

Методические материалы для СТУДЕНТОВ
по ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

по дисциплине:

Эндокринология.

основная профессиональная образовательная программа высшего
образования

- программа специалитета

КОД Наименование ОП: 31.05.01 Лечебное дело



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Гестационный сахарный диабет

Берковская Марина Ароновна



Определение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) - это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям "манифестного" СД

Гипергликемия во время беременности

- 1 из 6 новорожденных во всем мире подвергается воздействию внутриутробной гипергликемии¹
- Из них >83% рождаются от матерей с ГСД¹
- Распространенность ГСД варьирует от 1 до 20%², в целом в мире составляя около 16,9%³

1 - IDF Diabetes Atlas, 8th Edition, 2017

2 - Клинические рекомендации (протокол лечения) "Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение", 2013 г.

3 – Farrar D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges, 2016

Физиологические изменения углеводного обмена во время беременности

I триместр:

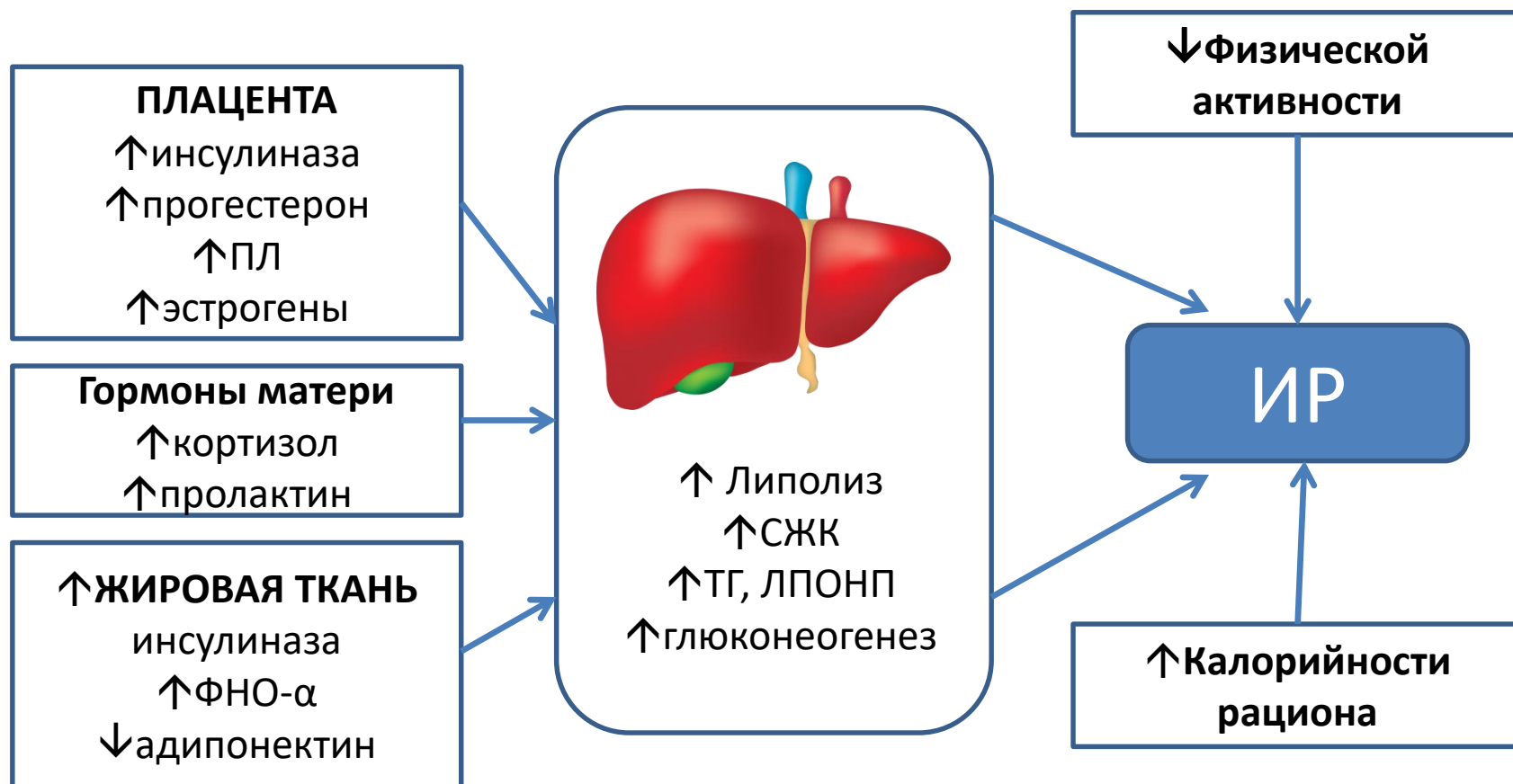
Снижение гликемии натощак на 0.5-1,0 ммоль/л

Причины: ↑ потребления глюкозы фетоплацентарным комплексом, ↑ клиренса глюкозы, ↓ глюконеогенеза печенью, ↓ катаболизма АК, ↑ переноса АК через плаценту

