезке глаза характеризуются ростом новообразованных сосудов в радужной оболочке (рубхоз) и изменением угла передней камеры, что приводит к развитию вторичной (рубхозной) глаукомы.

### **Классификация**

В настоящее время принята классификация диабетической ретинопатии (ДР) (рекомендованная ВОЗ), в соответствии с которой различают непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную стадии.

Таблица 6

Классификация диабетической ретинопатии и характеристика изменений на глазном дне

Стадии ДР	Характеристика изменений на глазном дне
Непролиферативная	Микроаневризмы, мелкие интратетинальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги. Диабетический макулярный отек* (ДМО)

Препролиферативная	Присоединение венозных аномалий (четкообразность, извитость, «петли»), множество мягких и твердых экссудатов, интратетинальные микрососудистые аномалии (ИРМА), крупные ретинальные геморрагии. ДМО.
Пролиферативная	Неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации. ДМО.
Терминальная	Неоваскуляризация угла передней камеры глаза, ведущая к возникновению вторичной рубцовой глаукомы. Образование витреоретинальных шварт с тракционным синдромом, приводящее к отслойке сетчатки. ДМО.

\* ДМО встречается на любой стадии ДР. Он может быть ишемическим, тракционным и без тракционного синдрома

### Диагностика

Диагностика диабетической ретинопатии базируется на основных и специальных офтальмологических методах исследования.

Таблица 7

#### Офтальмологическое обследование пациента

Обязательные методы	Дополнительные методы
1. Определение остроты зрения (визометрия) 2. Измерение внутриглазного давления (тонометрия) 3. Биомикроскопия переднего отрезка глаза 4. Офтальмоскопия при расширенном зрачке	1. Фотографирование глазного дна 2. Флюоресцентная ангиография (ФАГ) глазного дна; 3. УЗИ при помутнении стекловидного тела и хрусталика 4. Электрофизиологические методы исследования функционального состояния зрительного нерва и нейронов сетчатки 5. Осмотр угла передней камеры глаза (гониоскопия) 6. Исследование поля зрения (периметрия) 7. Оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки.

Таблица 8

#### Частота офтальмологического осмотра в зависимости от стадии диабетической ретинопатии

Стадия ДР	Частота осмотра
ДР нет	Не менее 1 раза в год
Непролиферативная ДР	Не менее 2 раз в год
Непролиферативная ДР с макулопатией	По показаниям, но не менее 3 раз в год
Препролиферативная ДР	3-4 раза в год
Пролиферативная ДР	По показаниям, но не менее 3-4 раза в год
Терминальная ДР	По показаниям
Регресс после лазерной коагуляции сетчатки	По показаниям, но не менее 3-4 раз в год

### Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия - комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических

и/или автономных нервных волокон в результате СД.

Согласно данному определению, диабетическим можно считать лишь тот тип повреждения периферической нервной системы, при котором исключены другие причины развития полинейропатии, например, токсическое (алкогольное) поражение, другие заболевания эндокринной системы (гипотиреоз).

Таблица 9

#### Классификация диабетической нейропатии

Симметричная нейропатия	Асимметричная нейропатия
- Дистальная сенсорная и сенсомоторная нейропатия - Диабетическая нейропатия длинных нервных волокон* - Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия	- Мононейропатия - Множественная мононейропатия - Радикулопатия - Поясничная плексопатия или радикулоплексопатия - Хроническая демиелинизирующая полирадикулонейропатия

#### Стадии

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

#### Группы риска

- Больные СД 1 типа с декомпенсацией углеводного обмена спустя 3 года от дебюта заболевания
- Больные СД 2 типа с момента диагностики заболевания.

#### Этиология и патогенез

Патогенез диабетической нейропатии до конца не ясен. Основной патогенетический фактор диабетической нейропатии — хроническая гипергликемия, приводящая, в конечном итоге, к изменению структуры и функции нервных клеток. Вероятно, наиболее важную роль играют микроангиопатия (изменения *vasa nervorum* с нарушением кровоснабжения нервных волокон) и метаболические нарушения, к которым относят:

- активизацию полиолового шунта (нарушение обмена фруктозы) — альтернативный путь метаболизма глюкозы, в результате чего она превращается в сорбит под действием альдозоредуктазы, затем во фруктозу; накопление сорбита и фруктозы ведёт к повышению осмолярности межклеточного пространства и отёку нервной ткани;
- снижение синтеза компонентов мембран нервных клеток, приводящее к нарушению проведения нервного импульса;
- неферментативное и ферментативное гликозилирование структурных белков нервного волокна (миелина и тубулина), приводящее к демиелинизации и нарушению проведения нервного импульса; гликозилирование белков базальной мембраны капилляров вызывает её утолщение и расстройство обменных процессов в нервных волокнах;

- усиление окислительного стресса и угнетение антиоксидантной системы с последующим накоплением свободных радикалов (прямое цитотоксическое действие);
- аутоиммунные процессы (по некоторым данным, антитела к инсулину перекрёстно связывают фактор роста нервов, что ведёт к атрофии нервных волокон).

## **Клиническая картина**

### **Субклиническая стадия диабетической нейропатии.**

Клинические признаки отсутствуют. Нейропатию обнаруживают только с помощью специальных методов исследования. При этом возможно изменение результатов:

- электродиагностических тестов: уменьшение проводимости нервного импульса в чувствительных и двигательных периферических нервах, снижение амплитуды индуцированных нервно-мышечных потенциалов;
- тестов на чувствительность: вибрационную, тактильную, температурную;
- функциональных тестов, характеризующих деятельность вегетативной нервной системы: нарушение функции синусного узла и ритма сердца, нарушение зрачкового рефлекса.

### **Клиническая стадия диабетической нейропатии.**

Диффузная нейропатия.

- Для дистальной симметричной нейропатии характерны:
  - боли (обычно умеренные, тупые и тянущие, преимущественно в стопах и голени, усиливающиеся в покое, особенно в вечернее и ночное время суток и уменьшающиеся при физической нагрузке);
  - онемение, парестезии (в том числе ощущения «ползания мурашек», «поверхностного покалывания»), дизестзии (извращение чувствительности), аллодинии (неприятные или болевые ощущения от любого прикосновения одежды, постельных принадлежностей), гиперестезии, чувство жжения (чаще в подошвах);
  - нарушения чувствительности (вибрационной — самые ранние проявления; тактильной, болевой, температурной, мышечно-суставного чувства или проприоцепции в суставах дистальных фаланг больших пальцев обеих стоп);
  - арефлексия (обычно выпадение ахиллова рефлекса с обеих сторон);
  - нарушения мышечно-суставного чувства в дистальных межфаланговых суставах больших пальцев ног;
  - позднее возможны двигательные нарушения.

