

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра эндокринологии

Л.И. Данилова М.Л. Лущик А.А. Романовский

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ АВТОНОМНЫЕ НЕЙРОПАТИИ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2021

УДК 616.379-008.64-06:616.8(075.9)

ББК 54.15+56.12я73

Д 18

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 8 от 28.12.2020

Авторы:

Данилова Л.И., заведующий кафедрой эндокринологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор

Лущик М.Л., доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, кандидат медицинских наук

Романовский А.А., доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, кандидат медицинских наук

Рецензенты:

Борис А.М., заведующий 2-й кафедрой внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент

1-ая кафедра внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Данилова, Л.И.

Д 18 *Диабетические автономные нейропатии* : учеб. - метод. пособие /
Л.И. Данилова, М.Л. Лущик, А.А. Романовский. – Минск: БелМАПО, 2021.–54с.

ISBN 978-985-584-631-5

В учебно-методическом пособии описаны варианты диабетических автономных нейропатий. Выделены современные представления о распространенности диабетической автономной кардионейропатии, ее роли в случаях внезапной смерти пациентов. Рассмотрены пути профилактики развития автономных нейропатий и их прогрессирования, вопросы лечения.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Эндокринология» (дисциплины «Заболевания островкового аппарата поджелудочной железы и ожирение», «Заболевания щитовидной и паращитовидной желез», «Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, половых желез»), «Общая врачебная практика» (дисциплина «Внутренние болезни»), «Терапия» (дисциплина «Дифференциальная диагностика эндокринных заболеваний»), «Акушерство и гинекология» (дисциплина «Акушерство»), «Неврология» (дисциплина «Частная неврология и вопросы нейрохирургии»), а также повышения квалификации врачей-эндокринологов, врачей-кардиологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-хирургов.

УДК 616.379-008.64-06:616.8(075.9)

ББК 54.15+56.12я73

ISBN 978-985-584-631-5

© Данилова Л.И., Лущик М.Л.,
Романовский А.А., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ГЛЮКО- И ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ	5
ДИАБЕТИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ: КЛАССИФИКАЦИЯ	8
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ КАРДИОНЕЙРОПАТИЯ	10
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЯ	12
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОНЕЙРОПАТИЯ	14
УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ФОРМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ	16
СУДОМОТОРНАЯ НЕЙРОПАТИЯ	17
ВНЕЗАПНЫЕ НЕРАСПОЗНАВАЕМЫЕ ГИПОГЛИКЕМИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ	18
ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКИХ АВТОНОМНЫХ НЕЙРОПАТИЙ	19
ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ АВТОНОМНЫХ НЕЙРОПАТИЯХ	28
ПРОФИЛАКТИКА ДИАБЕТИЧЕСКИХ АВТОНОМНЫХ НЕЙРОПАТИЙ	40
ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ	41
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ КАРДИОНЕЙРОПАТИЯ И ТИРОИДНЫЕ ДИСФУНКЦИИ	48
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	51

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AGE – конечные продукты необратимого гликирования

ADA – Американская диабетическая ассоциация

CAN/ДАН – диабетическая автономная кардионейропатия

DSPN – диабетическая сенсомоторная полинейропатия

DSPN + p – диабетическая сенсомоторная полинейропатия болевая

DSPN - p – диабетическая сенсомоторная полинейропатия безболевая

EMA – Европейское Медицинское Агентство

FDA – агентство по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США

GLP-1 – глюкагоноподобный пептид - 1

HbA1c – гликированный гемоглобин

IDF – Международная Федерация Диабета

НК - корнеальная нейропатия

IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1

IGFB-3 – белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста

PKC – протеинкиназа С

ДН – диабетическая нейропатия

ДКА – диабетический кетоацидоз

ЛА – лактатацидоз

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба

ОИТР/ICU – отделение интенсивной терапии и реанимации/intensive care unit

сТ4 – свободный тироксин

СД – сахарный диабет

ТТГ – тиротропный гормон

ЭД – эректильная дисфункция

ЩЖ – щитовидная железа

ВВЕДЕНИЕ

Результаты крупных скрининговых исследований в диабетологии подтвердили распространенность диабетических автономных нейропатий. Среди них лидирует по частоте и серьезности негативных исходов – диабетическая автономная кардионейропатия. К сожалению, на момент верификации диагноза сахарного диабета проявления кардионейропатии имеют место у каждого четвертого пациента [1]. Диабетическая автономная кардионейропатия остается лидирующей причиной синдрома внезапной смерти у относительно молодых пациентов с сахарным диабетом.

Отдельная проблема в клинической диабетологии – внезапные гипогликемии без признаков-«предшественников» в виде симпатoadrenalовых реакций, что обусловлено нарушением симпатической и парасимпатической иннервации. Существенно снижают качество жизни и здоровья проявления диабетической автономной гастроэнтеропатии, офтальмонейропатии, нарушения иннервации мочевого пузыря и эректильная дисфункция.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ГЛЮКО- И ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ

Наблюдаемая высокая частота диабетических осложнений у лиц с сахарным диабетом (СД), несмотря на существенный прогресс в использовании новых глюкозокорректирующих лекарственных средств, активно обсуждается в медицинских кругах всего мира. Проводится анализ возможных патогенетических механизмов раннего старта формирования сосудистых и неврологических осложнений диабета. Качество метаболической компенсации диабета определяет темпы прогрессирования его осложнений, включая формирование автономной нейропатии и дистальной полинейропатии.

Количество зарегистрированных случаев СД в мире достигло 463 млн. Истинное число больных СД 2 типа, как полагают, в два раза выше. Наибольшее число пациентов с сахарным диабетом наблюдается в Китае и достигает – 116 млн.

Завершенный мета-анализ метаболического контроля СД в разных странах продемонстрировал крайне высокие цифры отсутствия оптимальной коррекции углеводного и липидного обмена у лиц с СД 2 и 1 типов, что объясняет высокую частоту симптомных и асимптомных проявлений диабетических нейропатий, включая поражение автономной нервной системы.

В генезе диабетической нейропатии лежат как сосудистые, так и метаболические нарушения, которые в конечном итоге приводят к демиелинизации и дегенерации нервных волокон. Обсуждают феномены глюкоотоксичности и липотоксичности, формирующиеся при длительном существовании гипергликемии, дислипидемии, абсолютной или относительной гипоинсулинемии. Доказан вклад курения, алкоголя, генетических особенностей метаболизма, наличия артериальной гипертензии.

Важен вклад иммунных нарушений - образование антинейрональных аутоантител, моносиалоганглиозидных антител (GM1Ab), уровень которых возрастает многократно при демиелинизирующей нейропатии, множественной моторной нейропатии.

По-прежнему обсуждают прямое токсическое воздействие глюкозы на ткани, активацию протеинкиназы-C, повышающей проницаемость сосудов, стимулирование полиолового пути метаболизма глюкозы, активацию окислительных реакций с образованием большого количества свободных радикалов с цитотоксическим действием.

В генезе диабетических автономных нейропатий особую роль отводят феномену метаболической памяти.

Образование конечных продуктов необратимого гликирования (AGE). Полагают, что одним из пусковых моментов развития нейропатий и ангиопатий при СД является образование AGE, которые присоединяются к свободным аминам на белках, липидах и нуклеиновых кислотах. Гликирование описывают как образование неферментативной ковалентной связи между липопротеином или белком и молекулой сахара, например глюкозы или фруктозы, что приводит к образованию гликированных белков. Эти гликированные белки со временем подвергаются перекрестному сшиванию с образованием функционально измененных модифицированных белковых продуктов, которые известны как конечные продукты конечного гликирования AGE. При СД гликирование влияет на миелиновые белки периферических нервов и нервов автономной нервной системы. Накопление AGE наблюдается при СД в периневральном коллагене, шванновских клетках и аксоплазме нервов, вызывая дегенерацию аксонов и функциональные изменения.

Формирование AGE – комплексное и не требует участия ферментов. Рецепторы к AGE (RAGE) определяются во многих тканях организма, в т.ч. в клетках сосудов, нервов. Рецепторы к AGE имеют короткий эндоплазматический участок, который активизирует внутриклеточные пути, стимулирующие секрецию провоспалительных цитокинов, экспрессию

адгезивных молекул VCAM-1, ICAM-1.

Полиоловый путь. Путь полиола или путь сорбитол-альдозоредуктазы хорошо известен своей ролью в генезе диабетической нейропатии. Во время гипергликемии избыток глюкозы в нервных клетках отводится на полиоловый путь, поскольку нормальный гликолитический путь становится перенасыщенным. Впоследствии внутриклеточные ферменты, например, альдозоредуктаза и сорбитолдегидрогеназа, превращают избыток глюкозы в сорбитол и фруктозу, которые накапливаются в нервных клетках, поскольку мембрана нервных клеток непроницаема для обеих молекул сахара. Как результат, осмотический стресс в нервной клетке увеличивается, тогда как уровень свободного нервного миоинозитола снижается.

Миоинозитол – это сахарный спирт, который важен для нормальной скорости нервной проводимости. Снижение его уровня приводит к снижению активности мембранной натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы (Na⁺ / K⁺ АТФазы), что приводит к дисбалансу электролитов вместе с аномальной функцией и структурным разрушением нервных волокон.

Окислительный стресс. Окислительный стресс относится к клеточной среде, ретикулярной формации, в которой производство АФК повышено, а способность антиоксидантов улавливать свободные радикалы - неспособна восстанавливать АФК до нетоксичных веществ. Во время гипергликемии окислительный метаболизм избыточных молекул глюкозы в митохондриях увеличивается, что приводит к образованию супероксид-ионов, подсемейства АФК. Повышенное производство ионов супероксида в сочетании со сниженной восстанавливающей способностью антиоксидантных ферментов вызывает критический дисбаланс в митохондриальной цепи транспорта электронов. Нервные волокна имеют значительный объем митохондрий и более склонны к повреждению митохондрий в результате глюкотоксичности на фоне гипергликемии. Возникающее в результате митохондриальное повреждение может снизить доступную клеточную энергию и, как следствие, привести к нарушению нервной проводимости и демиелинизации аксонов.

Несмотря на то, что оксидативный стресс играет важную роль в генезе диабетической нейропатии, эффективные антиоксидантные методы лечения для предотвращения или задержки развития диабетической нейропатии остаются областью постоянных исследований и поиска новых молекул и путей воздействия.

Путь активации протеинкиназы C (PKC). Подтверждена роль PKC как важного участника формирования диабетической нейропатии. У пациентов с СД внутриклеточная гипергликемия способствует синтезу диацилглицерола,

который является активатором РКС. В свою очередь, активация РКС влияет на активность Na^+ / K^+ АТФазы, которая нарушает нейрональную проводимость и регенерацию.

С целью улучшения нервной проводимости и облегчения симптомов диабетической нейропатии разработаны ингибиторы РКС. Однако высокая гепатотоксичность препаратов ингибиторов РКС не позволяет их широко использовать в диабетологической практике.

В рандомизированном контролируемом исследовании селективная изоформа ингибитора РКС-бета рубоксистаурин мезилат (ruboxistaurin mesylate) улучшил эндотелий-зависимый и опосредованный С-нервным волокном микрососудистый кровоток в коже, а также нервную проводимость, неврологические нарушения в верхних и нижних конечностях и качество жизни при СД 1 и 2 типа.

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ: КЛАССИФИКАЦИИ

Диабетическая нейропатия - нарушение функции соматической и/ или автономной периферической нервной системы, обусловленное собственно диабетическими патофизиологическими и дисметаболическими процессами. Регистрируют как клинически выраженные, так и субклинические варианты диабетической нейропатии (95% случаев СД). У одного пациента из 4-х имеет место симптомная нейропатия.

В клинической классификации диабетической нейропатии выделяют:

формы с поражением ЦНС (энцефалопатия, миелопатия) и формы с поражением периферической нервной системы. В классификации периферической диабетической нейропатии выделяют диабетическую мононейропатию и полинейропатии. В свою очередь, в диабетической полинейропатии различают: сенсорную форму (симметричная, несимметричная), моторную форму (симметричная, несимметричная), сенсомоторную (симметричная, несимметричная). В клинике используется классификация дистальной симметричной полинейропатии /DSPN с выделением: а) нейропатии преимущественно малых/тонких волокон; в) нейропатии преимущественно больших/толстых волокон, с) смешанной (больших и малых) – наиболее частая форма.

Мононейропатия (множественный мононеврит) (атипичные формы)

- *Изолированный черепной или периферический нерв (например, CN III, локтевой, срединный, бедренный, малоберцовый)*
- *Множественный мононеврит (если сливной может напоминать полинейропатию)*

Радикулопатия или полирадикулопатия (атипичные формы)

- *Радикулоплексическая нейропатия (также известная как пояснично-крестцовая полирадикулопатия, проксимальная моторная амиотрофия)*
- *Грудная радикулопатия*

Диабетические автономные нейропатии:

Автономная сердечно-сосудистая нейропатия

- *Сниженный HRV*
- *Тахикардия покоя*
- *Ортостатическая гипотензия*
- *Внезапная смерть (злокачественная аритмия)*

Автономная гастроэнтеропатия

- *Диабетический парез желудка (гастропатия)*
- *Диабетическая энтеропатия (диарея)*
- *Снижение моторики толстой кишки (запор)*

Урогенитальная нейропатия

- *Диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевой пузырь)*
- *Эректильная дисфункция*
- *Ретроградная эякуляция*
- *Женская сексуальная дисфункция*
- *Диспареуния*

Судомоторная дисфункция

- *Дистальный гипогидроз / ангидроз*
- *«Вкусное» потоотделение (на прием пищи)*

Внезапная/без предвестников гипогликемии

Офтальмонейропатия

- *Роговичная нейропатия*
- *Аномальная функция зрачка*

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ КАРДИОНЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая автономная кардионейропатия /CAN рассматривается как независимый фактор риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий, скрытой ишемии, серьезных сердечно-сосудистых событий и дисфункции миокарда. Рекомендован скрининг CAN у пациентов из групп высокого риска. Наличие данной формы неврологического осложнения диабета значительно ухудшают прогноз жизни пациентов. Смертность лиц с СД, имеющих автономную кардиоваскулярную нейропатию, за 10-летний период достигает 25%. У пациентов с СД, не имеющих данного осложнения, - 4%.