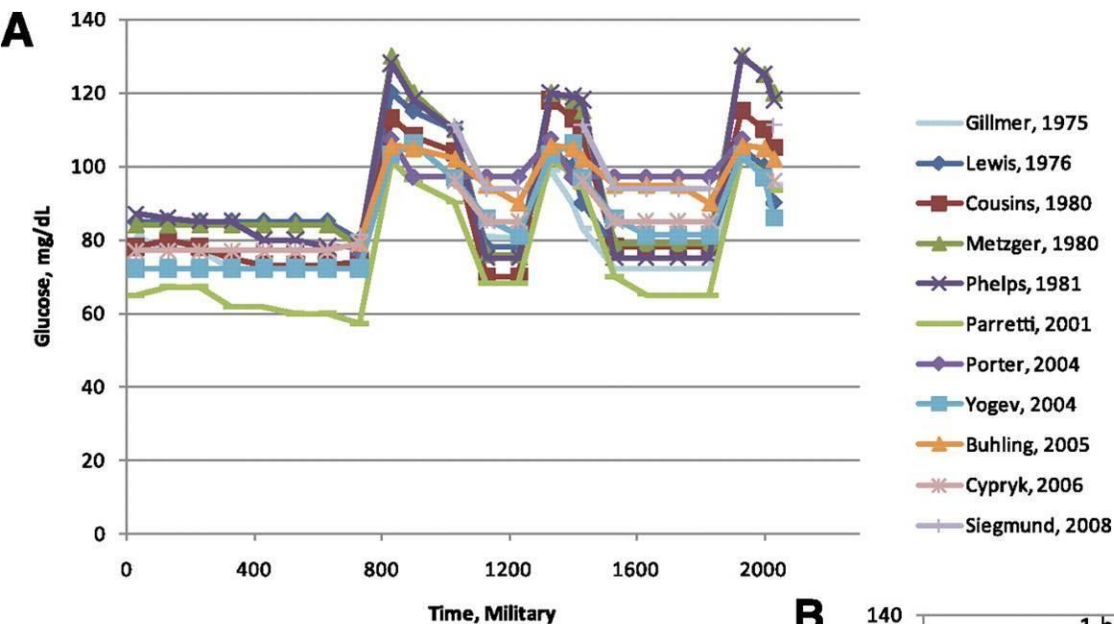
Физиологические изменения углеводного обмена во время беременности

II-III триместры:

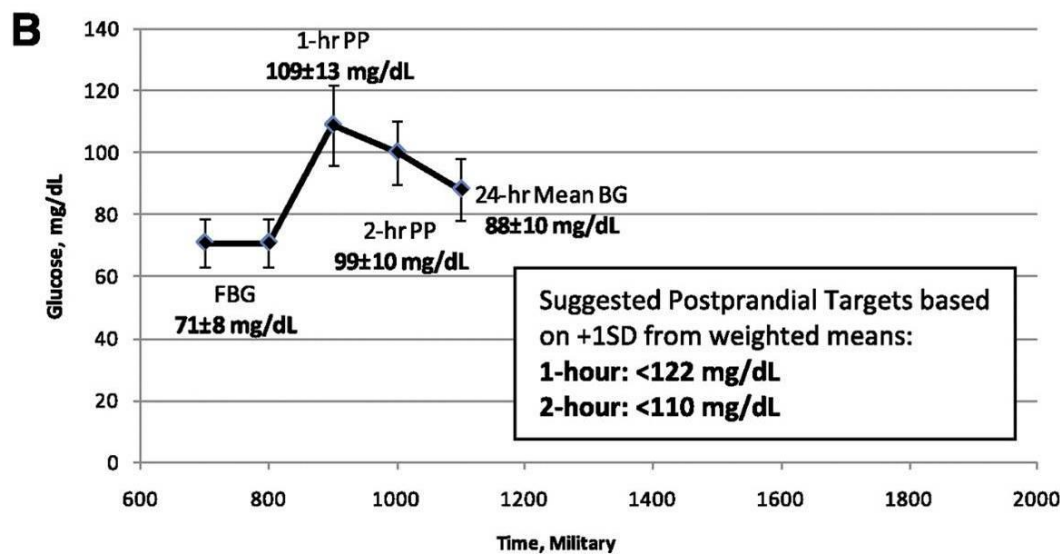
Физиологическая инсулинорезистентность и гиперинсулинемия