Симптомы автономной диабетической нейропатии определяются локализацией поражения.

- Для автономной диабетической нейропатии сердечно-сосудистой системы характерно:
  - безболевая ишемия и инфаркт миокарда (обнаруживают только с помощью ЭКГ);

- сниженная вариабельность сердечного ритма, в том числе отсутствие адекватного прироста ЧСС при нагрузке, отсутствие изменений ЧСС при глубоком дыхании, опыте Вальсальвы, ортостатической пробе);

- тахикардия в покое (поражение блуждающего нерва);

- ортостатическая гипотензия (поражение симпатической иннервации).

• Для автономной диабетической нейропатии ЖКТ характерно:

- дисфагия (нарушение моторики пищевода);

- чувство переполнения желудка, иногда тошнота, возможна постпрандиальная гипогликемия (вследствие нарушения эвакуации из желудка);

- ночная и постпрандиальная диарея, сменяющаяся запорами (в результате поражения иннервации кишечника);

- недержание стула (дисфункция сфинктера прямой кишки).

• При автономной диабетической нейропатии мочеполовой системы отмечают:

- нарушение опорожнения мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и атонию мочевого пузыря, сопровождающиеся повышенным риском развития мочевых инфекций;

- эректильную дисфункцию;

- ретроградную эякуляцию.

• При автономной диабетической нейропатии других органов и систем возможны:

- нарушение зрачкового рефлекса;

- нарушение адаптации к темноте;

- нарушение потоотделения (повышенное потоотделение при еде, снижение потоотделения дистальных отделов конечностей);

- отсутствие симптомов гипогликемии.

Фокальные нейропатии.

Клинические проявления этих редких видов нейропатии определяются локализацией поражения.

Фокальные нейропатии ишемической этиологии.

• Для *диабетической амиотрофии* (проксимальной нейропатии) характерно:

- внезапное начало, чаще у мужчин пожилого возраста;

- нередко анорексия и депрессия;

- слабость и атрофия мышц бедра;

- боли в области спины и бёдер;
- трудность при подъёме из положения сидя;
- обычно асимметричный характер поражения или начало с одной стороны с последующим вовлечением другой конечности;
- улучшение состояния при нормализации гликемии.

- *Диабетическая радикулоплексопатия:*

- чаще развивается при СД 2-го типа;
- характерна односторонняя прогрессирующая боль в области грудной клетки;
- возможны нарушения чувствительности в области иннервации поражённого нерва;
- характерно спонтанное выздоровление.

- *Мононейропатии* развиваются обычно у лиц старше 40-45 лет. Характерные признаки мононейропатии включают:

- острое или подострое начало;
- асимметричность процесса;
- поражение черепно-мозговых нервов (отводящего и глазодвигательного, дистальных отделов лицевого) с развитием соответствующих симптомов (чаще двоения в глазах, парезов);
- иногда боль в области глаза, головные боли;
- спонтанное выздоровление.

Туннельные нейропатии. Связаны, в первую очередь, не с нарушением кровоснабжения или метаболизма нервов, а с их сдавлением в анатомически образованных «туннелях». Возможны туннельные синдромы со сдавлением срединного, локтевого, лучевого, бедренного, латерального кожного нерва бедра, малоберцового, а также медиального и латерального подошвенных нервов. Наиболее часто при СД обнаруживают синдром запястного канала (сдавление срединного нерва).

Для туннельных синдромов характерны:

- медленное начало;
- постепенное прогрессирование и отсутствие спонтанного выздоровления (в отличие от типичных мононейропатии);
- клинические симптомы синдрома запястного канала включают парестезию большого, указательного и среднего пальцев; по мере прогрессирования заболевания обнаруживают снижение болевой чувствительности в этих пальцах, атрофию короткой мышцы, отводящей большой палец.

### **Диагностика**

Диагноз диабетической нейропатии ставят на основании соответствующих жалоб, наличия в анамнезе СД 1-го или 2-го типа, данных стандартизированного клинического

обследования и инструментальных методов исследования, включающих количественные сенсорные, электрофизиологические (электромиография) и автономные функциональные тесты.

### **Жалобы и стандартизированное клиническое обследование**

Для количественной оценки интенсивности болевых ощущений используют специальные шкалы: общую шкалу симптомов — TSS (*total symptom score*), визуальную аналоговую шкалу — VAS (*visual analog score*), шкалу Мак-Гилла, Гамбургский опросник по болевому симптому — HPAL (*hamburg pain adjective list*).

### **Инструментальные методы исследования**

Большое значение инструментальных методов исследования нарушений чувствительности заключается в том, что они позволяют диагностировать диабетическую нейропатию ещё до появления клинических признаков. Недостатком всех перечисленных ниже исследований служит их неспецифичность: указанные нарушения возможны при нейропатиях, не связанных с СД.

- Оценку **вибрационной чувствительности** проводят градуированным камертоном (*Riedel-Seifert* с частотой колебаний 128 Гц) на кончиках больших пальцев обеих стоп троекратно с вычислением среднего значения (в норме: >6 условных единиц из 8).

- Для оценки **тактильной чувствительности** используют монофиламент *Semmes-Weinstein* с силой воздействия 1, 2, 5, 10 г. В течение 1,5 с монофиламентом прикасаются перпендикулярно к поверхности кожи с давлением, достаточным для того, чтобы монофиламент изогнулся. Отсутствие ощущения прикосновения у больного свидетельствует о нарушении тактильной чувствительности.

- Оценка **болевого чувствительности**: наносят лёгкие уколы притуплённой иглой. Пробу считают положительной при наличии у пациента болевых ощущений.

- Оценку **температурной чувствительности** проводят с помощью прибора *Tip-Therm*. Металлическим и пластмассовым концами прибора попеременно прикасаются к коже больного. Пробу считают положительной, если больной чувствует разницу в температуре поверхностей прибора.

- **Электромиография.** Этот метод позволяет оценить состояние двигательных и чувствительных нервов верхних и нижних конечностей. При стимуляционной нейромиографии исследуют такие показатели, как амплитуда М-ответа, скорость распространения возбуждения, резидуальная латентность, позволяющие оценить выраженность нейропатии. Электромиография позволяет диагностировать диабетическую нейропатию на ранней стадии.