В классификации автономной сердечно-сосудистой нейропатии выделяют варианты со сниженной вариабельностью сердечного (фиксированный сердечный ритм), вариант с преимущественно сниженным HRV, вариант синусовой тахикардией (тахикардия покоя), вариант с ортостатической гипотензией, вариант неадекватного повышения ЧСС и АД на физическую нагрузку, вариант увеличенного интервала QT, вариант с дисфункцией левого желудочка, варианты с безболевым инфарктом миокарда (ИМ) и безболевой ишемией и вариант «злокачественной» аритмии (внезапная смерть).

Ортостатическая гипотензия. Является классическим проявлением кардиоваскулярной автономной диабетической нейропатии. Характеризуется слабостью, головокружением, обморочными состояниями, зрительными нарушениями, бледностью кожных покровов. Указанные признаки появляются при перемене положения пациента – из горизонтального в вертикальное. В некоторых случаях гипотензия остается асимптомной. Важно проводить дифференциальную диагностику с гипогликемическими состояниями. Гипотензия также может быть спровоцирована приемом лекарственных средств (трициклические антидепрессанты, диуретики, вазодилататоры).

Тахикардия покоя. Тахикардия покоя характерна для пациентов с СД. ЧСС в покое достигает 90-100/ минуту, может увеличиваться до 130 уд./минуту. Более выраженная тахикардия покоя наблюдается при СД с поражением парасимпатической нервной системы. При вовлечении в патологический процесс и симпатической нервной системы симптоматика характеризуется более низкой ЧСС.

Такой показатель, как ЧСС может снижаться, т.е. «нормализоваться» - при прогрессировании симптомов автономной кардиоваскулярной нейропатии, и не является надежным диагностическим критерием.

Автономная кардионейропатия и безболевая ишемия/ безболевой ИМ. Безболевая ишемия, включая безболевой ИМ, встречаются у 64,7% пациентов с СД и автономной кардиальной нейропатией по сравнению с 4,1% у лиц с диабетом, но без признаков нейропатии. Появление ишемических болей служит сигналом для прекращения физической нагрузки. Отсутствие характерных признаков нарастающей ишемии является фактором риска развития ИМ и даже внезапной смерти.

Асимптоматическая вагусная кардионейропатия. У б-х СД без клинических признаков заболеваний сердца может иметь место асимптоматическая вагусная кардиоваскулярная нейропатия. При этом имеет место снижение переносимости физических упражнений, ответа ЧСС на физическую нагрузку. Сердечный ударный объем – также снижен. В случае присоединения ортостатической гипотензии - переносимость физических нагрузок еще более ухудшается.

Тяжесть кардиоваскулярной автономной нейропатии обратно пропорционально коррелирует с ЧСС во время физических нагрузок.

Автономная кардиоваскулярная нейропатия с уменьшением вариабельности ЧСС. Уменьшение вариабельности ЧСС рассматривают как наиболее частый признак автономной кардиоваскулярной нейропатии. Фиксированный сердечный ритм определяется как отсутствие ответа на умеренную физическую нагрузку, стресс, сон. Фиксированный сердечный ритм является редким симптомом и говорит почти о полной денервации сердца. У здоровых лиц ЧСС изменяется одновременно с частотой дыхания - увеличивается во время вдоха и снижается во время выдоха (т.н. респираторная аритмия, которая регулируется парасимпатической нервной системой). Исчезновение респираторной аритмии является ранним признаком вагусного поражения. Во время теста регистрируют ЭКГ при глубоком дыхании пациента, рассчитывается разница между самой высокой и самой низкой ЧСС. Величина разницы менее 10 ударов/мин расценивается как патологическая. На результат теста влияет возраст больного - вариабельность частоты сердечных сокращений снижается с увеличением возраста. *Рекомендации по расширению физической активности предполагают предварительное обследование пациента для выявления автономной кардионейропатии.*

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЯ

Более половины пациентов с неоптимальным метаболическим контролем СД как 1, так и 2 типа имеют задержку опорожнения желудка. У многих лиц с гастроэнтеропатией при СД отсроченная задержка опорожнения желудка протекает бессимптомно. У других пациентов наблюдается диспепсия (от легкой до умеренной), с легкой задержкой опорожнения желудка или без такового. У части пациентов с СД имеет место гастропарез, который представляет собой синдром, характеризующийся умеренными или тяжелыми симптомами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта и задержкой опорожнения желудка. Гастропарез не сопровождается обструкцией выходного отверстия желудка.

Разнообразные механизмы повреждения нервно-мышечного аппарата желудочно-кишечного тракта вовлечены в генез отсроченного опорожнения желудка при диабетической автономной вегетативной гастроэнтеропатии.

Симптомы гастропареза неспецифичны и не соответствуют его степени тяжести. Диагностика пареза желудка должна исключать другие хорошо задокументированные факторы, влияющие на опорожнение желудка, такие как гипергликемия, гипогликемия и прием некоторых лекарств.

Тактика при диабетическом гастропарезе определяется тяжестью симптомов, величиной отсроченного ГЭ и статусом питания. Первоначальные варианты включают изменения в диете, дополнительное пероральное питание, а также противорвотные и прокинетики препараты.

Пациентам с более тяжелыми симптомами может потребоваться вентилирующая гастростомия или еюностомия и / или электростимуляция желудка. Новые многообещающие терапевтические подходы включают агонисты рецепторов грелина и селективные агонисты рецепторов 5-гидрокситриптамина.

Диабетическая диарея и недержание кала. Рассматривают патофизиологию диабетической диареи в условиях, которые связаны или не связаны с синдромом мальабсорбцией. Адренергическая денервация, искусственные подсластители (например, сорбитол) и мальабсорбция желчных кислот предрасполагают к диарее без мальабсорбции.

Диарея, сопровождающаяся признаками мальабсорбции (например, анемией, макроцитозом или стеатореей), должна побуждать к исследованиям на избыточный бактериальный рост, заболевание слизистой оболочки тонкой кишки или недостаточность поджелудочной железы. Нарушение моторики тонкого кишечника предрасполагает к избыточному бактериальному росту,

что может вызвать деконъюгацию желчных солей, мальабсорбцию жиров и диарею. СД 1 типа часто ассоциирован с целиакией. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (например, из-за хронического панкреатита или муковисцидоза) также связана с СД. Это может вызвать или, в редких случаях, быть следствием СД.

У пациентов с диабетической диареей жидкий стул и аноректальная дисфункция могут вызывать недержание кала. По сравнению с людьми из континентальной Европы с СД и здоровыми людьми из контрольной группы у пациентов с СД и недержанием кала снижена чувствительность. «Пудендальная» нейропатия может привести к снижению давления анального сдавливания. Симпатическая нейропатия может нарушить функциональное давление внутреннего анального сфинктера и давление в анальном пространстве покоя. Помимо лечения диареи, следует рассмотреть возможность применения биологической обратной связи для тазового дна, которая может улучшить функцию анального сфинктера и ректальные сенсорные нарушения.

Нарушение моторики толстого кишечника. Запоры. Подобно хроническому идиопатическому запору, нарушение моторики толстой кишки и аноректальная дисфункция (то есть нарушение расслабления анальных сфинктеров и пуборектальной мышцы во время дефекации) могут способствовать запору при СД. Нарушение моторики толстой кишки характеризуется нарушенной сократительной реакцией толстой кишки на прием пищи и замедленным прохождением через толстую кишку. Пациенты со сниженной ректальной чувствительностью могут не ощущать желания испражняться.

Острая гипергликемия подавляла сократительную реакцию толстой кишки на вздутие желудка и проксимальное сокращение толстой кишки, вызванное растяжением толстой кишки у здоровых людей. Однако острая гипергликемия не оказывала значительного влияния на моторику толстой кишки натощак или после приема пищи, тонус, комплаентность и ощущения, или ректальную комплаентность и ощущения у здоровых людей.

При лечении запора руководствуются его патофизиологией. Пациентов с расстройством дефекации следует направлять на терапию биологической обратной связью тазового дна. Пациентам, у которых нет нарушений дефекации, терапию следует начинать с добавок пищевых волокон и / или осмотических или стимулирующих слабительных. Если эти агенты не работают, можно рассмотреть другие агенты (например, стимуляторы секреции или ингибитор холинэстеразы).

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОНЕЙРОПАТИЯ

Корнеальная нейропатия /NK – это проявление диабетической нейропатии роговицы, которое может приводить к гиперстезии роговицы, сухому глазу, рецидивирующим эрозиям роговицы, незаживающим дефектам эпителия роговицы, нейротрофическим изъязвлениям и опасным для зрения инфекциям роговицы. Клинические проявления диабетической нейропатии роговицы зависят от тяжести СД.

Диабетическая кератопатия – частое, но не диагностируемое офтальмологическое осложнение сахарного диабета. Характеризуется прогрессирующим повреждением роговичных нервов из-за хронической гипергликемии, метаболических нарушений, связанных с СД.

С развитием визуализации роговичного нерва и количественных аналитических инструментов исследования было выяснено, что тяжесть диабетической нейропатии роговицы коррелирует со статусом диабетической периферической нейропатии. Нервное сплетение роговицы считается важным суррогатным маркером диабетической автономной и периферической нейропатии и помогает в оценке эффективности вмешательства при лечении СД.

Диабетическая кератопатия поражает 47–64% пациентов в течение клинического течения СД и в большинстве случаев не диагностируется. При данном осложнении наблюдается прогрессирующее повреждение роговичных нервов, которое снижает чувствительность роговицы и увеличивает риск патологических состояний переднего сегмента, от болезни сухого глаза до нейротрофических язв с риском угрожающих зрению инфекций роговицы.

Хроническая гипергликемия приводит к разнообразным метаболическим изменениям, включая накопление конечных продуктов гликирования (AGE), увеличение потока полиолового пути, выработку активных форм кислорода (ROS), а также активация пути протеинкиназы С (PKC). Эти метаболические изменения дополняют друг друга посредством сложного взаимодействия, вызывая диабетическую дегенерацию нейронов, что приводит к диабетической нейропатии, включая вовлечение в процесс роговичных нервов. Сверхэкспрессия AGE, 8-гидроксидезоксигуанозина (маркера окислительного стресса) и ядерного фактора-каппа В (NF- κ B; AGE-опосредованный нижестоящий сигнальный путь, участвующий в продукции ROS и высвобождении проапоптотических цитокинов) были обнаружены в диабетической роговице экспериментальных животных. Полагают, что эти факторы могут быть вовлечены в развитие диабетической нейропатии

роговицы, вызывая дегенерацию нейронов роговицы и апоптоз нервных клеток.

Клинические проявления диабетической нейропатии роговицы зависят от тяжести заболевания и варьируются от снижения чувствительности роговицы до угрожающих зрению инфекций роговицы и нейротрофических язв.

Тяжесть диабетической нейропатии роговицы и возникшая в результате диабетическая кератопатия определяют план лечения, и обычно предлагается поэтапный подход. Идет поиск оптимальных биомаркеров диабетической нейропатии роговицы, разрабатываются новые лечебные подходы для защиты роговичного нерва и улучшения клинической картины, а также - современные методы визуализации и анализа, чтобы помочь клиницистам выявлять диабетическую нейропатию роговицы раньше и более надежно контролировать субклиническое прогрессирование.

Иннервация роговицы. Роговица взрослого человека состоит из пяти слоев и имеет толщину около 550 мкм. В то время как самый внешний слой - это эпителий роговицы, за которым следуют мембрана Боумена, строма роговицы, мембрана Десцемета, самый внутренний слой состоит из эндотелиальных клеток роговицы. Роговица - самая плотно иннервируемая ткань человеческого тела. Он имеет плотность центральных нервов около 7000 ноцицепторов / мм² и, как сообщается, в 300-600 раз более чувствителен, чем кожа. Хотя сенсорная иннервация роговицы обеспечивается назоцилиарной ветвью офтальмологического отдела тройничного нерва через 70–80 длинных ресничных нервов, верхний шейный ганглий обеспечивает ему симпатическую иннервацию.

Анатомически от 70 до 80 миелинизированных нервов большого диаметра входят в периферическую роговицу на корнеосклеральном лимбе на уровне от задней до средней стромы. Впоследствии они проходят радиально и кпереди по направлению к центральной роговице, где через повторяющиеся ветвления дают начало множеству постепенно уменьшающихся немиелинизированных нервных волокон. Эти немиелинизированные нервные волокна имеют толщину и в конечном итоге образуют срединно-стромальное нервное сплетение, которое через свои дистальные ветви иннервирует передние слои стромы. Роговичные нервы становятся все тоньше по мере того, как они доходят до самых передних слоев роговицы. Ширина роговичных нервов в передней строме ($5,2 \pm 1,7$ мкм) меньше ширины нервов в средней строме ($6,3 \pm 1,8$ мкм). Дистальные ветви среднего стромального нервного сплетения позже переходят в переднюю строму, расположенную непосредственно под мембраной Боумена, и дают начало субэпителиальному сплетению, которое более плотно, чем срединное нервное сплетение (плотность $314,6 \pm 153,5$ мкм и $274,4 \pm 77,0$ мкм соответственно).

В то время как некоторые нервные волокна субэпителиального сплетения оканчиваются в субэпителиальной строме как свободные нервные окончания, другие

проходят через мембрану Боумена и дают начало очень тонким суббазальным нервам ($2,9 \pm 0,2$ мкм), которые анастомозируют друг с другом, образуя суббазальное нервное сплетение.

Суббазальное нервное сплетение является самым плотным плексиформным расположением в роговице ($825,9 \pm 318,9$ мкм) и располагается между слоем Боумена и базальным клеточным слоем эпителия роговицы. Суббазальное нервное сплетение является источником интраэпителиальных нервных окончаний различной длины, направленности и анатомической сложности, которые распределены по всему эпителию роговицы. Эти интраэпителиальные нервные окончания имеют три основные группы рецепторов, включая химические или полимодальные ноцицепторы, тепловые или холодовые рецепторы вместе с механическими или механоноцицепторами, которые вызывают ощущение боли при химической, термической и механической стимуляции соответственно.