Гликемия у здоровых беременных в третьем триместре



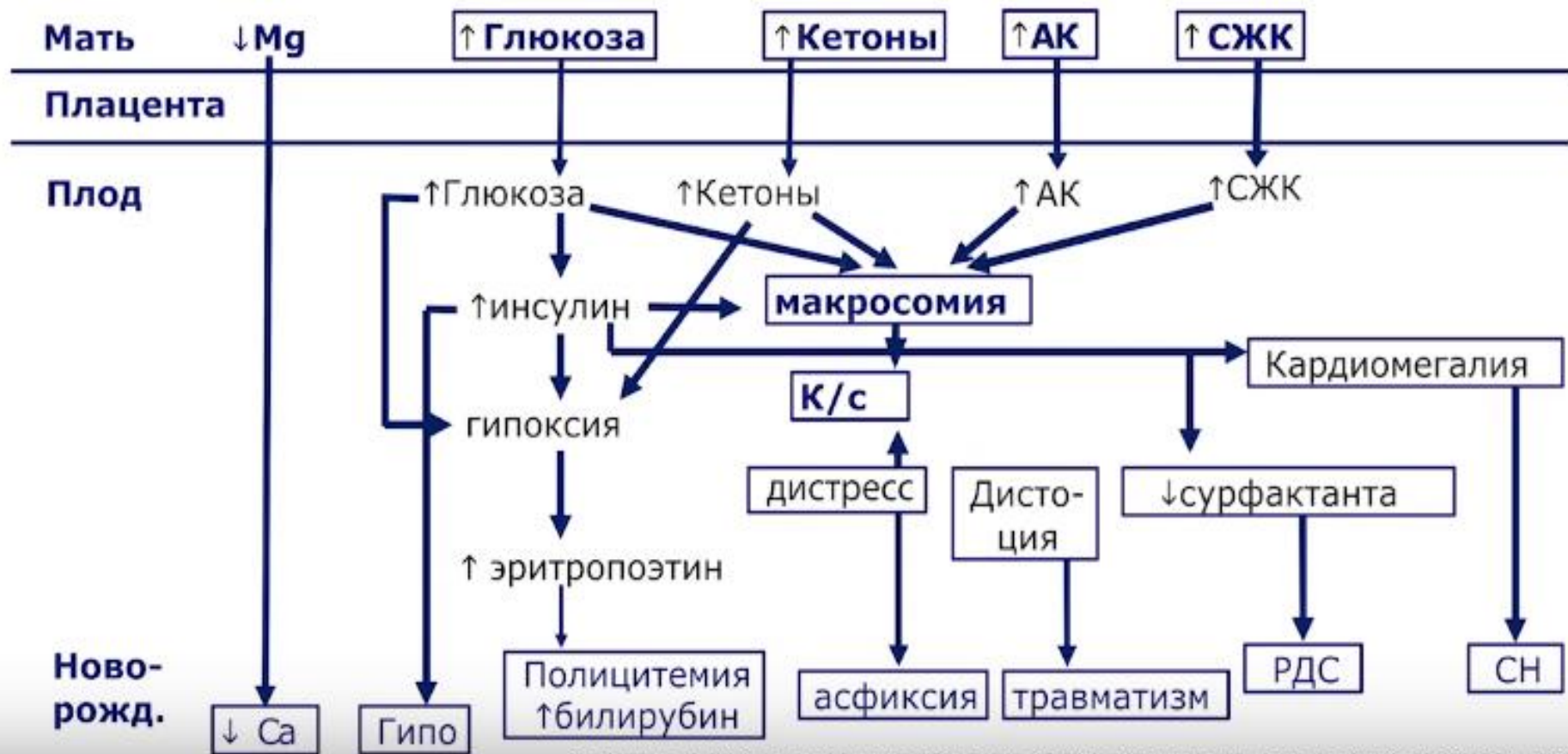
Натощак $3,4 \pm 0,43$ ммоль/л
 Через 1 час $5,9 \pm 0,7$ ммоль/л
 Через 2 часа $5,4 \pm 0,5$ ммоль/л



Факторы риска ГСД

- Избыточный вес/ожирение
- Малоподвижный образ жизни
- Возраст > 40 лет
- Наличие предшествующих нарушений углеводного обмена
- Наследственность по СД
- Этнические группы высокого риска по СД
- Предшествующие роды крупным плодом
- СПКЯ
- Гиперкалорийное питание (особенно углеводы с высоким ГИ и насыщенные жиры)
- Многоплодная беременность
- ВРТ

Схема развития диабетической фетопатии



Возможные последствия диабетической фетопатии у новорожденных

- Кардиомиопатия
- Респираторный дистресс-синдром
- Метаболические нарушения:
 - ✓ Гипогликемия
 - ✓ Гипокалиемия
 - ✓ Гипокальциемия
 - ✓ Гипербилирубинемия
 - ✓ Полицитемия, эритроцитоз
- Риск перинатальной смертности