- **Функциональные тесты автономной нервной системы.** Для диагностики автономной диабетической нейропатии чаще всего используют сердечно-сосудистые тесты, в частности:

- количественное определение вариабельности сердечного ритма при глубоком дыхании (в норме разница между ЧСС на вдохе и на выдохе  $>10$  в минуту);

- ортостатическая проба (измерение АД в положении лёжа и после вставания). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего ему измеряют АД. Затем пациент встает, и АД ему измеряют на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й минутах. Падение систолического давления  $>30$  мм рт.ст. считают патологическим, это свидетельствует о вегетативной кардиальной нейропатии с нарушением симпатической иннервации;

- измерение АД при изотонической мышечной нагрузке. После определения исходного АД пациента просят в течение 5 мин сжимать ручной динамометр до У<sub>3</sub> максимальной силы руки. Если при этом увеличение диастолического давления  $<10$  мм рт.ст., это говорит о вегетативной нейропатии с поражением симпатической иннервации;

- ЭКГ при опыте Вальсальвы. В норме при повышении внутрилёгочного давления (натуживании) ЧСС увеличивается. При нарушении парасимпатической регуляции ЧСС этот феномен исчезает. На ЭКГ определяют наименьший и наибольший интервалы *R-R*. Отношение величины максимального *R-R* к минимальному  $<1,20$  свидетельствует об автономной нейропатии.

Дополнительными методами диагностики автономной диабетической нейропатии служат суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и суточное мониторирование АД, рентгеноскопия желудка с контрастированием и без него, УЗИ органов брюшной полости, внутривенная урография, цистоскопия и др.

### **Диабетическая нефропатия**

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

### **Эпидемиология**

Диабетическая нефропатия — самая распространённая причина развития ХПН США и странах Европы. В настоящее время диабетической нефропатией страдают треть пациентов, нуждающихся в гемодиализе, — это следствие стремительного роста заболеваемости СД 2-го типа и увеличения продолжительности жизни больных СД. Распространённость диабетической нефропатии зависит в первую очередь от длительности заболевания. Это особенно характерно для больных СД 1-го типа, у которых, как правило, известна точная дата дебюта. В первые 3-5 лет диабетическая нефропатия у них развивается редко, а через 20 лет — почти у 30%. пик

развития диабетической нефропатии приходится на сроки от 15 до 20 лет с момента постановки диагноза СД. Для больных СД 1-го типа весьма важен возраст начала заболевания. Максимальная частота диабетической нефропатии — у лиц с дебютом в возрасте 11-20 лет. Это связано с патологическим воздействием на почки возрастной гормональной перестройки организма. Распространённость диабетической нефропатии при СД 2-го типа менее изучена, прежде всего, из-за неопределённости времени начала заболевания. СД 2-го типа развивается обычно у лиц старше 40 лет, когда специфическое поражение почек накладывается на исходно имеющиеся почечные заболевания, а также на структурные и функциональные возрастные изменения почек. В связи с этим при постановке диагноза СД 2-го типа у 17-30% пациентов обнаруживают микроальбуминурию, у 7-10% - протеинурию, у 1% — ХПН. Сложность выделения истинной диабетической нефропатии из комплекса инволютивных почечных изменений не позволяет объективно оценить особенности течения специфического патологического процесса в почках, установить частоту развития и структуру почечной недостаточности у этих больных.

### Профилактика

Развитие диабетической нефропатии возможно предотвратить только путём полной компенсации СД, начиная с дебюта заболевания. Критерий полной компенсации — концентрация гликозилированного гемоглобина, которая не должна превышать 7%.

### Классификация

Классификация диабетической нефропатии, большим достижением которой стало выделение доклинических обратимых стадий, была разработана в 1983 г. *C.E. Mogensen*. В связи с этим в 2001 г. в России была принята формулировка диагноза диабетической нефропатии.

- Диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии.
- Диабетическая нефропатия. стадия протеинурии с сохранной азотовыделительной функцией почек.
- Диабетическая нефропатия. стадия ХПН.

В настоящее время используется следующая классификация.

Таблица 10

Стадии хронической болезни почек (ХБП) у больных сахарным диабетом

СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Определение	Стадия
> 90	Высокая и оптимальная	C1
60 – 89	Незначительно сниженная	C2
45 – 59	Умеренно сниженная	C3a

30 – 44	Существенно сниженная	C36
15 – 29	Резко сниженная	C4
< 15	Терминальная почечная недостаточность	C5

Таблица 11

Классификация ХБП по уровню альбуминурии

Категория	А/Кр мочи		СЭА (мг/24 часа)	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3 – 30	30 – 300	30 – 300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена*

Примечание: СЭА – скорость экскреции альбумина, А/Кр – отношение альбумин/креатинин, \*включая нефротический синдром (экскреция альбумина >2200 мг/24 час [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль])

В настоящее время во всем мире принято диагностировать диабетическую нефропатию на стадии микроальбуминурии. Стадия микроальбуминурии — единственная обратимая стадия диабетической нефропатии при своевременно назначенной терапии. В противном случае у 80% больных СД 1-го типа и у 40% больных СД 2-го типа с микроальбуминурии развивается выраженная диабетическая нефропатия. Стадия микроальбуминурии характеризуется высокой скоростью клубочковой фильтрации, нормальным или немного повышенным АД, отсутствием белка в общеклинических рутинных анализах мочи, но появлением микроальбуминурии, т.е. экскреции с мочой альбумина в количестве 30-300 мг/сут или 20-200 мкг/мин, определяемого специальными методами исследования.

Появление протеинурии свидетельствует о склерозировании около 50% клубочков почек и необратимости этого процесса. С этой стадии диабетической нефропатии скорость клубочковой фильтрации неуклонно снижается (на 1 мл/мин в месяц), эффективной остаётся только симптоматическая терапия. Протеинурическая стадия диабетической нефропатии характеризуется быстрым ростом АД, возрастанием тяжести других микро- и макрососудистых осложнений диабета, быстрым развитием сердечно-сосудистой патологии.

Стойкая протеинурия в течение 5-7 лет приводит к развитию уремии у 80% больных СД 1-го типа (при отсутствии необходимого лечения). У больных СД 2-го типа протеинурическая стадия диабетической нефропатии менее агрессивна, и ХПН диагностируют значительно реже. Однако численное преобладание этих пациентов приводит к тому, что в лечении гемодиализом нуждается равное количество больных диабетом 1-го и 2-го типа. Неуклонное снижение фильтрационной функции почек ведёт к увеличению концентрации в крови токсических азотистых шлаков. Эта стадия характеризуется быстрым ростом АД, выраженной задержкой

жидкости, развитием отёчного синдрома, резким прогрессированием других осложнений диабета, присоединением специфических симптомов ХПН (уремической интоксикации азотистыми шлаками, почечной анемии, почечной остеодистрофии).

### **Этиология**

Пусковым фактором, вызывающим диабетическую нефропатию, считают гипергликемию. Подтверждением тому служат следующие наблюдения:

- обнаружение диабетического гломерулосклероза при других типах СД (гемохроматозе, стероидном диабете), когда наследственная предрасположенность или аутоиммунная агрессия против  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и почечных структур исключена;
- развитие диабетического гломерулосклероза в почках, трансплантированных от здоровых доноров больным СД;
- обратное развитие структурных изменений клубочков, полученное в эксперименте при пересадке диабетической почки здоровому животному.