Нарушение функции зрачка. Нарушения автономной иннервации мышц зрачка регистрируют в 15-25% случаев СД, что обуславливает появление следующих признаков: замедление адаптации к темноте, уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка (гиппус). Поражение симпатической иннервации приводит к дисфункции дилатора зрачка, а вовлечение парасимпатических нервных волокон – дисфункции сфинктера зрачка.

УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ФОРМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

В клинической практике доминируют варианты урогенитальной диабетической нейропатии с нарушением эректильной функции. Большинство случаев составляют пациенты с 2 типом СД, у которых генез эректильной дисфункции (ЭД), как правило, мультифакториален. Рассматривают вклад дисфункции эндотелия, собственно диабетической автономной нейропатии, макрососудистые осложнения диабета и психологические факторы.

Многочисленные исследования показали, что ЭД способна предсказать будущие сердечно-сосудистые события не только у людей, не страдающих диабетом, но и у пациентов с СД. ЭД может быть потенциальным маркером для выявления скрытой ишемической болезни сердца.

У пациентов старших возрастных групп или молодых лиц с СД 1 типа при длительном отсутствии метаболической компенсации диабета, после перенесенных диабетических ком одним из проявлений автономной урогенитальной нейропатии являются нарушения функции мочевого пузыря.

Отдельную проблему составляют случаи нарушения репродуктивной функции при ретроградной эякуляции у молодых пациентов с СД 1 типа как проявление автономной нейропатии.

СУДОМОТОРНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Судомоторная нейропатия – нарушение функции потовых желез встречается у пациентов с СД 1 и 2 типов в 20-80% случаев. Выделяют следующие варианты: гипергидроз либо ангидроз (диффузный, локализованный – конечностей, лица); ночную потливость, не связанную с гипогликемией, нарушение терморегуляции (непереносимость жары). Отдельно выделяют такую форму автономной нейропатии как «вкусковая» потливость, когда имеет место реакция на определенные продукты в виде гипергидроза.

Гипергидроз рассматривают как состояние, характеризующееся избыточным выделением пота, превышающим естественные потребности в терморегуляции.

Потоотделение – физиологический механизм терморегуляции, выделения продуктов обмена и поддержания параметров водно-солевого обмена организма. Пот выделяется потовыми железами, выводные протоки которых открываются потовыми порами на поверхности кожи (экринные железы) или выходят в волосяные фолликулы (апокриновые железы).

У пациента с СД и судомоторной нейропатией часто диагностируют вторичный плантарный(подошвенный), аксиллярный, пальмарный, кранио-фациальный (гипергидроз лица и волосистой части головы); перинеальный. Все эти варианты могут быть изолированными или сочетается с другими вариантами. Вторичный генерализованный гипергидроз у пациента с СД всегда определяет диагностический поиск разнообразных причин. Для первых трёх видов (как наиболее частых) используют условную классификацию степени выраженности гипергидроза, где 0 – отсутствие заболевания, а 4 – максимально выраженное, непереносимое повышенное потоотделение.

Сниженное потоотделение на конечностях и туловище при диабетической автономной нейропатии – результат поражения эфферентных судомоторных симпатических нервных сплетений и нервных окончаний (боковые рога спинного мозга, вегетативные ганглии симпатической цепочки, пре- и постганглионарные симпатические волокна). Локализация нарушений зависит от уровня поражения симпатических нервов и вегетативных ганглиев. У лиц с СД пониженное симметричное потоотделение чаще наблюдается в области нижних конечностей. Диабетические ангидрозы нижних конечностей могут сочетаться с компенсаторным гипергидрозом верхних конечностей, верхней половины туловища и головы. Не редкость – присоединение дерматитов, кератозов, микотических инфекций.

Профузное потоотделение в области головы, лица и шеи после приема пищи (главным образом сыра и шоколада) наблюдается у 15-25% пациентов с СД 1 и 2 типа.

ВНЕЗАПНЫЕ НЕРАСПОЗНАВАЕМЫЕ ГИПОГЛИКЕМИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Диабетическая автономная нейропатия может влиять на достижение адекватной метаболической компенсации диабета из-за нарушения распознавания гипогликемии. Нераспознаваемая гипогликемия как форма автономной нейропатии представляет серьезную проблему в клинической диабетологии.

ADA и EASD согласовали позицию, которая предлагает включение уровня глюкозы, обозначающего «клинически важный» (в дополнение к $<3,9$ ммоль / л и тяжелой гипогликемии) при $<3,0$ ммоль / л для классификации. Тяжелая гипогликемия у взрослых рассматривается как состояние, при котором требуется помощь другого человека для выздоровления.

Распространенность гипогликемии оценивают в 50% у пациентов с СД 1 типа после 25 и более лет лечения. В количественном выражении бремя гипогликемии как клинической проблемы несравненно больше при СД 2 типа, чем при СД 1 типа.

Симптомы гипогликемии делят на вегетативные (адренергические), связанные с активацией автономной нервной системы и выбросом контринсулярных гормонов, и нейрогликопенические, которые возникают в связи с низким поступлением глюкозы в нейроны головного мозга. *Нераспознаваемая гипогликемия – это состояние, при котором нейрогликопенические симптомы гипогликемии появляются раньше вегетативных или вообще при их отсутствии. В итоге явления нейрогликопениции, в том числе и гипогликемическая кома, развиваются остро, часто практически без предвестников в виде вегетативных расстройств.*

Несмотря на то, что в генезе нераспознаваемой гипогликемии ведущая роль отводится поражению автономной нервной системы, однако и другие механизмы продолжают уточняться. Установлено, что у части пациентов с диабетической автономной нейропатией имеет место нормальный ответ на снижение уровня гликемии – у них нет проблем с распознаванием гипогликемии, а у других - в развитии этого состояния играет роль способность головного мозга правильно воспринимать и обрабатывать реакции организма на снижение уровня глюкозы в сыворотке крови. На способность распознавать гипогликемию может также влиять выраженность и

скорость снижения концентрации глюкозы, предшествующий уровень гликемии, а также - перенесенная накануне гипогликемия. Длительные (многочасовые) эпизоды гипогликемии и частые повторные гипогликемии у пациентов с отсутствием адекватного гликемического контроля могут смещать порог распознавания гипогликемии в сторону более низких значений, нарушая координированный адаптивный ответ различных отделов головного мозга на снижение уровня глюкозы крови.

ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКИХ АВТОНОМНЫХ НЕЙРОПАТИЙ

Диабетическая автономная кардионейропатия. В диагностическом алгоритме учитывают, что на ранних стадиях CAN может протекать полностью бессимптомно и выявляется только по снижению вариабельности сердечного ритма. Наиболее частые симптомы CAN возникают при стоянии и включают головокружение, слабость, учащенное сердцебиение, обморок. Эти симптомы могут проявиться довольно поздно в ходе болезни. Как и в случае с дистальной диабетической полинейропатией/DSPN, в клинике требуется целевая анкета с простыми вопросами для выявления этих симптомов. Следует учитывать, что корреляция симптомов с клиническими вегетативными расстройствами слабая. Учитывают следующие клинические признаки: тахикардию в покое (> 100 ударов в минуту), непереносимость упражнений из-за снижения частоты сердечных сокращений и артериального давления, отсутствие адекватного увеличения сердечного выброса при нагрузке и ортостатическую гипотензию (снижение систолического или диастолического давления, АД > 20 или > 10 мм рт. ст., соответственно, при стоянии без соответствующего увеличения ЧСС), что обычно наблюдается на поздних стадиях течения болезни.

Тестирование на вариабельность сердечного ритма может проводиться в клинике: 1) снимая электрокардиограмму (ЭКГ), когда пациент начинает вставать из сидячего положения, или 2) снимая ЭКГ в течение 1-2 минут глубокого дыхания. с расчетом вариабельность сердечного ритма.

Диагностика включает документирование симптомов и признаков CAN, которые включают нарушение вариабельности сердечного ритма, более высокую частоту сердечных сокращений в состоянии покоя и наличие ортостатической гипотензии.

Ортостатическую гипотензию и ЧСС в покое обычно легко зарегистрировать в кабинете врача. У пациента с симптомами тахикардии в покое, с плохим контролем глюкозы в анамнезе или при вероятном диагнозе

CAN, врачам может не потребоваться проведение дополнительных тестов, учитывая затраты и бремя, связанные с этим. Дифференциальный диагноз должен исключать анемию, гипертироз, обезвоживание, надпочечниковую недостаточность и злоупотребление психоактивными веществами, включая различные рецепты, лекарства и добавки, отпускаемые без рецепта.

Всех пациентов следует обследовать на наличие диабетической автономной кардионейропатии /CAN через 10 лет после постановки диагноза диабета или при наличии других диабетических нейропатий, или других осложнений диабета.

Перед корректировкой дозы инсулина следует рассмотреть возможность скрининга CAN у пациентов с неосведомленностью о гипогликемии и высокой вариабельностью уровня глюкозы. Может потребоваться исключение других сопутствующих заболеваний, полипрагмазии или лекарственных эффектов / взаимодействий, которые могут проявляться с теми же симптомами или признаками и имитировать CAN.

Функция периферических нервов. У пациента с СД и CAN или другим вариантом автономной нейропатии, как правило, уточняют наличие и выраженность периферической дистальной полинейропатии, тяжесть которой коррелирует с другими неврологическими проявлениями.

Скрининговые исследования на DSPN выполняет врач-эндокринолог с помощью монофиламентов, камертона. Электрофизиологическое тестирование, количественное сенсорное тестирование и оценка нейропатии осуществляется в специализированных диабетологических кабинетах/отделениях с использованием современного оборудования. Оценивают скорость проводимости двигательного нерва (NCV), измеряют в малоберцовом нерве, а сенсорную NCV и потенциалы действия сенсорного нерва (SNAP) определяют в икроножном нерве при температуре кожи 33–34 ° С с использованием поверхностных электродов (Nicolet VikingQuest, Natus Medical, США). Порог восприятия вибрации (VPT) измеряют на медиальной лодыжке с использованием метода пределов (Vibrometer, Somedic, Stockholm, Sweden). Пороги теплового обнаружения (TDT) для теплых и холодных раздражителей определяют на тыльной стороне стопы с использованием метода пределов (TSA-II NeuroSensory Analyzer, Medoc, Рамат-Ишай, Израиль). Неврологическое обследование проводят с использованием шкалы невропатической инвалидности (NDS). Симптомы нейропатии оценивают по шкале симптомов нейропатии (NSS) и по шкале NRS для средней невропатической боли за 24 часа и максимальной оценки.

Урогенильная форма диабетической автономной нейропатии.

Эректильная дисфункция. При проведении диагностики оценивают результаты заполнения опросника, клинический статус пациента, включая андрогенный статус, длительность СД, качество контроля АД, принимаемые лекарственные средства, курение и алкоголь, ИМТ и клинические признаки андрогенного дефицита, качество метаболический контроля СД, наличие DSPN и макрососудистых осложнений СД. Выполняют общеклинические исследования, оценку уровня общего или свободного тестостерона, при необходимости – SHBG, DHEAS, FSH, LH, PRL.

Используют опросник сексуального здоровья для мужчин (SHIM), который представляет собой опросник, самостоятельно заполняемый пациентом для оценки мужской сексуальной дисфункции, с оценкой от 1-21 баллов, где; 1-7 баллов = тяжелая эректильная дисфункция, 8-11 = умеренная эректильная дисфункция, 12-16 = умеренная эректильная дисфункция, 17-21 = легкая эректильная дисфункция и > 21 = нормальная сексуальная функция с 98% чувствительностью и 88% специфичностью.

Все взрослые мужчины с диабетом должны регулярно проходить скрининг на ЭД с историей сексуальной функции. Скрининг на ЭД у мужчин с СД 2 типа следует начинать с момента постановки диагноза диабета. Проверенные анкеты (например, Международный индекс эректильной функции или Опись сексуального здоровья для мужчин) показали, что они чувствительны и специфичны для определения наличия ЭД и обеспечения средств оценки ответа на терапию. Мужчин с диабетом и ЭД следует дополнительно обследовать на предмет андрогенного дефицита/гипогонадизма. Инструмент для определения дефицита андрогенов у стареющих мужчин (ADAM) является наиболее широко распространенным скрининговым опросником, и, хотя биодоступный тестостерон признан золотым стандартом для подтверждения биохимии, общий тестостерон является приемлемой альтернативой, если биодоступный тестостерон недоступен. Пациента консультирует врач-уролог для оценки целого ряда клинических аспектов проблемы и определения дальнейшей тактики ведения.

Автономная гастропатия при СД. Рекомендуется целенаправленная оценка симптомов как часть истории болезни. Факторы, влияющие на опорожнение желудка, включают гипергликемию, гипогликемию, вариабельность уровня глюкозы в течение суток, а также несколько классов лекарств, особенно опиоидов и агонистов рецепторов GLP-1. Все эти факторы следует учитывать перед верификацией диагноза.

Прежде чем рассматривать вопрос о проведении специализированного обследования на гастропарез, исключают органические причины обструкции выходного отверстия желудка или язвенной болезни (с помощью эзофагогастродуоденоскопии или исследования желудка с барием).

Золотым стандартом диагностики диабетической автономной гастропатии – является измерение опорожнения желудка с помощью сцинтиграфии перевариваемых твердых веществ с 15-минутными интервалами в течение 4 часов после приема пищи, с оптимизацией уровня глюкозы перед сканированием, чтобы избежать ложноположительных результатов. Дыхательный тест с ¹³C-октановой кислотой становится более легкой альтернативой.

Общество ядерной медицины и Американское общество нейрогастроэнтерологии и моторики рекомендуют 4-часовой тест с использованием муки из яичного белка с радиоактивной меткой, джема, тостов и воды. Эта еда, которая содержит 255 ккал, 72% углеводов, 24% белка, 2% жира и 2% клетчатки, используется в исследованиях, проводимых консорциумом по исследованию пареза желудка NIDDK. Для этого приема пищи отложенный ГЭ определяется как удержание > 60% через 2 часа и / или 10% через 4 часа. От умеренной до тяжелой отсроченной ГЭ считается задержка > 20% через 4 часа.

Во многих центрах сканирование выполняется только в течение 2 часов, что, как полагают, является неоптимальным.