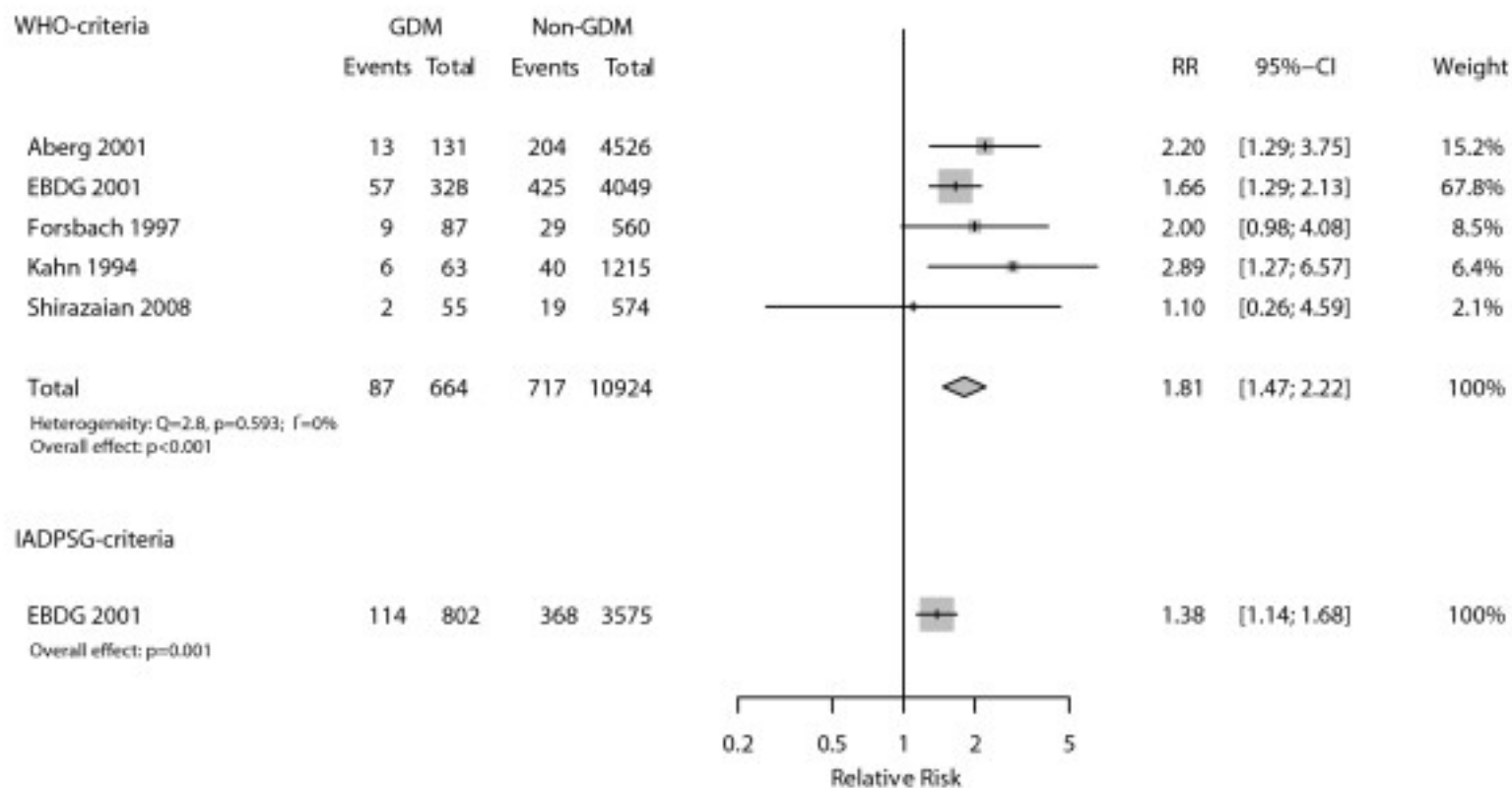


Возможные последствия ГСД для матери

- Преждевременные роды
- Артериальная гипертензия
- Гестоз, преэклампсия
- Кесарево сечение
- Дистоция плечиков
- Риск СД 2 в будущем