### **Патогенез**

Диабетическая нефропатия — результат воздействия метаболических и гемодинамических факторов на почечную микроциркуляцию, модулируемый генетическими факторами.

• Гипергликемия — основной инициирующий метаболический фактор развития диабетической нефропатии, реализующийся через следующие механизмы:

- ◆ неферментативное гликозилирование белков почечных мембран, нарушающее их структуру и функцию;
- ◆ прямое глюкотоксическое воздействие, связанное с активацией фермента протеинкиназы C, которая регулирует сосудистую проницаемость, контрактильность, процессы пролиферации клеток, активность тканевых факторов роста;
- ◆ активация образования свободных радикалов, обладающих цитотоксическим действием;
- ◆ нарушенный синтез важнейшего структурного гликозаминогликана мембраны клубочка почки — гепарансульфата. Снижение содержания гепарансульфата приводит к потере базальной мембраной важнейшей функции — зарядоселективности, что сопровождается появлением микроальбуминурии, а в дальнейшем, при прогрессировании процесса, и протеинурии.

• Гиперлипидемия — другой мощный нефротоксический фактор. Согласно современным представлениям, процесс развития нефросклероза в условиях гиперлипидемии

аналогичен механизму формирования атеросклероза сосудов (структурное сходство мезангиальных клеток и гладкомышечных клеток артерий, богатый рецепторный аппарат ЛПНП, окисленных ЛПНП в том и другом случае).

• Внутриклубочковая гипертензия — ведущий гемодинамический фактор развития и прогрессирования диабетической нефропатии, проявлением которой на её ранних стадиях служит гиперфильтрация: скорость клубочковой фильтрации более 140-150 мл/(мин x 1,73) x м<sup>2</sup>. Дисбаланс в регуляции тонуса приносящей и выносящей артериол клубочков при СД обуславливает внутриклубочковую гипертензию и последующее повышение проницаемости базальных мембран капилляров клубочков. Причина этого дисбаланса — высокая активность почечной ренин-ангиотензиновой системы с ключевой ролью ангиотензина II.

• АГ у больных СД 1-го типа развивается вторично вследствие диабетического поражения почек. У больных СД 2-го типа эссенциальная АГ в 80% случаев предшествует развитию диабета. Однако и в том, и в другом случае она становится наиболее мощным фактором прогрессирования почечной патологии, превосходя по силе своей значимости метаболические факторы. Патофизиологические особенности течения СД — нарушение циркадного ритма АД с ослаблением его физиологического снижения в ночные часы и ортостатическая гипотония.

Диабетическая нефропатия развивается у 40-45% больных СД 1-го и 2-го типа, поэтому вполне обоснован поиск генетических факторов, определяющих степень восприимчивости органа-мишени к воздействию метаболических и гемодинамических факторов. Этот поиск ведут в направлении определения генетических дефектов, обуславливающих структурные особенности почек в целом, а также изучения генов, кодирующих активность различных ферментов, рецепторов, структурных белков, участвующих в развитии диабетической нефропатии.

### **Клиническая картина**

• Симптомы диабетической нефропатии у большинства больных СД 1-го типа на стадии микроальбуминурии отсутствуют, редко отмечают эпизоды повышения АД. У больных СД 2-го типа стадия микроальбуминурии не имеет специфических клинических симптомов. При осмотре иногда можно обнаружить пастозность голеней и стоп.

• На стадии протеинурии с сохранной азотвыделительной функцией — отёки стоп, голеней, иногда бёдер, лица, нарастание и постоянно высокое АД у 80-90% больных.

• На стадии ХПН — слабость, сонливость, быстрая утомляемость, задержка жидкости, выраженные стойкие отёки, стабильно повышенное АД, тошнота, иногда рвота без облегчения состояния.

## Диагностика

Диагностика включает исследование протеинурии в общеклиническом анализе мочи и в моче, собранной за сутки. При отсутствии протеинурии необходимо исследовать микроальбуминурию. Повторный тест на наличие микроальбуминурии проводят три раза в течение 2-3 мес. Диагноз подтверждается в случае двух положительных результатов. Кроме того, исследуют осадок мочи (эритроциты, лейкоциты), креатинин и мочевины в сыворотке крови, а также скорость клубочковой фильтрации.

Наиболее ранним методом диагностики диабетической нефропатии признано определение микроальбуминурии, т.е. высокоселективной экскреции белка с мочой в количестве от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин в ночной порции мочи.

Микроальбуминурию диагностируют также и по соотношению альбумин/креатинин в утренней моче, что исключает погрешности суточного сбора мочи (См. приложение 9)

Важно рассматривать микроальбуминурию как предвестник развития не только развёрнутой диабетической нефропатии, но и сердечно-сосудистых заболеваний. С этой точки зрения микроальбуминурия — показание для скрининга возможной сердечно-сосудистой патологии и показание к проведению агрессивной терапии, направленной на редукцию факторов риска этой патологии (расширение физической активности, отказ от курения, применение антигипертензивных и гиполипидемических средств). Американская диабетическая ассоциация и Европейская группа по изучению СД рекомендуют исследование микроальбуминурии в перечне обязательных методов обследования больных СД 1-го и 2-го типа.

Для качественного определения микроальбуминурии используют тест-полоски, чувствительность которых достигает 95%, а специфичность — 93%. Позитивный тест должен быть подтверждён более точными методами (иммунохимическими, с использованием прибора ДСА-2000+).

Учитывая ежедневные колебания экскреции альбумина, для подтверждения истинной микроальбуминурии необходимо располагать по меньшей мере двумя положительными результатами из трёх в течение 3-6 мес.