Дозиметрия излучения для этих тестов зависит от используемой еды, пола пациента и времени прохождения через желудочно-кишечный тракт. У людей с нормальным кишечным транзитом сэндвич-еда ^{99m}Tc – яичный белок с низким содержанием жира, одобренная многими обществами, по оценкам, подвергает стенку желудка воздействию излучения 1 мЗв у мужчин и 1,23 мЗв у женщин. Лучевая нагрузка выше у лиц с задержкой транзита и в толстую кишку, чем в желудок. Для сравнения: в 2009 г. средняя эффективная доза от естественных и медицинских источников излучения составляла 3,1 и 3,0 мЗв соответственно.

Дифференциальная диагностика пареза желудка. Симптомы пареза желудка, по определению, аналогичны симптомам доброкачественной или злокачественной обструкции выходного отверстия желудка, которую можно легко исключить с помощью эндоскопии верхних отделов желудка. Гастропарез можно легко дифференцировать от большинства других органических причин симптомов верхних отделов ЖКТ (острого холецистита и др.).

Сахарный диабет и рак поджелудочной железы (аденокарцинома поджелудочной железы). Длительно существующий СД 2 типа является фактором риска рака поджелудочной железы. И наоборот, эпидемиологические исследования показывают, что СД может быть проявлением явного или скрытого рака поджелудочной железы (у ~ 1% людей с впервые возникшим СД > 50 лет диагностируется рак поджелудочной железы в течение 3 лет; пациенты страдают гипергликемией в среднем от 30 до 36 месяцев до постановки диагноза рака. Аналогичные результаты были получены у ветеранов США. Следовательно, клиницисты должны тщательно выяснять (особенно связанные с приемом пищи) симптомы желудочно-кишечного тракта у пациентов с впервые диагностированным СД.

Сахарный диабет и хроническая кишечная псевдообструкция.

Хроническая кишечная псевдообструкция - состояние, приводящее к нарушению моторики тонкого кишечника и его дилатации. Когда в этот процесс вовлекается желудок, может возникнуть задержка его опорожнения. При необходимости следует выполнить визуализацию брюшной полости и / или манометрию тонкой кишки для выявления хронической псевдообструкции кишечника. Отличить гастропарез от других неорганических желудочно-кишечных расстройств, связанных с тошнотой и рвотой, может быть сложнее. За исключением потери веса, которая чаще встречается у пациентов с отсроченной автономной гастроэнтеропатией, симптомы верхних отделов ЖКТ не различают пациентов с диабетом с нормальной, отсроченной или быстрой гастроэнтеропатией.

В когорте пациентов с гастропарезом NIDDK и диабетом, а также – недиабетических пациентов с хронической тошнотой и рвотой – пациенты с нормальным опорожнением желудка и отсроченной гастроэнтеропатией были практически неразличимы. Тщательный анамнез необходим, чтобы отличить регургитацию, которая возникает при гастроэнтеропатии и синдроме руминации, от рвоты, которая возникает при гастропарезе. Это различие имеет решающее значение, потому что срыгивание и руминация просто и эффективно управляются поведенческим вмешательством (то есть диафрагмальным дыханием). В отличие от рвоты, которая влечет за собой сильную рвоту, срыгивание и пережевывание – рвоты характеризуются повторяющимся, легким отрыгиванием недавно проглоченной пищи в рот с последующим повторным пережевыванием и повторным глотанием или

отхаркиванием пищи. Нередко руминация – это привычка, часто иницируемая отрыжкой, глотанием или раздражением неба языком.

Сокращение брюшной мышцы с расслаблением нижнего сфинктера пищевода вызывает регургитацию, которая обычно возникает в течение 15 минут после начала приема пищи. Рвота при гастропарезе возникает позже в постпрандиальном периоде. У некоторых пациентов отличить рвоту от срыгивания бывает сложно по двум причинам. Во-первых, задержка опорожнения желудка при гастропарезе может предрасполагать к срыгиванию; следовательно, рвота и срыгивание могут сосуществовать. Во-вторых, после начального срыгивания пищи без усилий следует рвота.

Анорексия и булимия. Анорексия и булимия могут иметь сходные черты с симптомами автономной гастроэнтеропатии. Нервная анорексия в основном встречается у подростков и молодых взрослых женщин.

У пациентов с анорексией искаженный образ тела и страх ожирения. Они прибегают к навязчивой диете и добровольному голоданию, чтобы поддерживать крайне низкую массу тела, что, в свою очередь, может задерживать опорожнение желудка. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, анорексия, преждевременное насыщение, тошнота и рвота) являются обычными. Возобновление питания и восстановление нормальной массы тела может нормализовать как симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, так и опорожнение желудка.

У пациентов с нервной булимией наблюдаются периодические эпизоды переедания, за которыми часто следует рвота, строгая диета или голодание, использование слабительных или мочегонных средств, или энергичные упражнения для предотвращения набора веса.

При булимии опорожнение желудка может быть нормальным, быстрым или отсроченным. Кроме того, согласно публикациям, признается, что молодые люди с СД 1 типа в детстве имеют повышенный риск расстройств пищевого поведения, клинические проявления которых обусловлены изменением режима инсулиновой терапии, например, началом терапии с использованием инсулиновой помпы. Помимо срыгивания, расстройств пищевого поведения и самоиндуцированной рвоты, существуют две другие причины необъяснимой тошноты и рвоты, а именно синдром циклической рвоты и синдром каннабиноидной гиперемезии.

Синдром циклической рвоты, как правило, поражает молодых людей, характеризуется отдельными повторяющимися эпизодами сильной тошноты и рвоты, которые обычно длятся от 3 до 5 дней и происходят примерно каждые 3-4 месяца. Рвота часто начинается внезапно, хотя может возникнуть тошнота и боль в животе. Симптомы обычно исчезают постепенно, и в перерывах между эпизодами у пациентов могут быть более легкие симптомы, но не рвота. Это может быть связано с менструацией (менструальный цикл), спровоцировано беременностью или связано с СД.

Распространенные причины эпизодов синдрома циклической рвоты включают стресс, недосыпание, инфекции, пищу, укачивание и лекарства. Когда эпизоды рвоты становятся ближе друг к другу, дифференцируют сливающиеся проявления синдрома циклической рвоты от более типичных повседневных симптомов гастропареза у взрослого, что может вызвать диагностические затруднения. В отличие от гастропареза, при синдроме циклической рвоты эпизоды рвоты являются стереотипными, потеря веса встречается редко, и до 60% людей имеют быструю динамику опорожнения желудка.

В международных обзорах по проблеме диабетической автономной гастроэнтеропатии обсуждается дифференциальная диагностика с синдромом каннабиноидной гиперемезии. Подобно синдрому циклической рвоты, синдром каннабиноидной гиперемезии также характеризуется стереотипной эпизодической рвотой. Пациенты, как правило, имеют длительный анамнез чрезмерного употребления каннабиса, что часто связано со склонностью к горячему душу. Эпизоды рвоты облегчаются при длительном прекращении употребления каннабиса. Всех пациентов с СД и рвотой рекомендуют спросить об употреблении каннабиса. Обычно опорожнение желудка при синдроме циклической рвоты и синдроме каннабиноидной гиперемезии бывает нормальным или быстрым, хотя до 14% из большой серии пациентов перенесли гастроэнтеростому. Рекомендуют искать и другие возможные объяснения желудочно-кишечных симптомов (например, алкоголь или лекарства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты или опиоиды). В редких случаях эндокринные расстройства, связанные с нарушением обмена веществ, также могут имитировать гастропарез. Недостаточность надпочечников может приводить к симптомам, сходным с симптомами гастропареза, а также связана с задержкой опорожнения желудка ГЭ. Клинические признаки болезни Аддисона в виде характерной гиперпигментации слизистых оболочек и кожных рубцов, лабораторные критерии первичной надпочечниковой недостаточности (гиперкалиемия, эозинофилия, аномально низкий уровень кортизола, отсутствие адекватного подъема кортизолемии в тесте с синактеном/АКТГ) – помогают в дифференциальной диагностике.

Описаны случаи ошибочного диагноза гастропареза у пациентов с почечным канальцевым ацидозом (у детей) и гиперкальциемией. Базовые лабораторные исследования, включая pH, уровни хлоридов и кальция, помогают в диагностическом поиске.

Гастропарез может напрямую влиять на гликемический контроль (например, дозы инсулина или других глюкозоснижающих средств) и может быть причиной вариабельности гликемии и необъяснимой гипогликемии из-за диссоциации между абсорбцией пищи и фармакокинетическими профилями инсулина и других препаратов.

Нарушение моторики толстого кишечника. Нарушение моторики толстой кишки и аноректальная дисфункция (то есть нарушение расслабления анальных сфинктеров и пуборектальной мышцы во время дефекации) могут способствовать запору при СД. Нарушение моторики толстой кишки характеризуется нарушенной сократительной реакцией толстой кишки на прием пищи и замедленным прохождением через толстую кишку. Пациенты

со сниженной ректальной чувствительностью могут не ощущать желания испражняться.

Диабетическая офтальмонейропатия. Диагностикой занимается мультидисциплинарная команда. Наблюдение офтальмолога и проведение им дифференциальной диагностики – основа успешного ведения пациента с СД. Стадии диабетической ретинопатии не всегда коррелируют с рисками роговичной нейропатии.

Диагностический протокол офтальмологического осмотра дополняется в ряде центров определением новых маркеров автономной кератопатии. Так, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFB-3) являются важными компонентами протеома слезной пленки и обладают мощными нейропротективными функциями.

У диабетиков защитный эффект IGF-1 на роговичные нервы нарушается, поскольку IGF-1 секвестрируется IGFB-3, экспрессия которого повышается из-за гипергликемии и связанного с ней окислительного стресса. Этот сдвиг в балансе IGF-1 / IGFBP-3 может привести к апоптозу и дегенерации роговичных нервов. *Уровень IGFB-3 в слезах у диабетиков в 3,5 раза выше, чем у людей, не страдающих диабетом, и сильно коррелирует с повреждением роговичных нервов. Следовательно, IGFB-3 может служить биомаркером тяжести диабетической нейропатии роговицы.*

Субстанция Р (SP) в слезной жидкости - *может быть еще одним потенциальным биомаркером диабетической нейропатии роговицы. SP - ключевой нейропептид, секретируемый нервами роговицы, поддерживает целостность эпителия роговицы, опосредуя миграцию, пролиферацию и дифференциацию эпителия через рецептор нейрокина-1. У диабетиков SP играет роль в восстановлении чувствительности роговицы, модулируя нейрогенное воспаление. Концентрация SP в слезах была значительно снижена у пациентов с СД I типа и нейропатией по сравнению с пациентами без DPN и здоровыми людьми и коррелировала как с плотностью роговичных нервных волокон, так и с периферической и автономной нейропатией.*

Судомоторная нейропатия. При дифференциальной диагностике судомоторной нейропатии выделяют вторичный генерализованный (общий) гипергидроз, который дифференцируют с первичным гипергидрозом, гипергидрозом при приеме ряда лекарств, наличии сердечно-сосудистых расстройств, дыхательной недостаточности, инфекций, злокачественных новообразований, эндокринных нарушений (вегето-сосудистые реакции в

перименопаузальном, акромегалией, гипогликемией, карциноидным синдромом, феохромоцитомой, тиротоксикозом).

Региональный гипергидроз – может развиваться вследствие цереброваскулярных нарушений, повреждения периферических нервов с появлением зоны ангидроза (снижения или прекращения потоотделения) и компенсаторного гипергидроза. Фокальный гипергидроз часто имеет место при «вкусном» потоотделении. Наличие синдрома густаторной потливости лица (потоотделения в области лба и над верхней губой при употреблении горячей или острой пищи).

Подошвенный гипергидроз у пациентов с СД часто сочетается с микотическими поражениями кожи и ногтей стоп. Длительное увлажнение кожи способствует её микотическому и бактериальному поражению.

Диагностика гипергидроза, как правило, является клинической и производится на основе анамнеза и осмотра. Разграничивают первичный гипергидроз и вторичный, обусловленный собственно диабетической автономной нейропатией.

В пользу первичного гипергидроза можно говорить при наличии видимой на глаз зоны повышенного потоотделения (ладони, стопы, подмышки), продолжительном течении (не менее шести месяцев), отсутствии явной на то причины и наличии хотя бы двух дополнительных признаков: двустороннее (слева и справа) и симметричное проявление интенсивности состояния; частота повышенного потоотделения – не менее одного эпизода в неделю; негативное влияние на повседневную активность, например, невозможность следовать дресс-коду на работе или пожать руку; возникновение первых признаков "беспричинного" повышенного потоотделения до 25 лет; присутствие гипергидроза у родственников; отсутствие потоотделения в ночное время во сне.

Определение интенсивности потоотделения с количественной оценкой не имеет клинического значения и проводится либо в научных целях, либо с целью объективной оценки выраженности гипергидроза перед проведением инвазивного лечения (редко). Большее значение имеет оценка влияния гипергидроза на качество жизни. Для этого используются специальные шкалы. Чаще всего пациентам проводят пробу Минора или йод-крахмальный тест. Последний метод диагностики используют для определения границ подмышечного гипергидроза. Тест выполняется путём нанесения водного раствора Люголя на высушенную область подмышки, после чего на кожу наносится крахмал в виде порошка. Выступающий на поверхности кожи пот смачивает имеющийся на поверхности йод и обеспечивает его реакцию с крахмалом, проявляющуюся в его почернении. Остальные тесты, такие как гравиметрия, эвапометрия и нингидриновый тест имеют исключительно научно значение и в повседневной клинической практике не используются.

Внезапные нераспознаваемые гипогликемии. Затрудняют возможность достижения хорошей компенсации. Учитывают индивидуальные низкие значения гликемии, при которых пациент остается в сознании, это опосредованно отражает частоту гипогликемий. «Хорошие» величины HbA1c у пациента с гипогликемиями говорят именно о факте наличия гипогликемий, а не о хорошем качестве метаболической компенсации. Это - «ложно хорошие» значения HbA1c.

Персонализация диагностического алгоритма у пациента с нераспознаваемыми гипогликемиями обязательна. Оптимально проведение круглосуточного мониторинга гликемии (SMBG). Анализ данных позволяет пересмотреть лечебный протокол.