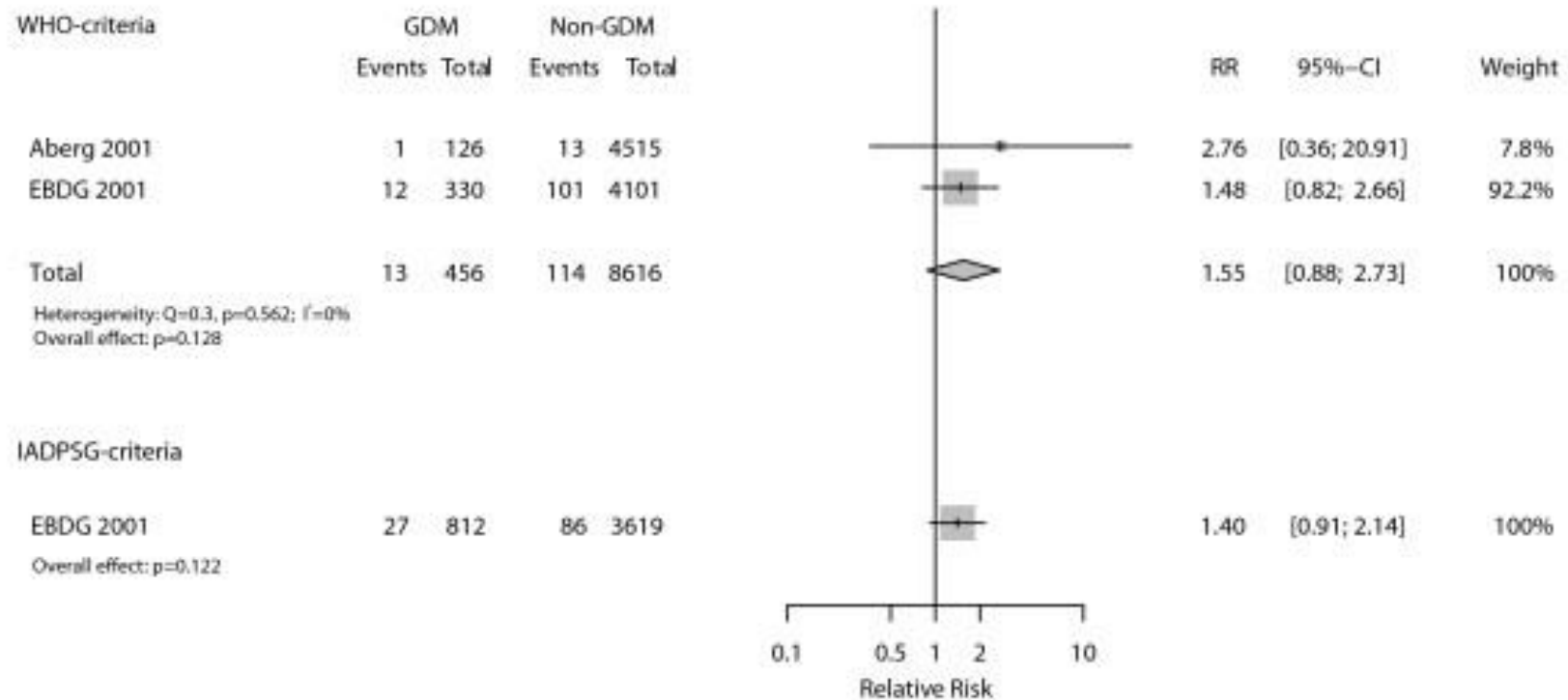


ГСД и макросомия



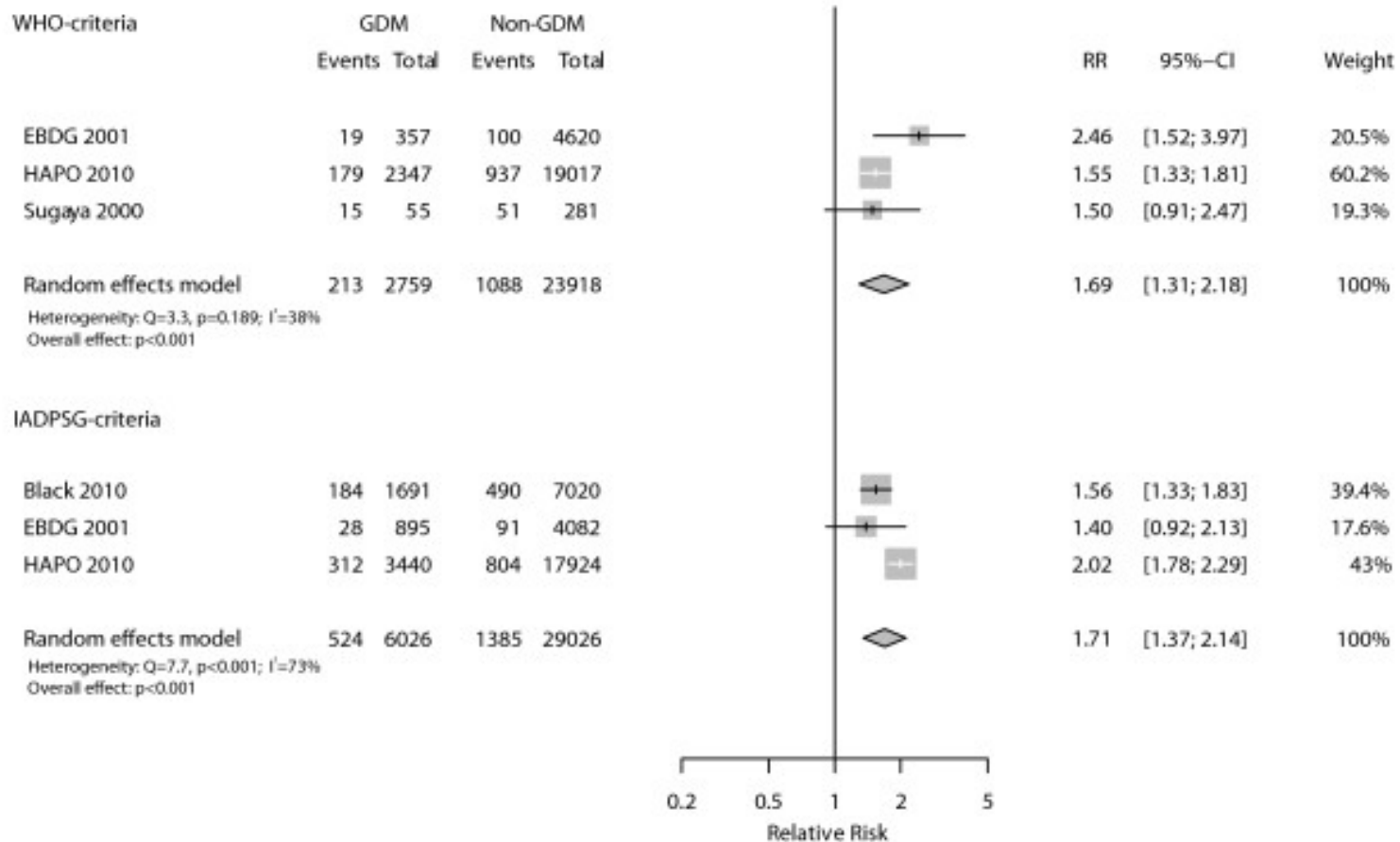
EM Wendland et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria/ BMC Pregnancy Childbirth. 2012

ГСД и перинатальная смертность



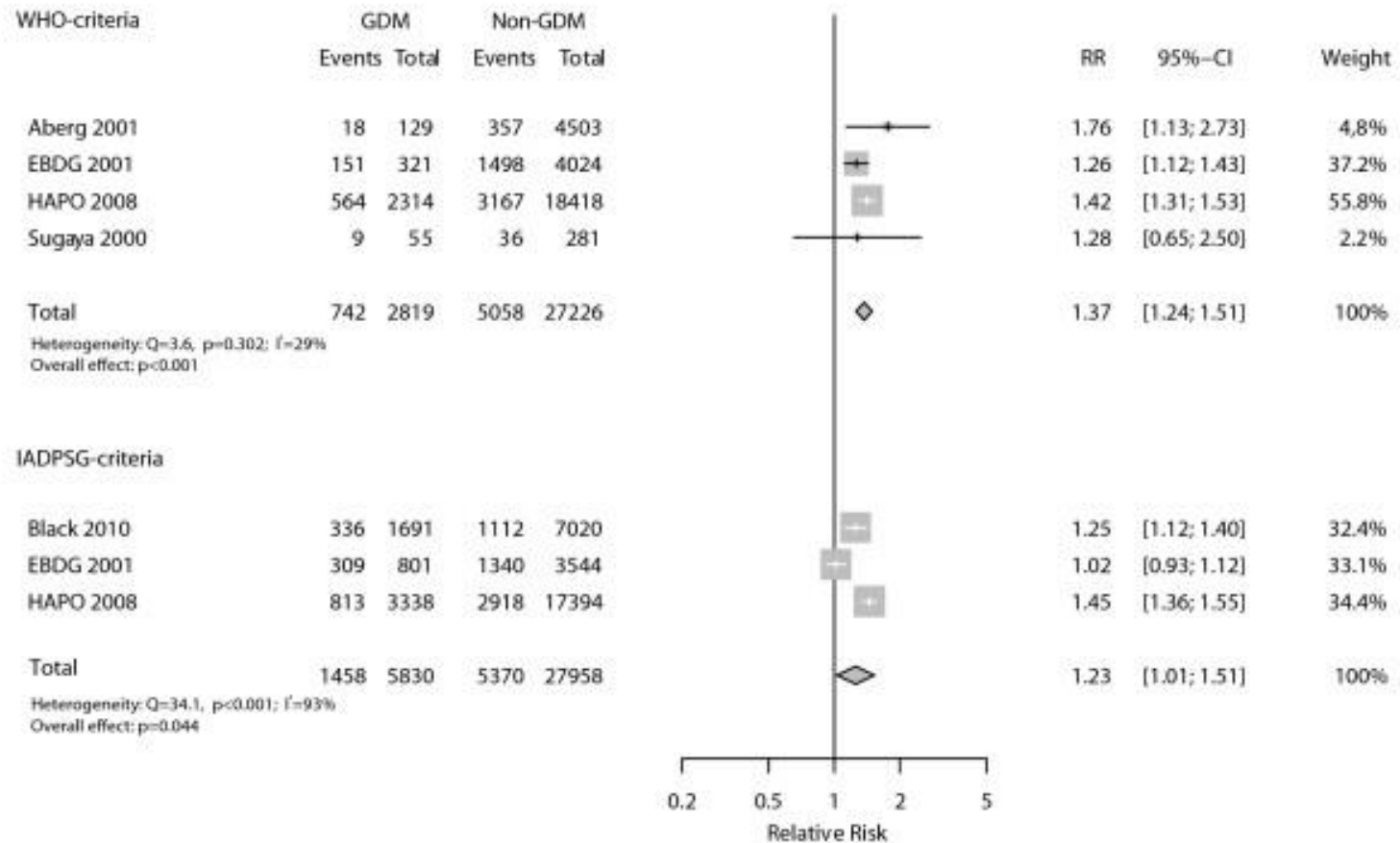
EM Wendland et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria/ BMC Pregnancy Childbirth. 2012