Кроме того, следует помнить о сопутствующих заболеваниях и состояниях, которые могут обусловить ложноположительные результаты исследования микроальбуминурии:

декомпенсация углеводного обмена;

высокобелковая диета;

тяжёлые физические нагрузки;

инфекция мочевых путей;

сердечная недостаточность;

лихорадка;

## Методы диагностики диабетической нефропатии

Обязательные методы исследования	Дополнительные методы исследования
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Измерение отношения альбумин/креатинин (Альб/Кр) в утренней порции мочи</li> <li>• Протеинурия в общем клиническом анализе мочи и в моче, собранной за сутки</li> <li>• Осадок мочи</li> <li>• Креатинин, мочевины, калий сыворотки</li> <li>• Расчет СКФ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дуплексное ультразвуковое исследование почек и почечных сосудов</li> <li>• Ангиография почечных сосудов для диагностики стенозирующего процесса, эмболии сосудов и др.</li> </ul>

Диагноз диабетической нефропатии в соответствии с классификацией ХБП

- ДН, ХБП С1 (2, 3 или 4) А2
- ДН, ХБП С1 (2, 3 или 4) А3
- ДН, ХБП С5 (лечение заместительной почечной терапией)
- ДН, ХБП С3 или С4 (при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> даже при отсутствии признаков поражения почек) независимо от уровня альбуминурии

**Методы расчета СКФ - Формула Кокрофта-Голта:**

Для мужчин – СКФ = (((140-возраст (лет))х масса тела (кг))/креатинин плазмы (мкмоль/л))х1,23  
 Для женщин – СКФ = (((140-возраст (лет))х масса тела (кг))/креатинин плазмы (мкмоль/л))х1,05

При беременности, ожирении и дефиците массы тела (ИМТ >40 и <15 кг/м<sup>2</sup>), вегетарианстве, миодистрофии пара- и квадриплегии, ампутации конечностей, трансплантации почки определение СКФ проводится клиренсовыми методами.

Таблица 13

**Скрининг ДН**  
(показан ежегодный скрининг ДН с определением МАУ и СКФ)

Категории больных	Начало скрининга
Больные СД 1 типа, заболевшие в раннем детском и постпубертатном возрасте	Через 5 лет от дебюта СД, далее – ежегодно
Больные СД 1 типа, заболевшие в пубертатном возрасте	Сразу при постановке диагноза, далее – ежегодно
Больные СД 2 типа	Сразу при постановке диагноза, далее – ежегодно
Беременные на фоне СД или больные гестационным СД	1 раз в триместр

**Дифференциальная диагностика**

При появлении протеинурии у больного СД с длительным анамнезом заболевания (более 10 лет), с выраженной диабетической ретинопатией и другими признаками микро- и макрососудистых осложнений диагноз диабетической нефропатии не вызывает

сомнений. Заподозрить какое-либо альтернативное заболевание почек у больного СД можно в тех случаях, когда течение этого заболевания отличается от типичного течения диабетической нефропатии (См. приложение 4).

### **Диабетические макроангиопатии**

СД является одним из основных факторов, влияющих на раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза артерий. Атеросклеротическое поражение крупных и средних артерий при СД принято называть макроангиопатиями.

К основным диабетическим макроангиопатиям относятся:

1. ишемическая болезнь сердца (ИБС),
2. цереброваскулярные заболевания,
3. заболевания артерий нижних конечностей

Перечисленные заболевания не являются непосредственно осложнениями СД, однако СД приводит к раннему развитию, увеличивает тяжесть, ухудшает течение, видоизменяет клинические проявления этих заболеваний.

### **Заболевания артерий нижних конечностей**

Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей – заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК), возникшее при СД.

Клиническая характеристика ЗАНК у пациентов с СД:

- Раннее начало и быстрое прогрессирование атеросклеротических изменений;
- Высокая распространенность сопутствующей ИБС и цереброваскулярных заболеваний;
- Высокая распространенность у пациентов с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>;
- Малосимптомное течение ЗАНК, вследствие сопутствующей диабетической полинейропатии, характеризуется стертым, атипичным или отсутствующим болевым синдромом/перемежающейся хромоты;
- Трофические нарушения мягких тканей нижних конечностей могут развиваться на любой стадии течения ЗАНК;
- Высокая постампутационная смертность;

Классификации ишемии нижних конечностей Фонтейна-Покровского и Рутерфорда, рекомендуемые для определения клинической стадии ЗАНК у больных с атеросклерозом, не отражают степень тяжести хронической артериальной недостаточности у лиц с СД, так как не учитывают их малоподвижный образ жизни и сопутствующую диабетическую нейропатию.

### **Особенности поражения артерий нижних конечностей у пациентов с СД:**

- мультисегментарный, симметричный и диффузный характер изменений;
- преобладает дистальный тип атеросклеротического поражения с вовлечением берцовых артерий и артерий стопы;
- типичной особенностью диабетической макроангиопатии является медиакальциноз (склероз Менкеберга) подколенной и берцовых артерий, являющийся следствием автономной нейропатии;
- преобладание протяженных артериальных окклюзий над стенозами;
- неудовлетворительный коллатеральный кровоток на стопе вследствие подавленного ангиогенеза (и процесса новообразования коллатеральных сосудов)

### **Диагностика**

Для пациентов с ЗАНК характерно несвоевременное обращение за медицинской помощью, нередко на стадии трофических изменений мягких тканей стопы, обусловленное сопутствующей диабетической полинейропатией. Поэтому всем пациентам с подозрением на ЗАНК показано объективное обследование и инструментальная оценка периферического кровотока.

**Физикальный осмотр.** Ежегодный осмотр пациентов с СД и факторами риска ЗАНК с оценкой симптомов/признаков ЗАНК, пальпацией периферических артерий

### **Неинвазивные гемодинамические тесты**

- Ультразвуковая доплерография и доплерометрия с подсчетом ЛПИ (соотношение систолического АД в артериях стопы и систолического АД в плечевой артерии). Снижение ЛПИ ниже порогового значения 0,9 означает наличие ЗАНК
- Измерение пальцевого систолического давления и пальце-плечевого индекса (ППИ). Снижение ППИ ниже порогового значения 0,75 означает наличие ЗАНК
- Значения ЛПИ в пределах 0,0-1,3, ППИ<0,75 и трехфазная форма доплеровской кривой исключают ЗАНК у пациентов с СД

### **Методы визуализации**

Главная задача визуализации – выявление поражения артериального русла с целью последующего восстановления кровотока с применением эндоваскулярного и/или открытого хирургического лечения. Особое внимание следует уделять оценке окклюзирующих поражений в артериях голени и стопы, поскольку именно эти сегменты подвержены наиболее выраженным морфологическим изменениям у пациентов с СД.

#### **1. Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (УЗДС).**

Показания: Все пациенты с СД из группы риска ЗАНК (все пациенты с СД 2 типа и СД1 типа с длительностью заболевания более 20 лет)

Преимущества:

- Оценка характера внутрисосудистых образований и функциональных параметров артериального кровотока;

- Высокая чувствительность и специфичность УЗДС позволяет проведение реваскуляризации артерий нижних конечностей у большинства пациентов с СД без дополнительного применения других методов визуализации;

- Доступность и низкая стоимость;
- Неинвазивность и безопасность;
- Возможность многократного применения.

Недостатки:

- Зависимость от оператора;
- Большая длительность исследования;
- Невозможность одновременной визуализации всего артериального русла;
- Наличие труднодоступных для визуализации артериальных сегментов.