Уровень глюкозы менее 3,0 ммоль / л включен ADA и EASD в классификацию гипогликемии как критерий «клинически важный» (в дополнение к <3,9 ммоль / л и тяжелой гипогликемии). Тяжелая гипогликемии у взрослых рассматривается как состояние, при котором требуется помощь другого человека для выздоровления.

ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ АВТОНОМНЫХ НЕЙРОПАТИЯХ

В настоящее время не существует специального лечения ДН, кроме оптимизации гликемического контроля и липидных параметров. Интенсивный гликемический контроль приводит к эффективной профилактике DN и автономной кардиоваскулярной нейропатии у пациентов с СД 1 типа и может замедлить их прогрессирование при СД 2 типа, но не может обратить вспять повреждение нервов.

Терапевтические стратегии (фармакологические и нефармакологические), которые уменьшают болезненную ДН/DN и симптомы АН/АН, могут облегчить боль и улучшить качество жизни.

У всех пациентов с СД и ДН необходимо учитывать другие причины нейропатии, помимо диабета: токсины (алкоголь), нейротоксические препараты (химиотерапия), дефицит витамина В12, гипотироз, заболевания почек, злокачественные новообразования (множественная миелома, бронхогенная карцинома), инфекции (ВИЧ), хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия, врожденные нейропатии и васкулит.

Контроль параметров гликемии. Интенсивный контроль уровня глюкозы у людей с СД 1 типа резко снижает частоту как дистальной полинейропатии, так и автономных нейропатий (снижение относительного риска на 78%). Интенсивный контроль уровня глюкозы у лиц с СД 2 типа, как

следует из завершившихся исследований, снижает риск развития DSPN умеренно (снижение относительного риска на 5–9%). Это несоответствие подчеркивает тот факт, что у многих пациентов с СД 2 типа диабетическая нейропатия развивается, несмотря на адекватный контроль уровня глюкозы, из-за предшествующего длительного существования бессимптомной гипергликемии в течение многих лет до диагноза СД 2 типа, наличия иных факторов риска и сопутствующих заболеваний, полипрагмазии, гипогликемий, ожирения.

Существуют доказательства профилактики CAN с помощью интенсивного контроля глюкозы, разработанного для достижения гликемии, близкой к нормальной при СД 1 типа, что подтверждается снижением риска возникновения CAN на 45%, что оценивается с помощью тестов с высокой воспроизводимостью и чувствительностью. в большой выборке во время исследования «Контроль диабета и его осложнений» и на 31% во время его последующего наблюдения, исследования «Эпидемиология вмешательств и осложнений диабета». Эти данные помогают обосновать необходимость введения и поддержания жесткого контроля уровня глюкозы как можно раньше в течение СД 1 типа. Напротив, гликемический контроль при СД 2 типа не снижал риск CAN. Однако многофакторное вмешательство, которое включало модификацию образа жизни и целевые факторы риска гипергликемии и сердечно-сосудистых заболеваний, снизило риск CAN на 60% у людей с СД 2 типа.

Гипогликемии. Внезапные нераспознаваемые гипогликемии.

Программы, направленные на минимизацию частоты «внезапных» гипогликемических реакций у пациентов с СД и диабетической автономной нейропатией включают следующие рекомендации: базальный инсулин и болюсный инсулин перед едой разделены; интенсивный мониторинг гликемии в течение суток – SMBG; подсчет углеводов; структурированный письменный учебный план. Обучение расчёту дозы инсулина на основе количества углеводов в пище, сохраняя при этом целевые уровни глюкозы в крови. Понижение HbA1c при одновременном снижении риска гипогликемии.

Персонализация лечебного прокола у пациента с СД и спонтанными гипогликемиями обязательна. При выборе пероральных глюкозоснижающих средств учитывают фармакодинамические характеристики препарата и риски гипогликемий, оптимальны – формы лекарственных средств модифицированного высвобождения. При комбинированной схеме лечения выбирают безпиковые аналоги инсулина длительного действия. Для прандиальных подколок – ультракороткие инсулины. Обучение пациента –

обязательно. В ряде ситуаций как СД 1, так и 2 типов рассматривают помповую терапию последнего поколения. Учитывают ментальную характеристику пациента, приверженность самоконтролю, рекомендациям медперсонала.

Лекарственные средства, модифицирующие болезнь. Несмотря на недавние значительные успехи в выяснении патогенеза диабетических нейропатий, остается нехватка вариантов лечения, которые бы эффективно воздействовали на естественную историю данного осложнения или обращали бы вспять их течение после установления.

Были исследованы несколько патогенетических фармакотерапевтических средств, но данные рандомизированных клинических испытаний ограничены. Как отмечают лидирующие диабетологические сообщества, необходимы надежные клинические испытания, нацеленные на возможные механизмы лечения осложнений диабета, чтобы продвинуть перспективные методы лечения ДН.

На настоящий момент все международные диабетологические сообщества отмечают, что отсутствуют патогенетические варианты лечения, направленные на нейропатическое заболевание.

Нейропатическая боль. Пациент с СД и диабетической автономной нейропатией как правило имеет проявления дистальной симметричной полинейропатии. В случае наличия болевого синдрома – нейропатическая боль должна быть минимизирована/ликвидирована. Существует несколько классов лекарств для лечения боли при DSPN. В настоящее время прегабалин и дулоксетин получили одобрение регулирующих органов для лечения боли при DSPN Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), Министерства здравоохранения Канады и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA).

Опиоидный тапентадол одобрен регулируемыми органами США и Канады, но доказательства его использования слабее.

Противосудорожные препараты. Прегабалин, лиганд $\alpha 2$ - δ субъединицы кальциевых каналов, является эффективным средством лечения нейропатической боли. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях сообщалось о 30-50% снижении эффективности нейропатической боли.

Прегабалин, в отличие от габапентина имеет линейную и пропорциональную дозу абсорбции в терапевтическом диапазоне доз (150-600 мг/день), быстрое начало действия и требует минимального титрования.

Габапентин также связывает $\alpha 2$ - δ субъединицу кальциевого канала, но, учитывая его фармакокинетический профиль, габапентин требует постепенного титрования.

Управление нейропатической болью остается проблемой. Учитывая высокий риск наркомании, злоупотребления, психосоциальных проблем и смертности, опиоиды не рекомендуются в качестве агентов первого, второго или третьего ряда для лечения болезненного DSPN, ассоциированной с автономной нейропатией у пациента с СД.

Симптоматическое лечение кардиальной автономной нейропатии.

Ортостатическая гипотензия. Лечение ортостатической гипотензии включает как фармакологические, так и нефармакологические вмешательства. Немедикаментозные меры включают физическую активность и восполнения объема жидкостью и солью. При ортостатической гипотензии назначают обильное питье, контрастный душ, эластичное бинтование нижних конечностей либо эластичные чулки, рекомендуют несколько увеличить прием пищевой соли. С кровати и стула пациенту необходимо вставать медленно.

Фармакологические методы лечения включают симпатомиметические агенты, такие как мидодрин / midodrine, периферический селективный, прямой агонист $\alpha 1$ -адренорецепторов, одобренный FDA для лечения ортостатической гипотензии и дозируемый постепенно до эффективности, или дроксидопа, одобренный FDA для лечения нейрогенной ортостатической гипотензии. Низкие дозы флюдрокортизона также могут быть полезны для восполнения объема у некоторых пациентов, хотя растет беспокойство по поводу риска гипертензии в положении лежа на спине. При сочетании ортостатической гипотензии и артериальной гипертензией назначают блокаторы β -адренергических рецепторов.

В лечении диабетической кардиальной нейропатии с тахикардией покоя обсуждают применение ивабрадина. Ивабрадин (Кораксан) – представитель класса препаратов – ингибиторов ионных if -каналов, играющих ключевую роль в регуляции ЧСС; оказывает избирательное и специфическое действие. В отличие от других средств, которые уменьшают ЧСС, ивабрадин сохраняет сократимость миокарда и диастолическую функцию, при этом не оказывает влияния на электрофизиологические параметры, не снижает АД. Дозу ивабрадина титруют (2,5 мг – 5 мг/сутки).

Гастропарез. В лечение диабетического гастропареза – могут быть полезны изменения в диете, например, несколько приемов пищи небольшими порциями и уменьшение потребления жиров и жиров. Отмена препаратов, влияющих на перистальтику желудочно-кишечного тракта, таких как опиоиды, холинолитики, трициклические антидепрессанты, агонисты рецепторов GLP-1, прамлинтид и, возможно, ингибиторы DPP-4

(дипептидилпептидазы- 4), также может улучшить перистальтику кишечника. При тяжелом гастропарезе необходимы фармакологические вмешательства.

Метоклопрамид, прокинетический агент, является единственным утвержденным FDA средством для лечения пареза желудка. Однако доказательства относительно его пользы слабы, и, учитывая риск серьезных нежелательных явлений – экстрапирамидных симптомов, таких как острые дистонические реакции, лекарственный паркинсонизм, акатизия и поздняя дискинезия, его использование для лечения гастропареза более 5 дней больше не рекомендуется FDA.

Акатизия – клинический синдром, характеризующийся постоянным или периодически возникающим неприятным чувством внутреннего двигательного беспокойства, внутренней потребности двигаться или менять позу, и проявляющийся в неспособности больного долго сидеть спокойно в одной позе или долго оставаться без движения.

Метоклопрамид следует использовать для тяжелых случаев, не поддающихся лечению другими методами.

Пациентам с тяжелыми симптомами может потребоваться вентилирующая гастростомия или еюностомия и / или электростимуляция желудка.

Модификации диеты и фармакологическое лечение прокинетиками для увеличения перистальтики желудка составляют основу лечения.

Однако использование прокинетиков ограничено побочными эффектами и серьезными побочными эффектами, в результате чего метоклопрамид является единственным лекарством, одобренным FDA для лечения пареза желудка.

В настоящее время исследуются новые методы лечения, включая агонисты рецептора мотилина, агонисты рецептора грелина и антагонисты рецептора нейрокинаина, селективные агонисты рецепторов 5-гидрокситриптамина.

Реламорелин (RM-131) - агонист пентапептидных рецепторов грелина, который устраняет послеоперационную кишечную непроходимость желудка или задержку опорожнения желудка. Прокинетическая эффективность на моделях желудочно-кишечных расстройств показала, что реламорелин в 600–1800 раз более эффективен по сравнению с другими миметиками грелина в увеличении опорожнения желудка. Реламорелин ускорял полупериод опорожнения желудка от твердых веществ у пациентов с диабетом 2-го или 1-го типа, у которых ранее были зарегистрированы случаи задержки опорожнения желудка. В исследовании фазы II продолжительностью 4 недели у пациентов с диабетом 1-го типа реламорелин ускорял опорожнение

желудка и уменьшал симптомы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с высокой исходной рвотой.

Новые агонисты рецепторов 5-HT₄. В прошлом недостаточная селективность агонистов 5-HT₄ рецепторов, таких как цизаприд, который широко использовался для лечения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, была связана с редкими сердечными аритмиями из-за воздействия на ионные каналы [калиевый канал замедленного выпрямления (IKr)] в сердечной мышце. Новые прокинетики, изучаемые в настоящее время, обладают большей селективностью и специфичностью в отношении рецепторов 5-HT₄ в желудочно-кишечном тракте, чем в отношении канала IKr, и обладают меньшей внутренней активностью в отношении сердечной мышцы. В предварительном исследовании продемонстрирована эффективность пруклоприда при гастропарезе.

Велусетраг - селективный агонист рецептора 5-HT₄. В прошлом велусетраг (15, 30 или 50 мг в день), вводимый пациентам с хроническим идиопатическим запором в течение 4 недель, приносил хорошие результаты.

Транспилорическое стентирование, электрическая стимуляция желудка и пероральная эндоскопическая миотомия желудка предоставляют механические варианты вмешательства, а хирургические вмешательства при тяжелом трудноизлечимом гастропарезе включают лапароскопическую пилоропластику или гастрэктомию.

Последствия: успехи в изучении патофизиологии и лечения диабетического гастропареза были ограничены, особенно из-за несоответствия между симптомами и серьезностью задержки опорожнения желудка. Установленные варианты лечения ограничены; однако недавние фармакологические и хирургические вмешательства выглядят многообещающими.

Нарушение моторики толстого кишечника. Запор у пациента с диабетической автономной гастроэнтеропатией. При лечении запора руководствуются его патофизиологией. Пациентов с расстройством дефекации следует направлять на терапию биологической обратной связью тазового дна. Пациентам, у которых нет нарушений дефекации, терапию следует начинать с добавок пищевых волокон и / или осмотических или стимулирующих слабительных. Если эти агенты не работают, можно рассмотреть другие агенты (например, стимуляторы секреции или ингибитор холинэстеразы).

Урогенитальная автономная нейропатия. В случае эректильной дисфункции у пациента с СД – схема лечения и выбор лечебных методик определяются урологом-андрологом и эндокринологом.

В патогенетическое лечение диабетической нейропатии и эректильной дисфункции входят – физическая активность, правильное питание, отказ от курения и чрезмерного приема алкоголя, борьба с лишним весом, достижение целевых значений гликемии и липидных параметров, АД.

Важна коррекция андрогенного дефицита. Предпочтение отдают гелевым формам препаратов тестостерона, которые позволяют имитировать физиологические суточные концентрации тестостерона в крови (андрогель 1% – пакетики по 2.5 мг и 5 мг). Титрация дозы проводится под контролем уровня тестостерона крови, количества эритроцитов и величины Hb крови.

В настоящее время основой лечения ЭД является терапия ингибиторами ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5). В международных руководствах сообщается, что они оказывают большое влияние на эректильную функцию и качество жизни, и их следует предлагать в качестве терапии первой линии мужчинам с диабетом, желающим лечить ЭД. При эректильной дисфункции в зависимости от ее патогенетического варианта используют ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафила цитрат, тадалафил и варденафила гидрохлорид), синтетические аналоги естественного простагландина E₁. Варденафил в отношении влияния на фосфодиэстеразу-5 сильнее силденафила более чем в 10 раз, оказывает меньшее по сравнению с силденафилом влияние на светоощущение и меньшее по сравнению с силденафилом и тадалафилом влияние на сперматогенез.

Среди пациентов с недостаточностью эффекта ингибитора ФДЭ5 использование вакуумного сужающего устройства может спасти значительный процент эректильной функции и должно быть рассмотрено.