ГСД и преэклампсия



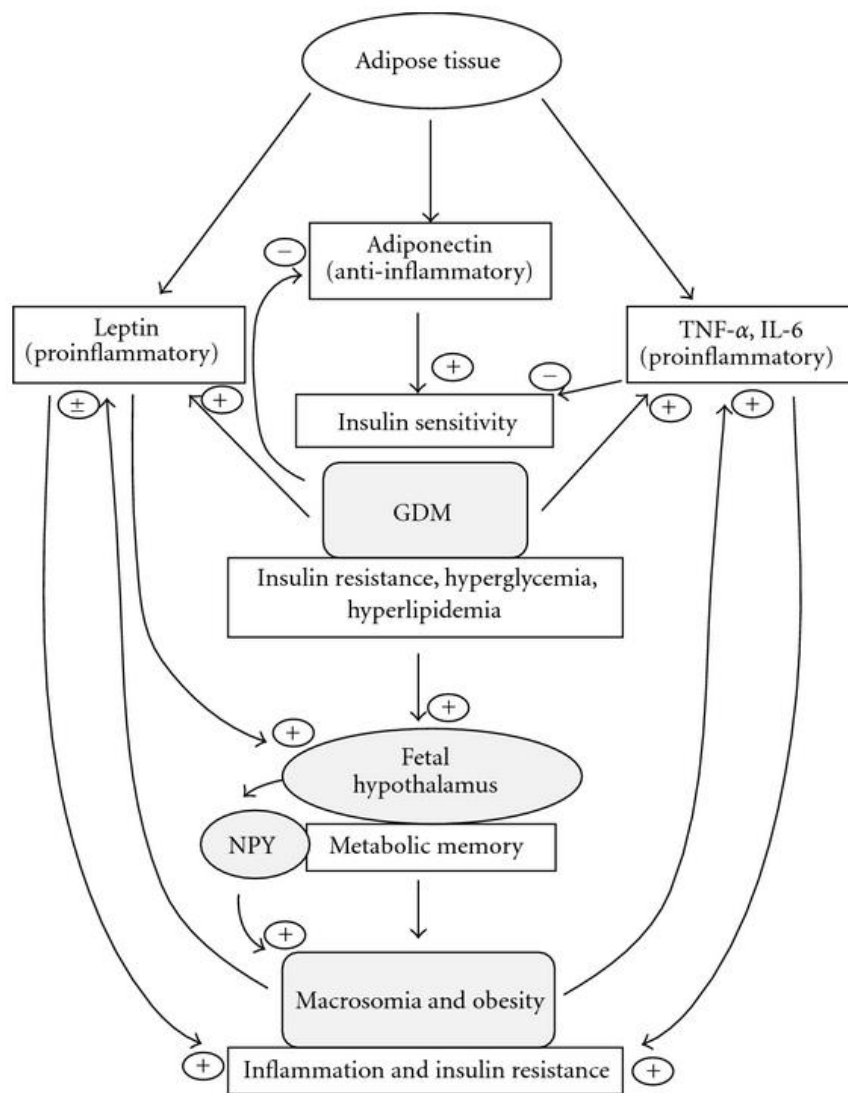
EM Wendland et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria/ BMC Pregnancy Childbirth. 2012

ГСД и КС



EM Wendland et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria/ BMC Pregnancy Childbirth. 2012

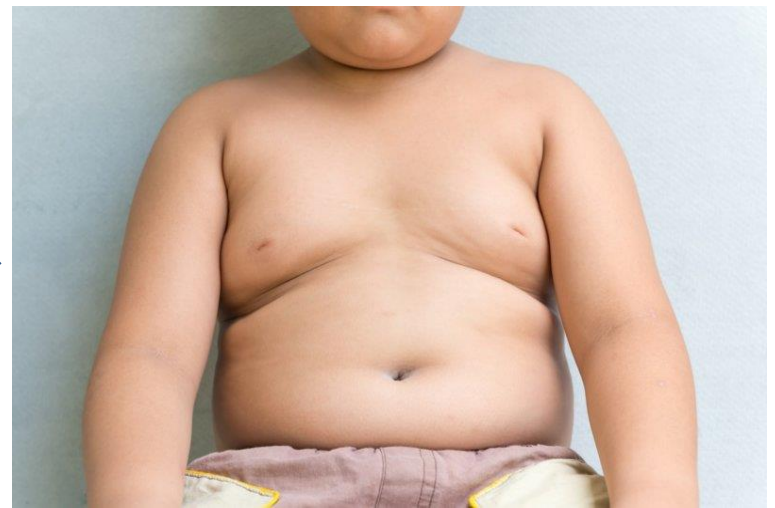
Чем грозит ГСД потомству?