**Учитывая мультифокальный характер атеросклеротического поражения всем пациентам с ЗАНК показано проведение УЗДС брахиоцефальных артерий.**

## **2. Магнитнорезонансная ангиография (МРА)**

Показания: Пациенты с ЗАНК перед проведением реваскуляризации

Преимущества:

- Возможность быстрого получения оптимального изображения артериального русла от аорты до стопы;

- Кальциноз артериальной стенки не влияет на число артефактов МР-изображения.
- Низкий риск нефротоксичности и отсутствие лучевой нагрузки.

Ограничения:

- Эффект наложения вен может ухудшать качество изображения артерий голеней;
- Сильное магнитное поле исключает применение МРА у больных с водителями ритма, нейростимуляторами, внутримозговыми шунтами, кохлеарными имплантатами и т.д., а также у больных с клаустрофобией.

- Возможна полная или частичная потеря сигнала от стентов вследствие эффекта экранирования;

- Риск системного нефрогенного фиброза (редко);
- Высокая стоимость исследования и невозможность многократного применения.

### **3. Мультиспиральная компьютерная ангиография**

Показания: Пациенты с ЗАНК перед проведением реваскуляризации.

Преимущества:

- Возможность быстрого получения оптимального изображения артериального русла от аорты до стопы;

- Оценка характера внутрисосудистых образований.

Ограничения:

- Неудовлетворительное изображение кальцинированных артерий голени;

- Риск контраст-индуцированной нефропатии и лучевая нагрузка;

- Высокая стоимость оборудования и невозможность многократного применения.

### **4. Рентгенконтрастная ангиография (РКАГ)**

Показания: Пациенты с ЗАНК перед реваскуляризацией при неэффективности или невозможности применения неинвазивных методов визуализации.

Преимущества:

- Возможность быстрого получения оптимального изображения артериального русла от аорты до стопы;

Ограничения:

- Инвазивность

- Риск контраст-индуцированной нефропатии и лучевая нагрузка;

- Риск послеоперационных осложнений и летальности у больных с ССЗ

- Невозможность оценки сосудистой стенки и функциональных параметров кровотока

- Неудовлетворительное контрастирование артерий дистальнее места окклюзии

- Невозможность многократного применения.

**Предпочтительно применение диагностической РКАГ в качестве первого этапа эндоваскулярного вмешательства.**

## **Методы оценки микроциркуляции**

### **1. Транскутанная оксиметрия**

Показания: Оценка тяжести ишемии конечности у пациентов с клиническими симптомами ЗАНК, прогноза заживления язв, эффективности консервативного лечения и исходов реваскуляризации, определение уровня ампутации конечности

Преимущества:

- Неинвазивность

- Отсутствие влияние кальциноза и окклюзий артерий нижних конечностей на результаты исследования

Ограничения:

- Отек мягких тканей и тяжелая инфекция на стопе
- Сердечно-легочная недостаточность, анемия

**2. Измерение перфузионного давления кожи** - кровяного давления, необходимого для восстановления капиллярного кровотока после индуцированной окклюзии.

Показания: Оценка тяжести ишемии конечности у пациентов с клиническими симптомами ЗАНК

Преимущества:

- Простой, воспроизводимый, не требует много времени
- Применим у пациентов после ампутации пальцев
- Не зависит от кальциноза артерий нижних конечностей и в меньшей степени, чем другие тесты зависит от отека мягких тканей

Ограничения:

- Тяжелая инфекция на стопе

**3. Флуоресцентная ангиография (ФАГ) с индоцианином зеленым.**

Показания: оценка перфузии мягких тканей стопы у пациентов с клиническими симптомами ЗАНК.

Преимущества:

- Возможность оценки перфузии мягких тканей стопы на большой площади;
- Определение жизнеспособности тканей стопы в ходе хирургического лечения и в исходе реваскуляризации конечности;
- Отсутствие влияние кальциноза и окклюзий артерий на результаты исследования

Ограничения:

- аллергическая реакция на йод;
- наличие инфекционного процесса в тканях стопы.

### **Синдром диабетической стопы**

**Синдром диабетической стопы (СДС)** - объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу или развитие язвенно-некротических процессов и гангрены стопы.

#### **Группы риска СДС**

1. Пациенты с дистальной полинейропатией на стадии клинических проявлений
2. Лица с заболеваниями периферических артерий любого генеза

3. Больные с деформациями стоп любого генеза
4. Слепые и слабовидящие
5. Больные с диабетической нефропатией и ХБП $\geq$ С3
6. Одинокие и пожилые пациенты
7. Злоупотребляющие алкоголем
8. Курильщики

### **Классификация**

1. Нейропатическая форма СДС
  - трофическая язва стопы
  - диабетическая нейроостеоартропатия (стопа Шарко)
2. Ишемическая форма СДС
3. Нейроишемическая форма СДС

Таблица 14

Классификация раневых дефектов при синдроме диабетической стопы (по Вагнеру)

Степень	Проявления
0	Раневой дефект отсутствует, но есть сухость кожи, клювовидная деформация пальцев, выступание головок метатарзальных костей, другие костные и суставные аномалии
1	Поверхностный язвенный дефект без признаков инфицирования
2	Глубокая язва, обычно инфицированная, но без вовлечения костной ткани
3	Глубокая язва с вовлечением в процесс костной ткани, наличием остеомиелита
4	Ограниченная гангрена (пальца или стопы)
5	Гангрена всей стопы

### **Этиология и патогенез**

Среди основополагающих механизмов развития синдрома диабетической стопы наиболее важные — дистальная сенсомоторная и автономная невропатия. Снижение чувствительности вследствие сенсорной невропатии, деформация стопы, обусловленная моторной невропатией, сухость кожи и нарушение кровообращения в системе артериовенозных шунтов — основные общеизвестные составляющие данной патологии. Важно отметить, что эти нарушения непосредственно не вызывают нарушение целостности кожного покрова. Как правило, образование язвенного дефекта происходит под воздействием внешних повреждающих факторов, среди которых наиболее часто встречается избыточное давление на определённые участки стопы. Повреждение может возникнуть быстро, когда пациент не чувствует внешнего повреждающего воздействия, например, механическая травма