Противопоказания к применению ингибиторов ФДЭ5 включают нестабильную стенокардию или не леченную ишемию сердца и одновременный прием нитратов. У мужчин с диабетом регистрируют меньше побочных эффектов от ингибиторов ФДЭ5, чем у населения в целом. Полагают, что это результат изменения вазомоторного тонуса или других факторов.

Направление к специалисту по ЭД следует предложить мужчинам, которые не реагируют на ингибиторы ФДЭ5 или которым использование ингибиторов ФДЭ5 противопоказано. Можно рассмотреть терапию второй линии (например, вакуумные сужающие устройства, интракорпоральную инъекционную терапию простагландином E₁ [PGE₁] отдельно или в

комбинации с папаверином и фентоламином [тройная терапия], или интрауретральная терапия с использованием PGE1) или терапию третьей линии (протез полового члена). для этих мужчин.

Методы интракавернозного введения препаратов синтетических аналогов естественного простагландина E₁ (алпростадил) не являются оптимальными при необходимости длительной коррекции эректильной дисфункции у лиц с СД. Предпочтительнее - введение алпростадил интрауретрально. В ряде ситуаций оптимально рассмотрение вопроса о протезировании и иных реконструктивных операциях. Качество компенсации метаболических нарушений и контроль АД принимается во внимание при выборе оперативных технологий.

Нейрогенный мочевой пузырь. Стратегию и долговременную тактику ведения пациентов с СД и нейрогенным мочевым пузырем определяют на основании прогноза течения диабетической автономной нейропатии и оценки урологического статуса при совместных усилиях эндокринолога, невролога и уролога. С целью повышения сократимости детрузора мочевого пузыря используют холинергические препараты. Могут применяться антихолинэстеразные препараты.

Для стимуляции парасимпатической иннервации применяют М-холиномиметики (бетанехол хлорид, карбахол и др.). Рекомендуют назначение ацеклидина (холиномиметик, стимулирующий преимущественно холинореактивные системы организма). Эффективны и непрямые холиномиметики – антихолинэстеразные средства, особенно пролонгированного действия (дистигмин бромид и др.).

Антихолинэстеразные препараты с мускариноподобным эффектом оказывают также и никотиноподобное действие в симпатических ганглиях, что ведет к возбуждению α-адренорецепторов и может приводить к повышению сопротивления оттоку мочи. Поэтому в таких случаях одновременно назначают селективные α1-адреноблокаторы (празозин, доксазозин, теразозин, тамсулозин и др.).

В некоторых случаях выполняют катетеризацию мочевого пузыря. Присоединение или наличие инфекции мочевыводящих путей требует адекватной и длительной антибактериальной терапии.

Диабетическая офтальмонейропатия. Серьезные последствия нейрональных изменений в диабетической роговице и финансовые затраты на их лечение стимулируют поиск новых лечебных технологий, нейропротективных методов коррекции диабетической нейропатии роговицы.

В Национальной службе здравоохранения Италии средние годовые затраты на лечение нейротрофической кератопатии на одного пациента с СД могут варьироваться от 5167 евро (стойкий эпителиальный дефект) до 10,885 евро (язва роговицы без перфорации).

Терапевтические цели лечения нейропатии роговицы/ на стадии 1 включают:

-поддержание целостности эпителия роговицы и предотвращение ее разрушения;

- улучшение здоровья и качества эпителия роговицы;

- предотвращение перехода к стадии 2 НК.

1 этап. Для стадии 1 НК прекращают прием всех местных лекарств, если это возможно, за исключением искусственных слез или мазей без консервантов, чтобы избежать токсической кератопатии от консервантов. С целью уменьшения сопутствующего воспаления используют местно стероиды без консервантов, нестероидные противовоспалительные препараты или циклоспорин.

Местные стероиды следует использовать с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск вторичных микробных инфекций. Введение местно НПВП также может привести к повышенной склонности к плавлению и перфорации роговицы, поскольку они препятствуют заживлению стромы, поэтому их следует вводить с осторожностью.

Рекомендуется лечение заболеваний глазной поверхности (экспозиционный кератит, сухой глаз и дефицит лимбальных стволовых клеток, а также аномалии век), негативно влияющих на глазную поверхность и ухудшающих прогноз НК.

Окклюзия точек помогает удерживать естественные слезы и способствует процессу заживления роговицы. Окклюзия слезной точки может быть достигнута с помощью различных методов, таких как временные коллагеновые пробки или пробки короткого действия, постоянные пробки слезных или канальцевых каналов, а также лазерное прижигание или хирургическая перевязка, однако возможны с такие осложнения, как экстррузия слезной точки, местное раздражение, образование пиогенной гранулемы. Для получения оптимальных результатов решающее значение имеет время установки пробок слезных точек. Вставки следует избегать во время активного воспаления, так как это может привести к накоплению слез, которые сконцентрированы с провоспалительными цитокинами, что препятствует заживлению ран роговицы.

2 этап Цели лечения стадии 2 НК включают реэпителизацию обнаженной стромы и предотвращение инфекций роговицы и лизиса стромы. Эти цели вмешательства могут быть достигнуты терапевтическими методами.

Обработка раны. У некоторых пациентов с СД и НК передний край заживающего эпителия может становиться нагроможденным, что может предотвратить миграцию эпителия роговицы через дефект эпителия. Удаление скрученных краев нейротрофической язвы способствует реэпителизации роговицы, вызывая заживляющую реакцию в окружающем эпителии.

Терапевтические контактные линзы. Роговичные или склеральные терапевтические контактные линзы могут способствовать целостности глазной поверхности, поскольку они уменьшают травму век и создают резервуар терапевтических агентов и смазок между контактной линзой и роговицей, а также увеличивают время их удерживания на глазе. поверхность.

Тем не менее, терапевтические контактные линзы следует с осторожностью использовать у пациентов с нейрональной кератопатией, поскольку уменьшение или отсутствие ощущения боли в роговице может маскировать ранние признаки инфекций роговицы.

Глазные капли с аутологичной сывороткой. За последнее десятилетие наблюдается повышенный интерес к использованию глазных капель аутологичной сыворотки для лечения стойких дефектов эпителия роговицы у пациентов с НК стадии 2, которые не реагируют на лечение.

3 этап НК может прогрессировать до стадии 3, когда у пациентов с СД и офтальмонейропатией может развиваться перфорация роговицы и / или расплавление стромы роговицы. Лечение направлено на предотвращение лизиса стромы роговицы и перфорации роговицы. Применение цианоакрилатного клея с последующим использованием контактных линз с мягкой повязкой или АМТ показало свою эффективность при закрытии перфорации, если она менее 3 мм. Для более крупных дефектов обычно требуется конъюнктивальный лоскут или ламеллярная / проникающая кератопластика.

Хотя тектоническая кератопластика восстанавливает структурную целостность роговицы и обеспечивает лучшее зрение, чем АМТ или конъюнктивальные лоскуты, если задействована зрительная ось, они несут риск отторжения и разрушения трансплантата.

Отсутствие трофической поддержки из-за денервации роговицы в результате хирургического вмешательства также может замедлить

заживление эпителиальной раны, что требует особого внимания. Имплантация бостонского кератопротеза также может быть рассмотрена для визуальной реабилитации пациентов, перенесших несколько неудачных хирургических вмешательств по поводу тяжелой НК.

Кроме того, для лечения тяжелых НК также были предложены биологические полимеры для местного применения, такие как агент, регенерирующий матрикс (RGTA). RGTA способствует заживлению роговицы, обеспечивая сайты связывания для факторов роста и предотвращая протеолиз стромы.

Судомоторная нейропатия. При коррекции гипергидроза у лиц с СД рассматривают медицинские антиперспиранты, косметические растворы, присыпки, лекарственные средства с ботулотоксином (Диспорт и др.). Используют лазерные технологии.

Антиперспиранты на основе солей алюминия. Этот распространённый метод коррекции повышенного потоотделения может применяться у пациентов с СД. Эффективность медицинского антиперспиранта определяется концентрацией солей алюминия (чаще алюмохлоридов). На начальном этапе можно использовать спрей с 10-12% концентрацией, однако чаще всего применяются антиперспиранты с 15% концентрацией, а также с 20%, 25% и 30%. Более высокие концентрации в связи со значительным раздражающим действием на кожу используются очень редко.

Механизм действия антиперспирантов: проникновение действующего вещества внутрь пор с последующим образованием металлопротеиновых пробок, препятствующих выделению пота. Процесс проникновения препарата занимает не менее одного часа после нанесения, в связи с этим антиперспирант следует наносить только на ночь перед сном и только на сухую кожу. Утром препарат необходимо смывать. Неверным является нанесение антиперспирантов утром после душа. В этом случае потовые железы, активные утром, будут дополнительно стимулированы, и выделяющийся пот смоем нанесённый антиперспирант. Нанесение антиперспиранта на влажную поверхность способствует раздражению кожи по типу химического ожога.

Эффективность лечения антиперспирантами достаточно высока при подмышечном гипергидрозе. Обращают внимание, что в случае длительного лечения (3-4 года) возможно развитие атрофии потовых желёз, и, соответственно, излечение от гипергидроза. При слабо выраженных формах ладонного и подошвенного гипергидроза данное лечение также может быть эффективным.

Инъекции ботулотоксинов. Этот локальный метод избавления от гипергидроза является эффективным при любых локализациях повышенного потоотделения (чаще всего подмышечного). Лечение состоит в проведении внутрикожных инъекций препарата в зоны гипергидроза. Действие метода основано на поглощении нервными окончаниями введённого препарата, фрагмент которого приводит к блокированию выделения ацетилхолина. В связи с быстротой, безопасностью и высокой эффективностью процедуры данный метод и сейчас рассматривается как золотой стандарт лечения подмышечного гипергидроза. Продолжительность эффекта — 6-8 месяцев, после чего требуется повторное лечение. Инъекции ботулотоксинов эффективны и при ладонном гипергидрозе, хотя применяются существенно реже из-за необходимости использования более высоких доз. При лечении этой формы возможно кратковременное ослабление мышц большого пальца (на 2-3 недели), в связи с чем первоначальное лечение лучше проводить на одной руке.

Новые методы локального лечения гипергидроза. К новым локальным методам лечения относят микроволновой термолиз потовых желёз, терапию инъекционными микроиглами с радиочастотным воздействием, микрофокусное ультразвуковое воздействие и локальную гипертермию. Все они применимы только при подмышечной форме гипергидроза. Высокая длительность СД, пожилой возраст пациента и низкое качество метаболического контроля ограничивают применение этих технологий.

Локальная хирургия. Локальный хирургический метод лечения гипергидроза в подмышечных впадинах включает в себя полное иссечение зоны гипергидроза, подкожный шейвинг, лазерный и аспирационный кюретаж зон повышенного потоотделения. Иссечение – самый радикальный метод. Он применяется, как правило, при наличии избыточной кожной складки в области подмышки. Высокоэффективен, но сопровождается у части пациентов грубым рубцовым процессом и ассоциирован с высокими рисками присоединения бактериальной инфекции у лиц с СД, что исключает/ограничивает его применение у этой группы лиц.

Локальный хирургический метод, называемый шейвинг, – частичное иссечение с последующим визуально контролируемым удалением слоя дермы. К малоинвазивным хирургическим методам относят подкожный аспирационный кюретаж. Операцию проводят под местной анестезией. Через мини-разрез вводят инструменты, отделяющие аксиллярный лоскут с последующей аспирацией и кюретажем дермы до истончения кожного лоскута. Метод редко приводит к полному ангидрозу, но достоверно снижает интенсивность потоотделения.

Применение лазерных технологий лечения гипергидроза. Приводит к повреждению потовых желез и снижению выраженности или устранению гипергидроза. У метода нет побочных проявлений. Противопоказания для лазерного лечения – непереносимость анестезии и местные воспалительные или рубцовые процессы. Острый воспалительный процесс является абсолютным противопоказанием, рубцовые изменения – относительным.

Хирургический метод лечения гипергидроза предполагает хирургическое воздействие на симпатические нервы – *симпатэктомию*. Выделяют два способа эндоскопической симпатэктомии – торакальный (грудной) и поясничный. У лиц с СД и судомоторной нейропатией используются ограниченно. Чаще – в случаях сочетания с кардиальной формой автономной нейропатии.

Ангидроз. При развитии ангидроза у пациента с СД 1 и 2 типов – проводят симптоматическую местную терапию (жирные мази, кремы, растворы с мочевиной). Применяют антибактериальные средства в случаях присоединения бактериальных инфекций, антимикотические средства – при появлении микотических инфекций (чаще – кандидозные поражения кожных складок).

При гипергидрозе, ассоциированном с приемом пищи, – ограничивают объемы порций, обращают внимание на температуру блюд, их состав, наличие острых специй.

Достижение оптимального метаболического контроля и параметров АД остается важным условием улучшения качества жизни пациента с СД и автономной нейропатией.

ПРОФИЛАКТИКА ДИАБЕТИЧЕСКИХ АВТОНОМНЫХ НЕЙРОПАТИЙ

Модификации образа жизни. Интенсивные изменения образа жизни становятся эффективными стратегиями лечения для предотвращения DSPN и CAN. В целом такой подход фокусируется либо на физических упражнениях (контролируемые аэробные упражнения с тренировками с отягощениями или без них), либо на комбинированных диетических модификациях и физических упражнениях, хотя соблюдаемые режимы питания варьировались от низкокалорийных с низким содержанием жиров. диеты в соответствии с планом питания средиземноморского типа с умеренно низким содержанием углеводов (45%) и высоким содержанием жиров (35–40%) с содержанием насыщенных жиров <10%. Большинство этих испытаний не включали пациентов с установленным диагнозом. Однако недавнее испытание на

пациентах с СД 2 типа включало в упражнения сообщили об изменении DSPN, о чем свидетельствует регенерация нервов по сравнению с потерей нервов у тех, кто следовал только стандартным методам лечения.

Жесткий контроль глюкозы, нацеленный на гликемию, близкую к нормальной, у пациентов с СД 1 типа резко снижает частоту DSPN и CAN и рекомендуется в качестве эффективной стратегии профилактики.