Akadiri Yessoufou. Maternal Diabetes in Pregnancy: Early and Long-Term Outcomes on the Offspring and the Concept of "Metabolic Memory". Exp Diabetes Res. 2011

Отдаленные последствия внутриутробной гипергликемии

- Избыточная масса тела, ожирение (начиная с детского и подросткового возраста)
- Метаболический синдром
- СПКЯ
- Сахарный диабет 2 типа



Диагностика ГСД: I фаза

При первом обращении (до 24 недель гестации) возможно проведение:

1. Глюкоза венозной плазмы натощак
2. Гликированный гемоглобин HbA1c (стандарт DCCT)
3. Глюкоза в случайной точке

Диагностика ГСД: I фаза

ГСД: Глюкоза натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л
ОДНОКРАТНО

Правила:

- 8-12 часов голодания
- Прогрессирующая беременность (сердцебиение+)
- Отсутствие острых заболеваний (ОРВИ и т.п.)
- Отсутствие тяжелого токсикоза (рвота)
- Не принимать накануне ЛВ, влияющие на углеводный обмен (ГКС)

Манифестный СД, впервые выявленный во время беременности

Глюкоза венозной плазмы натощак	≥ 7 ммоль/л
HbA1c	$\geq 6,5\%$
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	≥ 11 ммоль/л

Беременные ведутся как пациентки с предгестационным диабетом

Диагностика ГСД: II фаза

ПГТТ на 24-28 неделе беременности (до 32 недели)

Правила:

- Голодание 10-12 (но не более 14) часов.
- Обычное питание, содержащие не менее 150 г углеводов в течение не менее 3 дней до исследования
- Последний вечерний прием пищи перед анализом должен содержать 30-50 г углеводов.
- Только венозная плазма!
- Кровь берется 3 раза: исходно, через 1 и через 2 часа после медленного приема (5 мин) раствора 75 г безводной глюкозы (82,5 г моногидрата глюкозы), растворенных в 250 — 300 мл воды.
- По возможности, немедленное определение глюкозы (при повышении пороговых значений тест дальше не проводится)
- Во время ПГТТ нельзя ходить, есть, пить, курить

ПГТТ не проводится:

- Токсикоз беременных (рвота)
- Острый воспалительный процесс
- Кратковременный прием лекарств, повышающих уровень глюкозы (глюкокортикоиды)
- Вынужденный постельный режим (угроза преждевременных родов)
- Обострение хронического панкреатита
- Демпинг-синдром или резекция желудка в анамнезе (ложноотрицательные результаты ПГТТ, предпочтительно ведение как ГСД)

Диагностика ГСД: критерии диагноза по ПГТТ

Глюкоза венозной плазмы натощак	$\geq 5,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л
Через 60 мин	$\geq 10,0$ ммоль/л
Через 120 мин	$\geq 8,5$ ммоль/л

Для установления ГСД достаточно одного значения глюкозы, превышающего пороговое

ГЛЮКОЗУРИЯ – ПОВОД ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ГСД!!!

**Информативен ли
HbA1c для
диагностики ГСД?**



Ведение пациенток с ГСД

- Контроль прибавки массы тела
- Контроль гликемии и кетонурии
- Контроль УЗИ плода (признаки фетопатии)
- Диетотерапия
- Физическая активность
- Инсулинотерапия по показаниям
- Наблюдение эндокринолога
- Родоразрешение в специализированном родильном доме

Рекомендации по прибавке веса при беременности

ИМТ до беременности	Общая прибавка за беременность, кг	Средняя прибавка в неделю во II и III триместрах, кг/нед
< 18,5	12,5-18	0,51 (0,44-0,58)
18,5-24,9	11,5-16	0,42 (0,35-0,5)
25-29,9	7-11,5	0,28 (0,23-0,33)
≥30	5-9	0,22 (0,17-0,27)

Диетотерапия при ГСД -

ОСНОВА терапии ГСД

1. Ограничение калорийности рациона

Нормальная МТ: 30 ккал/кг/сут

Избыточная МТ: 24-25 ккал/кг/сут

Ожирение: 12 ккал/кг/сут ИЛИ 1800 ккал/сут



Диетотерапия при ГСД

2. БЖУ = 1:1:2

б – 20-30%

ж – 20-30%

у – 40-50%



Рекомендации по макронутриентам для беременных

Нутриент	Суточная потребность (US Institute of Medicine, 2005)	Суточная потребность (Методические рек-и ФГНБУ ФИЦ Питания, Биотехнологии и безопасности пищи)
Ккал	I тр. без изменений* II тр. +340 ккал/сут III тр. +452ккал/сут Ожирение 1800 ккал/сут	2773 ккал
Углеводы	175 г	352 г
Белки	60-70 г	112 г
Жиры	Не > 30% суточной калорийности	97 г
Пищевые волокна	28 г	
Омега-3 ПНЖК	1-1,4 г	