острым предметом или термический ожог. Однако чаще всего имеет место перманентное воздействие избыточного давления на отдельные участки стопы с образованием зон гиперкератоза, приводящего к аутолизу мягких тканей и последующему развитию язвенного дефекта. В одном из исследований было показано, что наличие гиперкератоза ассоциировано с 77-кратным увеличением риска образования язвенного дефекта.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей у больных СД имеет ряд отличительных черт, поскольку в большинстве случаев ему сопутствует дистальная полинейропатия. Особенности касаются как локализации процесса, так и клинической картины заболевания, включая болевую симптоматику, и его прогноза. У пациентов с тяжёлой сенсорной невропатией значительно менее выражен болевой синдром: даже на фоне критической ишемии лишь половина обследованных предъявляет жалобы на боли в покое. Работами последних лет показано, что у лиц с диабетом по сравнению с больными хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей без нарушения углеводного обмена имеет место дистальный тип поражения, худший прогноз в отношении вероятности ампутации конечности и повышенной летальности. Важно отметить, что и в этом случае непосредственной причиной дистальных некрозов конечностей чаще всего выступает внешнее повреждение (например, сдавление обувью). Пациенты с нарушенным кровотоком и сопутствующей сенсорной невропатией более восприимчивы в отношении воздействия избыточного давления на стопу. В ряде случаев на фоне облитерирующего атеросклероза (без критической ишемии) и сопутствующей тяжёлой дистальной полинейропатии образуются язвенные дефекты. Причисление этих пациентов к группе с тяжёлой ишемией (IV степени по классификации Фонтейна-Покровского) ошибочно, поскольку состояние магистрального кровотока в данном случае достаточно для применения консервативных методов лечения. При истинной критической ишемии, подтвержденной данными транскутанной оксиметрии (TcPO<sub>2</sub> ниже 20 мм рт.ст.) и/или доплерометрии (АД в пальцевой артерии ниже 30 мм рт.ст.) больные нуждаются в реконструктивных сосудистых вмешательствах.

Сопутствующие хронические осложнения СД — достаточно существенные факторы риска. К ним относят диабетическую ретинопатию в стадии нарушения остроты зрения и диабетическую нефропатию в стадии формирования периферических отёков. Значительная вариабельность объёма стоп в течение суток (из-за периферических отёков различного генеза, нарушений в системе микроциркуляции, отсутствие болевой чувствительности) могут стать причиной незамеченного пациентом сдавления мягких тканей тесной обувью и формирования обширных участков ишемии. Данные изменения, в свою очередь, ведут к образованию обширных зон некроза. Особенно высокий риск наблюдают у пациентов с ХПН. Значительное падение систолического давления на фоне сеанса гемодиализа оказывается достаточным для развития относительной критической ишемии мягких тканей и формирования участков

дистальных некрозов конечности при сдавливающем воздействии обуви при ходьбе.

СД — самая частая причина формирования диабетической остеоартропатии (нейроостеоартропатии Шарко). Иницирующим или пусковым моментом для формирования данной патологии считают вывих или перелом костей стопы. У половины больных это не сопровождается болевой симптоматикой, или, точнее, болевая симптоматика не соответствует тяжести изменений костно-суставного аппарата. Именно указанные изменения становятся причиной позднего обращения пациентов, приводят к диагностическим ошибкам и, соответственно, неадекватному лечению. Клинические признаки этой стадии: отёчность и гипертермия поражённой стопы. Разница в температуре поверхности кожи стоп в два и более градуса — надёжный диагностический признак острой стадии стопы Шарко. На сегодняшний день единственный подтверждённый данными клинических исследований метод лечения — разгрузка поражённой конечности. Длительность разгрузки может варьировать от 3 до 12 мес в зависимости от данных клинического обследования пациента. Назначение препаратов, усиливающих кровоток (пентоксифиллин, спазмолитики и т.д.), — грубейшая ошибка. В острой фазе имеет место значительное усиление кровообращения, особенно в системе артериовенозных шунтов, стимулирующее остеокластическую активность, резорбтивные процессы в костных структурах стопы. По данным плацебо-контролируемого исследования, препарат (памидроновая кислота) из группы бифосфонатов, обладающий ингибирующим влиянием в отношении остеокластов, способствовал уменьшению температуры поражённой конечности, болевых ощущений, снижению уровня костной изоформы ЩФ, отражающей активность процессов костной резорбции. В обеих группах непереносимое условие лечения — осуществление разгрузки конечности с применением индивидуальной фиксирующей повязки. Именно эта процедура позволила достичь существенного уменьшения отёчности поражённой конечности и значительного снижения температуры поверхности кожи стопы в группе плацебо. Исходя из вышесказанного, есть все основания утверждать, что разгрузка конечности — непереносимое условие эффективного лечения острой фазы стопы Шарко. Лекарственная терапия может рассматриваться как дополнение к иммобилизации конечности.

### **Диагностика**

- Сбор анамнеза
- Осмотр нижних конечностей
- Оценка неврологического статуса
- Оценка состояния артериального кровотока нижних конечностей
- Рентгенография стоп и голеностопных суставов в прямой и боковой проекциях
- Бактериологическое исследование тканей раны

## Анамнез

Нейропатическая форма	Ишемическая форма
Длительное течение СД и/или	Гипертония и/или дислипидемия и/или
Наличие в анамнезе трофических язв стоп, ампутаций пальцев или отделов стопы, деформаций стоп, ногтевых пластинок	Наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни
Злоупотребление алкоголем	Курение

## Осмотр нижних конечностей

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

\* У больных с диабетической нейропатией перемежающаяся хромота может отсутствовать.

## Оценка неврологического статуса

### Оценка состояния артериального кровотока

Методы	Признаки поражения
Обязательные методы исследования	
Измерение ЛПИ*	ЛПИ < 0,9*
Дополнительные методы исследования	
Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий	Отсутствие окрашивания при исследовании в режиме цветного дуплексного картирования
Рентгенконтрастная ангиография с субтракцией	Дефект контуров, дефект наполнения
МСКТ- и МР-ангиография	Дефект контуров, дефект наполнения
Транскутанная оксиметрия	ТсрО <sub>2</sub> < 35 мм рт. ст.

\* Лодыжечно-плечевой индекс имеет диагностическое значение только в отсутствие медиокальциноза артерий.

## Определение критической ишемии нижних конечностей у больных СД .

**Бактериологическое исследование тканей раны для определения микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам.**

При отсутствии факторов риска развития СДС показано скрининговое обследование 1 раз в год

### Дифференциальный диагноз сахарного диабета.

Сахарный диабет дифференцируют от ренальной глюкозурии, почечного диабета, алиментарной глюкозурии, бронзового и несахарного диабета. Ренальная глюкозурия наблюдается у беременных, при нефрозе, пиелонефрите, гломерулонефрите, отравлениях цианидами, при органических и функциональных поражениях ЦНС, при лечении глюкокортикостероидами. Почечный диабет возникает вследствие генетических дефектов в ферментах реабсорбции почек – гексокиназы и щелочной фосфатазы. Ренальная глюкозурия и почечный диабет обусловлены понижением почечного порога для сахара.