Один только интенсивный контроль уровня глюкозы умеренно эффективен в предотвращении DSPN или CAN у пациентов с СД 2 типа. При более запущенном заболевании и множественных факторах риска, и сопутствующих заболеваниях следует ставить перед собой цели, ориентированные на пациента. Вмешательства в образ жизни эффективны для предотвращения DSPN и CAN у пациентов с предиабетом, метаболическим синдромом или ранними этапами СД 2 типа.

Фенофибрат – липидкорректирующее лекарственное средство, являющееся агонистом активируемых пролифератором рецепторов- α (PPAR- α). Эффект реализуется через факторы транскрипции, регулирующие различные стадии метаболизма липидов и липопротеинов. Молекулярные механизмы действия фенофибрата – активация транскрипции генов PPAR- α . Активация PPAR- α “включает” гены, отвечающие за метаболизм жирных кислот и частиц, богатых триацилглицеролами. Активация PPAR- α рецепторов стимулирует активность липопротеиновой липазы. *Наиболее важный эффект активации нуклеарных рецепторов – увеличение синтеза антиатерогенных белков apo-A-1 и apo-A-2 (ЛПВП). PPAR- α рецепторы влияют не только на метаболизм липидов, но и вовлечены в регуляцию активности воспаления сосудистой стенки. В итоге снижаются продукция ЛОНП и уровень триацилглицеролемии. Обычная рекомендуемая суточная доза 145 мг. В клиническом исследовании FIELD получены доказательства снижения частоты диабетических микроангиопатий и темпов прогрессирования диабетической нейропатии.*

ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Усугубление симптоматики диабетических автономных нейропатий, диабетической дистальной полинейропатии, появление болевого синдрома – частое последствие перенесенных коматозных состояний, повторяющихся колебаний уровня гликемии в течение суток, особенно – частых гипогликемических реакций или гипогликемической комы.

Дисгликемия (в форме гипер- и гипогликемии, а также - неадекватной вариабельности параметров гликемии) развивается у большинства пациентов в критическом состоянии вне зависимости от наличия в анамнезе верифицированного диагноза СД. Нарушения параметров гликемии у таких пациентов ассоциированы с возрастанием смертности и осложнений. Результаты наблюдений последних десятилетий подтверждают, что качественный гликемический контроль улучшает клинические исходы в этой группе пациентов. Для проведения дифференциальной диагностики генеза впервые зарегистрированной дисгликемии на фоне сосудистых событий, острых инфекционных заболеваний крайне важны исследования гликированного гемоглобина (HbA1c).

Содержание HbA1c в эритроцитах человека достигает 5% от общего количества гемоглобина и существенно повышено при СД.

HbA1c образуется в результате неферментативного присоединения глюкозы к концевой аминокетонной группе β -цепи. Важно, что скорость реакции гликирования пропорциональна концентрации глюкозы в плазме крови и повышение HbA1c отражает увеличение средней концентрации глюкозы в крови в течение периода средней продолжительности жизни эритроцитов – около 120 дней, что позволяет проводить дифференциальную диагностику гипергликемии и случаев впервые диагностируемого СД в ОИТР.

Публикуются новые доказательства перспективности и возможности достижения «жестких» параметров гликемии с применением современных систем мониторинга гликемии и разрабатываемых компьютеризированных программ титрации дозы внутривенного инсулина, что позволит минимизировать негативные исходы у критических пациентов ОИТР с гипергликемией.

В клинической практике выделяют 4 вида диабетических ком и прекоматозных состояний: кетоацидотическая кома или диабетический кетоацидоз (ДКА), гиперосмолярная кома или гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС), лактатацидоз (ЛА), гипогликемическая кома или гипогликемия.

Основой профилактики диабетических ком является постоянный самоконтроль глюкозы в крови. Если уровень гликемии у пациента в течение дня дважды превышает 13,3 ммоль/л, то необходимо проверить наличие кетонов в моче при помощи специальных тест-полосок (типа Уротест или др.).

При наличии кетонов в моче следует немедленно позвонить в поликлинику по месту жительства и обсудить с врачом необходимость

коррекции глюкозоснижающей терапии и профилактику усугубления тяжести состояния.

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острое осложнение СД, возникающее в результате абсолютного или относительного дефицита инсулина, с гипергликемией, кетонурией, метаболическим ацидозом и различной степенью нарушения сознания или без него, при котором необходима экстренная госпитализация. Основная причина ДКА - дефицит инсулина.

Клинические проявления: полидипсия, полиурия, слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, признаки дегидратации и гиповолемии, одышка или дыхание Куссмауля, боли в животе, напряжение и болезненность брюшной стенки, парез кишечника, нарушение сознания вплоть до комы.

Провоцирующие факторы ДКА: интеркуррентные заболевания, операции и травмы; пропуск или отмена инсулина, ошибки в технике инъекций, неисправность средств для введения инсулина; недостаточный самоконтроль гликемии, невыполнение правил самостоятельного повышения дозы инсулина; манифестация СД, особенно 1 типа; длительное применение лекарственных средств, ассоциированных с повышением гликемии (глюкокортикостероиды, атипичные антипсихотики, большие дозы диуретиков); в редких случаях, при использовании эмпаглифлозина возможно развитие эугликемического ДКА.

Диагностические критерии ДКА:

- уровень глюкозы плазмы/сыворотки > 13 ммоль/л;
- кетонурия ($\geq ++$);
- уровень pH $< 7,3$;
- уровень бикарбоната < 15 ммоль/л.

Классификация ДКА по степени тяжести:

ДКА легкой степени;

ДКА средней степени;

ДКА тяжелой степени.

Степени тяжести ДКА:

ДКА легкой степени: pH крови 7,25-7,3; дефицит буферных оснований 8-15 ммоль/л; бикарбонат 15-18 ммоль/л, парциальное давление углекислого газа PaCO₂ в нормальных пределах 35-40 мм.рт.ст.; гликемия более 15 ммоль/л; ацетонурия, нарушения сознания нет;

ДКА средней степени тяжести: pH крови 7,0-7,24; дефицит буферных оснований 16-20 ммоль/л; бикарбонат 10-14 ммоль/л, парциальное давление углекислого газа PaCO₂ в пределах 25-35 мм.рт.ст.; гликемия более 20

ммоль/л; ацетонурия, нарушения сознания нет или может появляться сонливость, оглушенность;

ДКА тяжелой степени: рН артериальной крови <7,0; дефицит буферных оснований более 20 ммоль/л; бикарбонат <10 ммоль/л, парциальное давление углекислого газа PaCO₂ менее 25 мм.рт.ст.; гликемия более 25 ммоль/л; ацетонурия, сопор или кома.

Цели лечения ДКА:

- регидратация и восстановление ОЦК;
- коррекция электролитного дисбаланса;
- устранение инсулиновой недостаточности;
- коррекция КЩС;
- симптоматическая терапия.

Лечение ДКА

Регидратацию проводят 0,9% раствором натрия хлорида. Скорость регидратации определяется индивидуально в зависимости от степени обезвоженности и сопутствующей патологии. Общий объем инфузии в первые 24 часа терапии – не более 10 % массы тела. При гликемии ≤13 ммоль/л добавить раствор 5 % глюкозы (+ 3–4 ЕД инсулина короткого действия на каждые 20 г глюкозы) для профилактики гипогликемии и поддержания осмолярности плазмы крови, если пациент не может принимать пищу.

Инсулинотерапия: начальная доза инсулина короткого действия **0,15 ед/кг** внутривенно **болюсно**, далее постоянная инфузия по **0,1 ед/кг в час** с использованием инфузомата (или внутривенно капельно в 0,9 % растворе NaCl, или 1 раз в час шприцем в инфузионную систему внутривенно болюсно (медленно).

Скорость снижения гликемии – не более 5,5 ммоль/л/час.

Коррекция дозы инсулина с учетом уровня гликемии.

Перевод на подкожное введение инсулина короткого действия каждые 4-6 часов в сочетании с инсулином продленного действия при улучшении состояния.

Коррекция электролитного дисбаланса. Скорость внутривенного введения хлорида калия зависит от уровня калия в крови:

при уровне K⁺ менее 3 ммоль/л – 3 г в час (введение инсулина не рекомендуется);

при уровне K⁺ 3 – 3,9 ммоль/л – 2 г в час;

при уровне K⁺ 4 – 4,9 – 1,5 г в час;

при уровне K⁺ 5 – 5,5 – 1 г в час;

при уровне K^+ более 5,5 ммоль/л – хлорид калия не вводить.

Коррекция КЩС:

Этиологическое лечение метаболического ацидоза при ДКА – регидратация и инсулинотерапия.

Введение бикарбоната натрия при $pH > 7$ противопоказано.

При уровне $pH \leq 6,9$ или уровне стандартного бикарбоната менее 5 ммоль/л 4 г бикарбоната натрия за час (максимальная доза не более 8 г за 2 часа) с контролем pH каждые 2 часа и **дополнительным введением 2 г хлорида калия.**

Лечение осложнений и сопутствующих заболеваний:

- при подозрении на инфекционный процесс - назначение антибактериальной терапии;
- лечение сопутствующей патологии согласно соответствующим протоколам.

При неэффективности лечения ДКА легкой степени в отделении эндокринологии или терапии – перевод в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) – острая декомпенсация СД, с выраженной гипергликемией, дегидратацией и гиперосмолярностью плазмы, при отсутствии кетоацидоза. Основные причины ГГС: относительная инсулиновая недостаточность и сильная регидратация.

Клиническая картина ГГС: полиурия, полидипия, слабость, нарушения зрения, неврологические симптомы (сонливость, гемипарезы), проявления тяжелой дегидратации (снижение тургора кожи, сухость слизистых полости рта, впалые глаза, холодные конечности, частый нитевидный пульс), вздутие живота, изменения ментального статуса (от полной ясности сознания до дезориентации, летаргии и комы), судороги.

Провоцирующие факторы ГГС: инфекции (пневмония (чаще грамотрицательная), инфекции мочевого тракта, сепсис); применение глюкокортикостероидов, диуретиков, химиопрепаратов и других ЛС с контринсулярными свойствами; плохая приверженность к лечению СД; невыявленный СД, алкогольная или наркотическая зависимость; сопутствующие заболевания (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, гастроэнтериты); состояния, сопровождающиеся обезвоживанием.

Диагностические критерии ГГС:

- уровень глюкозы плазмы/сыворотки ≥ 33 ммоль/л;
- эффективная осмолярность ≥ 320 мОсм/кг;
- признаки сильной дегидротации;
- уровень рН $> 7,3$;
- уровень бикарбоната > 15 ммоль/л;
- кетонурия (+) или отсутствие кетонурии;
- нарушения сознания.

ГГС не классифицируется по степени тяжести.

Лечение ГГС

Лечение ГГС проводится в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Регидратация. В течение первого часа внутривенно вводится 1 л 0,9% р-р NaCl. Далее 0,45% р-р NaCl 1 л/час за 2-й и 3-й часы, затем 500 мл/ч при осмолярности плазмы ≥ 350 мОсм/л (или 0,9% р-р NaCl при осмолярности < 350 мОсм/л).

Восполнение дефицита калия проводится как при лечении ДКА.

Инсулинотерапия (режим малых доз) - в/в инсулин короткого действия **0,05 ЕД/кг/ч** под контролем уровня гликемии **до 14 ммоль/л**, в дальнейшем принципы инсулинотерапии и контроля гликемии не отличаются от таковых при ДКА.

Симптоматическая терапия.

Лактатацидоз (ЛА) – метаболический ацидоз с уровнем лактата в крови ≥ 4 ммоль/л.

Клинические признаки: острое начало, тошнота, боли в мышцах, компенсаторная гипервентиляция с формированием большого ацидотического дыхания Куссмауля, артериальная гипотензия, тахикардия, одышка, нарушение сознания от сонливости до комы. Симптомы нарастающей острой сердечно-сосудистой недостаточности сменяются картиной тяжелого шока.

Провоцирующие факторы ЛА:

шок, сепсис, панкреатит, почечная, печёночная недостаточность, терапия бигуанидами (метформин), тяжелое общее состояние, тканевая гипоксия.

Диагностические критерии ЛА:

- уровень лактата в крови ≥ 4 ммоль/л;
- уровень рН $< 7,3$.

ЛА не классифицируется по степени тяжести. Лечение ЛА проводится в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Цели лечения ЛА:

- уменьшение образования лактата;
- выведение из организма лактата и метформина;
- борьба с шоком, гипоксией, ацидозом;
- коррекция электролитного дисбаланса
- выявление и лечение заболеваний, спровоцировавших ЛА;
- симптоматическая терапия.

Лечение ЛА:

уменьшение продукции лактата: внутривенно инсулин короткого действия **0,05 ЕД/кг/час** с 5% р-ром глюкозы под контролем уровня гликемии; удаление избытка лактата – гемодиализ с безлактатным буфером;

- *восстановление КЩС:* бикарбонат натрия 2,5% р-р 1-1,5 л/сут под контролем КЩС;

- *оксигенотерапия;*

- *борьба с шоком и гиповолемией:* глюкокортикоиды и коллоидные плазмозаменители;

- *симптоматическая терапия.*

Гипогликемия и гипогликемическая кома

Гипогликемия – это синдром, обусловленный падением концентрации глюкозы в крови ниже минимального уровня, к которому адаптирован организм

Клинические признаки: *нейровегетативные симптомы:* повышенная возбудимость, беспокойство, нервозность, тремор рук, учащенное сердцебиение, потоотделение, чувство голода, парестезии);

нейрогликопенические симптомы: изменение поведения, спутанность сознания, нарушение памяти, повышенная утомляемость, слабость, изменение зрения, клонико-тонические судороги, потеря сознания, кома.

Провоцирующие факторы гипогликемии: передозировка инсулина или пероральных глюкозоснижающих лекарственных средств (особенно – препаратов сульфонилмочевины); пропуск очередного приема пищи; незапланированная физическая нагрузка без дополнительного приема углеводов; прием алкогольных напитков; сниженная СКФ; диспепсии различного генеза; недостаточная информированность больного о методах самоконтроля диабета и профилактики гипогликемий.

Диагностические критерии гипогликемии: глюкоза плазмы/сыворотки < 3.0 ммоль/л, с симптомами или без.

Риск развития гипогликемии у пациентов с СД, получающих глюкозоснижающую терапию, определяется значениями глюкозы плазмы/сыворотки 3,0 - 3,9 ммоль/л (требует лечения).