В отличие от сахарного диабета при почечном диабете, ренальной глюкозурии отмечается нормальное содержание сахара в крови натощак и не нарушены показатели глюкозотолерантного теста. Глюкозурия при почечном диабете не зависит от количества введенных углеводов. Обычно при резко выраженной глюкозурии могут появиться полидипсия и полиурия. В ряде случаев при почечном диабете возникают «голодный» кетоз и ацидоз, что может симулировать клиническую картину декомпенсированного сахарного диабета. Это обусловлено значительной потерей углеводов с мочой, рвотными массами, жидким стулом при диарее и т.д.

Сахарный диабет дифференцируют от бронзового диабета. В отличие от сахарного диабета бронзовый диабет (гемохроматоз, пигментный цирроз печени) представляет собой заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена железа с усиленным отложением его в виде гемосидерина в коже и внутренних органах (печень, селезенка, лимфатические узлы, сердце, поджелудочная железа), а также расстройствами белкового обмена. При гемохроматозе в организме больного усваивается до 60% железа, поступающего с пищей, вместо 10%. Бронзовый диабет характеризуется триадой признаков: пигментацией кожных покровов, циррозом печени поджелудочной железы и других внутренних органов и сахарным диабетом. Сахарный диабет при гемохроматозе является поздним осложнением. Для установки диагноза гемохроматоза также определяют количество сывороточного железа, делают биопсию кожи и печени.

Несахарный диабет – это заболевание, обусловленное абсолютным дефицитом антидиуретического гормона или рецепторов к нему. Основные жалобы больного на полидипсию, полиурию, поллакиурию (частое мочеиспускание). Общий и биохимический анализы крови без изменений. Моча не содержит сахара. Относительная плотность мочи низкая – 1,001 – 1,005. Суточный диурез до 40 л.

КЛАССИФИКАЦИЯ СД (ВОЗ, 1999, с дополнениями)

СД 1 типа • Иммуноопосредованный • Идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	• с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или • с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	• Генетические дефекты функции β-клеток • Генетические дефекты действия инсулина • Заболевания экзокринной части поджелудочной железы • Эндокринопатии • СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами • Инфекции • Необычные формы иммунологически опосредованного СД • Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности*

\* Кроме манифестного СД

Другие специфические типы СД:

• Генетические дефекты функции β-клеток	
– MODY-1 – MODY-2 – MODY-3 – Очень редкие формы MODY (MODY-4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)	– Транзиторный неонатальный СД* – Перманентный неонатальный СД* – Мутация митохондриальной ДНК – Другие
• Генетические дефекты действия инсулина	
– Инсулинорезистентность типа А – Лепречаунизм	– Синдром Рабсона – Менденхолла – Липоатрофический СД – Другие
• Заболевания экзокринной части поджелудочной железы	
– Панкреатит – Травма/ панкреатэктомия – Опухоли – Муковисцидоз	– Гемохроматоз – Фиброкалькулезная панкреатопатия – Другие
• Эндокринопатии	
– Акромегалия – Синдром Кушинга – Глюкагонома – Феохромоцитома	– Гипертиреоз – Соматостатинома – Альдостерома – Другие

• СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами	
– Никотиновая кислота – Глюкокортикоиды – Тиреоидные гормоны – β-адреномиметики – α-адреномиметики – β-адреноблокаторы – Тиазиды	– Диазоксид – Дилантин – Пентамидин – Вакор – α-интерферон – Другие (в т.ч. лечение ВИЧ, посттрансплантационный СД)
• Инфекции:	
– Врожденная краснуха – Цитомегаловирус – Другие	

\* Диагноз неонатального СД ставится в возрасте до 6 мес, некоторые формы в дальнейшем могут быть определены как MODY.

• Необычные формы иммунологически опосредованного СД	
– Антитела к инсулину – Антитела к рецепторам инсулина	– «Stiff-man» –синдром (синдром «ригидного человека») – Аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типа – IPHX-синдром – Другие
<u>Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД</u>	
– Синдром Дауна – Атаксия Фридрейха – Хорея Гентингтона – Синдром Клайнфельтера – Синдром Лоренса-Муна-Бидля – Миотоническая дистрофия	– Порфирия – Синдром Прадера-Вилли – Синдром Тернера – Синдром Вольфрама



ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА.



## Сравнительная характеристика основных типов сахарного диабета

Признак	Сахарный диабет I типа	Сахарный диабет II типа
Возраст к началу заболевания	Молодой, обычно до 30 лет (два пика заболеваемости: 14 и 25 лет)	Старше 40 лет
Начало заболевания	Острое, манифестирует кетоацидозом	Постепенное (месяцы и годы)
Масса тела	Снижена	В большинстве случаев ожирение
Течение диабета	Лабильное	Стабильное
Кетоацидоз	Склонность к кетоацидозу	Как правило, не развивается
Инсулин и С-пептид	Инсулинопения и снижение С-пептида	В норме или гиперинсулинемия (инсулинопения развивается реже – при длительном течении)
АТ к клеткам островков поджелудочной железы	Выявляются у 80 – 90% больных в первые недели заболевания	Нет
Генетические маркеры	Связь с HLA	Связь с HLA отсутствует
Лечение инсулином	Жизненно необходимо	Обычно не требуется

## Дифференциальная диагностика диабетической нефропатии

Диабетическая нефропатия	Другое поражение почек
Не развивается у детей с СД 1 -го типа младше 10 лет	Может развиваться в раннем детском возрасте
Протеинурия появляется через 8-10 лет от начала СД 1-го типа	Протеинурия появляется менее чем через 5 лет от начала СД 1-го типа
Постепенное нарастание протеинурии и постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации	Быстрое нарастание протеинурии, внезапное развитие нефротического синдрома, быстрое снижение скорости клубочковой фильтрации
Скудный мочевой осадок (отсутствие гематурии и лейкоцитурии)	Микро (макро) гематурия, лейкоцитурия, зернистые цилиндры в моче
Крупные почки (нефромегалия) даже на стадии ХПН	Сморщенные почки на стадии ХПН
Симметричное поражение почек (симметрия размера, экскреторной функции)	Асимметричное поражение почек (кроме гломерулонефрита)
Ретинопатия, невропатия	Отсутствие других микрососудистых осложнений

## Список литературы:

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М., 1989.
2. Потемкин В.В. Эндокринология. – М., 1989.
3. Козловская Л.В., Николаев А.Ю. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования.- М.:Медицина, 1994
4. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000.
6. Клиническая эндокринология. Руководство / Под ред. Н.Т. Старковой. – 3-е изд. – СПб.: Питер, 2002.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. – М.: Универсум Паблишинг, 2003.
8. Шенфилд Г., Колмэн П., Даймонд Т. Эндокринология: Справочник практикующего врача: Пер. с англ. – М.: Литерра, 2005.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» (Методические рекомендации) – М., 2006.
10. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. – М., 2004.
11. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова. Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. «Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (8-й выпуск) – М., 2017 г.