Классификация гипогликемии по степени тяжести гипогликемии: *легкая* гипогликемия; *тяжелая* гипогликемия (с потерей сознания).

Цели лечения гипогликемии: восстановление нормального уровня гликемии; восстановление сознания.

Показания для госпитализации при гипогликемии – тяжелая гипогликемия.

Лечение гипогликемии. Тактика лечения определяется степенью нарушения сознания пациента.

При сохранённом сознании быстрое введение через рот легко усваиваемых простых углеводов в количестве 2.0 углеводных единиц:

10-12 г глюкозы — таблетки;

или 4-5 кусков сахара или 4 чайные ложки сахара;

или 1,0-1,5 столовых ложки меда или варенья;

или 200 мл сладкого фруктового сока (сахаросодержащего газированного напитка).

При нарушении сознания: в случае потери сознания пациента необходимо уложить на бок, очистить полость рта пациента; внутривенно введение 20-40% глюкозы 0,2 мл/кг до выхода из комы, прекращения судорог (обычно до 80-100 мл). При восстановлении сознания — быстро усваиваемые углеводы через рот.

Также в случае отсутствия возможности проведения внутривенной инъекции возможно введение подкожно или внутримышечно 1 мл 0.1% раствора глюкагона. При сохранении нарушения сознания через 5-10 мин повторяют введение глюкагона. При восстановлении сознания – быстро усваиваемые углеводы через рот. Симптоматическая терапия.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ КАРДИОНЕЙРОПАТИЯ И ТИРОИДНЫЕ ДИСФУНКЦИИ

Пациент с сахарным диабетом, как правило, коморбиден. Особую группу составляют пациенты с диабетической автономной кардионейропатией и нарушениями функции щитовидной железы.

Гипотироз потенцирует клинические проявления как диабетических автономных нейропатий, так и дистальной полинейропатии.

Наличие нарушений сердечного ритма у пациента с СД предопределяет исключение субклинического аутоиммунного тиреоидита, очагов функциональной автономии, особенно у лиц старше 40 лет.

Амиодарониндуцированные нарушения тиреоидного статуса. Высокие риски негативных исходов определяет важность информирования интернистов о том, что перед принятием решения о назначении амиодарона необходима запись в истории болезни о проведенном уточнении анамнеза возможной тиреоидной патологии. В ряде случаев, - старт обследования пациента.

Амиодарон – бензофурановый дериват, содержащий в одной таблетке по 200 мг - 75 мг йода. Около 9 мг йода высвобождается ежедневно, попадая в организм (полупериод циркулирования в организме - 100 дней). Утвержден в международных протоколах лечения критических состояний, сопровождающихся аритмиями, включая коррекцию желудочковых тахикардий, профилактику летальных нарушений сердечного ритма. Рутинно используется при хронической терапии фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности. Известен как препарат, вызывающий тиреоидную дисфункцию у 15-20% пациентов, получающих его по поводу кардиальной патологии. Если амиодарониндуцированный гипотироз легко поддается коррекции, то развитие амиодарониндуцированной тиреоидной дисфункции может существенно ухудшить прогноз пациента с сахарным диабетом.

Разграничивают два типа амиодарониндуцированного тиротоксикоза, отличающихся разными механизмами формирования и разными ответами на проводимую терапию. До трети случаев амиодарониндуцированного тиротоксикоза составляют смешанные варианты, когда у одного и того же пациента в ЩЖ наблюдаются процессы йодиндуцированной гиперпродукции тиреоидных гормонов (гипертироз), и процессы деструкции тироцитов (иммунодеструктивный тиротоксикоз), что следует учитывать при выборе тактики лечения пациента с СД и CAN.

Амиодарониндуцированный тиротоксикоз тип I. Развитие этого варианта тиротоксикоза наблюдается преимущественно у тех пациентов с СД, которые до приема амиодарона имели клиническую или субклиническую патологию ЩЖ – очаги функциональной автономии на фоне нодулярной патологии, аутоиммунный тиреоидит. Основной механизм тиротоксикоза типа I – это избыточный синтез тиреоидных гормонов, но при этом захват радиофармпрепарата – чаще нормальный или снижен, реже – повышен. Уровень IL-6 – незначительно повышен. При цветной доплерсонографии щитовидной железы - кровотоков повышен или нормальный. В случае назначения

даже высоких доз тионамидов – эффект незначительный (перхлорат калия эффективен, но не зарегистрирован во многих странах Европы). Эффект от приема глюкокортикоидов при I типе тиротоксикоза - сомнительный.

Амиодарониндуцированный тиротоксикоз тип II. Захват радиофармпрепарата - снижен или отсутствует («молчащая» ЩЖ). Уровень IL-6 – многократно повышен (данный цитокин – маркер деструкции ткани ЩЖ). В случае цветной доплерсонографии - кровоток в ЩЖ снижен. При использовании тионамидов – эффект отсутствует. При данном типе тиротоксикоза назначение глюкокортикоидов – высокоэффективно.

Оценка функции ЩЖ у пациента с СД и диабетической кардионейропатией при тиротоксикозе на фоне приема амиодарона часто затруднительна. Уровень ТТГ может быть ниже порога чувствительности лабораторного набора. Определяют сТ3 и сТ4 (повышены при обоих типах тиротоксикоза). Желательно – оценка уровня секс-гормон-связывающего глобулина (SHBG) в сыворотке крови – повышен, а также – IL-6 (многократно повышен при тиротоксикозе типа II, слегка – при типе I).

Важно иметь в виду, что оценка захвата J^{131} не позволяет четко дифференцировать два варианта амиодарониндуцированного тиротоксикоза.

При тиротоксикозе типа I назначают высокие дозы тиростатиков из группы тионамидов (тирозол 60-80 мг/сутки). Продолжительность терапии – не менее 6 месяцев. В течение последнего десятилетия на кафедре эндокринологии БелМАПО тактика ведения тяжелых случаев амиодарониндуцированного тиротоксикоза, преимущественно I типа, - включает мультидисциплинарный подход - проведение совместного консилиума с тироидными хирургами и выполнение тотальной тироидэктомии по жизненным показаниям. Данный подход сейчас используют во многих странах. Назначение препаратов амиодарона в клинической практике требует тщательной оценки возможных рисков у пациента с сахарным диабетом как 1, так и 2 типа, что определяет важность исключения даже субклинической патологии ЩЖ.

При наличии вопросов у лечащего врача по ведению пациента с диабетическими автономными нейропатиями – телеконсультирование с сотрудниками кафедры эндокринологии БелМАПО (cit@belmapo.by) или оформление консультации через Центр экстренной медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 9th edition, 2019, IDF, Brussels https://diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf.
2. Bouillon, R. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. / R. Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet [et al.] // *Endocr. Rev.*, 2019. – Vol. 40 (4). – P.1109–1151.
3. Brock, G. Clinical Practice Guidelines: Erectile Dysfunction Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines Expert Committee/ G. Brock, W. Harper // *Can J Diabetes.*, 2013. – Vol. 37. – P. S150e–S152.
4. Clodi, M. Treatment of hyperglycemia in adult, critically ill patients (Update 2019) / M. Clodi, M. Resl, H. Abrahamian, B. Föger, R. Weitgasser // *Klin Wochenschr.*, 2019. – Vol. 131 (1). – P. 218–220. – doi : 10.1007/s00508-019-1486-5. PMID: 30980173 Review.
5. Gunst, J. Glucose control in the ICU. / J. Gunst, A. Bruyn, G. Van den Berghe // *Opin Anaesthesiol.*, 2019. – Vol. 32 (2). – P. 156–162. – doi : 10.1097/ACO.0000000000000706. PMID: 30817388.
6. Harding, J.L. Trends in rates of infections requiring hospitalization among adults with versus without diabetes in the U.S., 2000-2015. / J.L. Harding, S.R. Benoit, E.W. Gregg, M.E. Pavkov, L. Perreault // *Diabetes Care*, 2020. – Vol. 43. – P.106–116.
7. Hersh, A.M. Lower glucose target is associated with improved 30-day mortality in cardiac and cardiothoracic patients. / A.M. Hersh, E.L. Hirshberg, E.L. Wilson [et al.] // *Chest.*, 2018. – S0012-3692(18)30646-9. Doi : 10.1016/j.chest.2018.04.025.
8. Gunst, J. Glucose control in the ICU / J. Gunst, A. Bruyn, G. Van den Berghe // *Opin. Anaesthesiol.*, 2019 – Vol. 32(2). – P. 156–162. – doi : 10.1097/ACO.0000000000000706. PMID: 30817388.
9. Iqbal, A. The role of structured education in the management of hypoglycaemia / A. Iqbal, S.R. Heller // *Diabetologia.*, 2018. – Vol. 61. – P. 751–760.
10. Khunti, K. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. / K. Khunti, S. Alsifri, R. Aronson [et al.] // *Diabetes. Obes. Metab.*, 2016. –Vol. 18. – P. 907–915.
11. Le, P. Use of Antihyperglycemic Medications in U.S. Adults: An Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. / P. Le, A. Chaitoff, A.D. Misra-Hebert, W. Ye, W.H. Herman, M.B. Rothberg // *Diabetes Care.*, 2020. – Vol.

43. – No. 6. – P. 1227–1233.

12. Durante, C. The diagnosis and management of thyroid nodules: A review. / Durante C., Grani G., Lamar L., File S., Mandel S.J., Cooper D.S. // JAMA, 2018. – Vol. 319. – P. 914–924.

13. Danilova, L.I. Shchitovidnaya zheleza i lekarstvennyye preparaty [Thyroid and medications] / L.I. Danilova // ARS medica. Iskusstvo meditsiny.

14. Lee, S.Y. Thyroidectomy may improve survival in patients with moderate to severe cardiac dysfunction and amiodarone-induced thyrotoxicosis compared to medical treatment. / S.Y. Lee // Hyperthyroidism., 2020. – No.4. – P. 174–177.

15. Rogers, H.A. Patient experience of hypoglycaemia unawareness in type 1 diabetes: are patients appropriately concerned? / Rogers H.A., de Zoysa N., Amiel S.A. // Diabet. Med. 2012. – Vol. 29. – P. 321–327.

16. van Beers, C.A. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. / van Beers C.A., DeVries J.H., Kleijer S.J. [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol., 2016. – No. 4. – P. 893–902.

17. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller, Victor M. Montori, Elizabeth R. Seaquist, and F. John Service // Clin. Endocrinol. Metab., 2009. – Vol. 94 (3). – P. 709–728.

18. Vinik, A.I. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy / A.I. Vinik, D. Ziegler // Circulation., 2007. – Vol. 115 (3). – P. 387–397.

19. Tesfaye, S. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [published correction appears in Diabetes Care. / S. Tesfaye, A.J. Boulton, P.J. Dyck [et al.] // Diabetes. Care., 2010. – Vol. 33 (10). – P. 2285–2293.

20. Serhiyenko, A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment / A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko // World J Diabetes., 2018. – Vol. 9 (1). – P. 1–24.

21. Jochmann, N. Effect of ivabradine-induced heart rate reduction on flow-mediated dilation measured with high-sensitivity ultrasound in patients with stable coronary heart disease. / N. Jochmann, F. Schröter, F. Knebel, R. Hättasch, C. Gericke, K. Stangl, G. Baumann, V. Stangl // Cardiovasc Ultrasound., 2014. – Vol. 12 : 5 [PMID: 24479706 DOI: 10.1186/1476-7120-12-5].

22. Nerla, R. Differential effects of heart rate reduction by atenolol or ivabradine on peripheral endothelial function in type 2 diabetic patients. / R. Nerla, A. Di Franco, M. Milo [et al.] // Heart, 2012. – Vol. 98. – P. 1812–1816. – [PMID:

23086971 DOI : 10.1136/ heartjnl-2012-302795].

23. Agashe, S. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes / S. Agashe, S. Petak // *Methodist Debaquey Cardiovasc.*, 2018. – Vol. 14 (4). – P. 251–258.

24. Camilleri, M. Novel Diet, Drugs and Gastric Interventions for Gastroparesis / M. Camilleri // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016. – Vol. 14 (8). – P. 1072–1080.

25. LeRoith, D. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / D. LeRoith, G.J. Biessels, S.S. Braithwaite [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2019. – Vol. 104. – P. 1520–1574.

26. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019 // *Diabetes Care.*, 2019. – Vol. 42 (Suppl 1). – P. S13–S28.

27. Sinclair, A.J. An international position statement on the management of frailty in diabetes mellitus: summary of recommendations 2017 / A.J. Sinclair, A. Abdelhafiz, T. Dunning [et al.] // *J. Frailty. Aging.*, 2018. – Vol. 7 (1). – P. 10–20.

28. Salama, M.N. Prevalence of erectile dysfunction in Egyptian males with metabolic syndrome. / M.N. Salama, A.A. Eid, A. Hatem, A.K. Swidan // *Aging Male.*, 2020. – Vol. 23 (4). – P. 257–263.

29. Boeri, L. Sexual Dysfunction in Men with Prediabetes / L. Boeri, P. Capogrosso, E. Ventimiglia [et al.] // *Sex. Med. Rev.*, 2020. – Vol. 8 (4). – P. 622–634.

30. Phé, V Erectile dysfunction and diabetes: a review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. / Phé V., Rouprêt M. // *Diabetes Metab.*, 2012. – Vol. 38 (1). – P. 1–13.

31. Shiferaw, W.S., Risk factors of erectile dysfunction among diabetes patients in Africa: A systematic review and meta-analysis / W.S. Shiferaw, T.Y. Akalu, P.M. Petrucka, H.A. Areri, Y.A. Aynalem // *J. Clin. Transl. Endocrinol.*, 2020. – Vol. 21 (6). – P. 100–108.

Учебное издание

Данилова Лариса Ивановна
Лущик Максим Леонидович
Романовский Алексей Антонович

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ АВТОНОМНЫЕ НЕЙРОПАТИИ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28.12.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,31. Уч.- изд. л. 2,52. Тираж 120. Заказ 173.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра эндокринологии

Л.И. Данилова М.Л. Лущик А.А. Романовский

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ АВТОНОМНЫЕ НЕЙРОПАТИИ

Минск БелМАПО
2021