*По формуле ВОЗ для женщин:

- от 18 до 30 лет $(0,062 \times \text{вес в кг} + 2,036) \times 240 \times \text{КФА}$;
- от 31 до 60 лет $(0,034 \times \text{вес в кг} + 3,538) \times 240 \times \text{КФА}$;

Диетотерапия при ГСД

ОСНОВА терапии ГСД

3. УГЛЕВОДЫ:

- Исключение легкоусвояемых углеводов
- Достаточное и регулярное употребление сложных углеводов с низким и средним гликемическим индексом, богатых **пищевыми волокнами** (контроль кетонурии!)
- Контроль гликемической нагрузки

Диетотерапия при ГСД

- Трудноусваиваемые (сложные) углеводы: 40-50% рациона по ккал
- Пищевые волокна не менее 20-30 г/сут



Оптимальное распределение углеводов в течение дня

- Завтрак 10-20%
- Перекус 10%
- Обед 30%
- Перекус 10%
- Ужин 30%
- Перекус 10%

Контроль гликемической нагрузки (ГН)

ГИ x Углеводы(г)

100

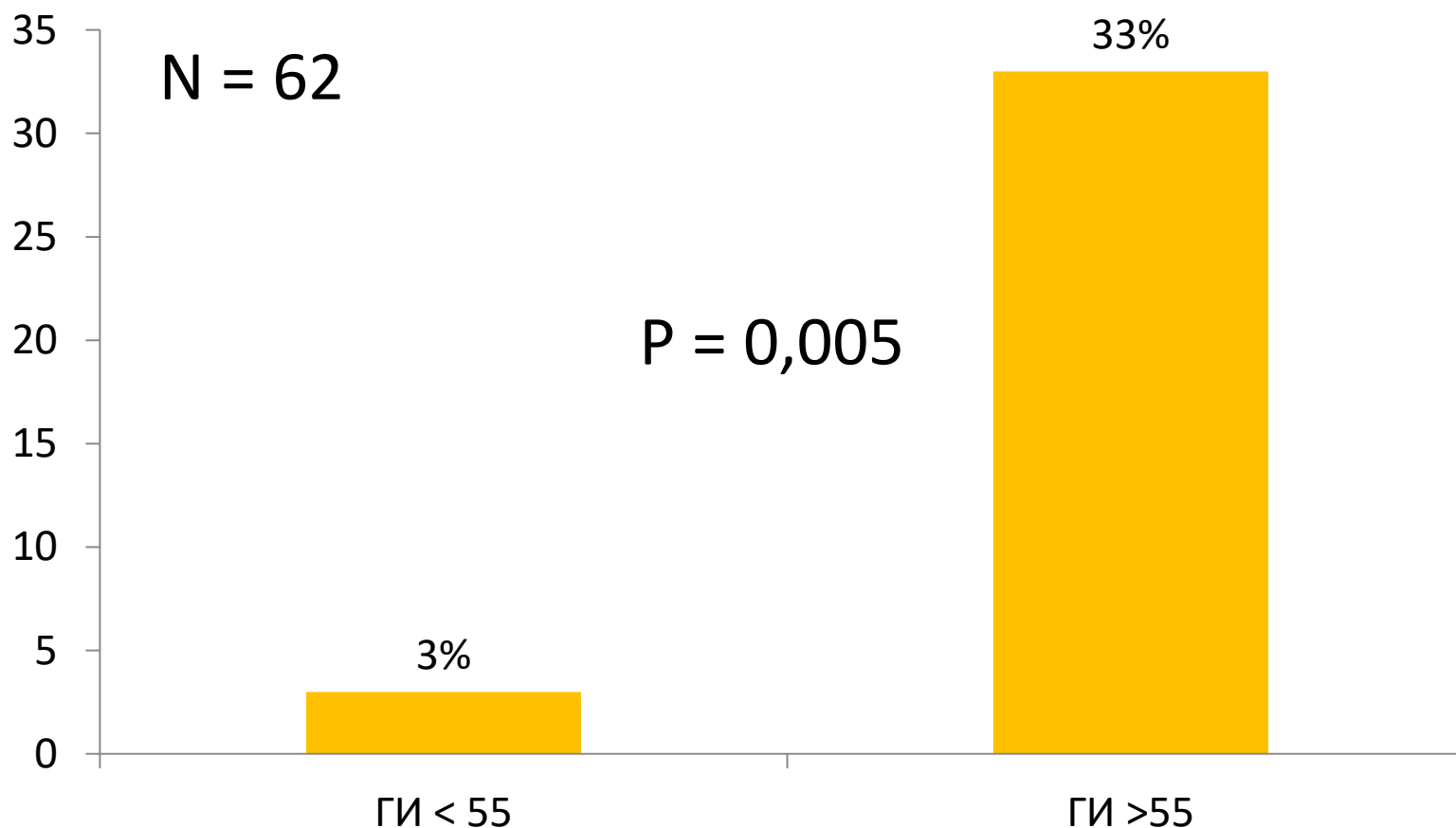
≤ 10 – низкая ГН

10-20 – средняя ГН

≥ 20 – высокая ГН

Продукт	ГИ	Масса (г)	Углеводы (г)	ГН
Мороженое	47	50	9	4
Макароны	47	180	48	23
Греча	60	200	44	26

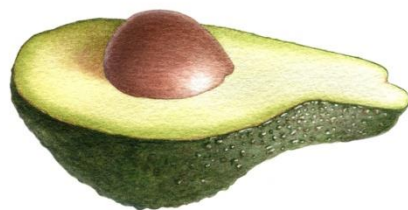
Диета с низким ГИ снижает вероятность рождения крупного плода у здоровых женщин



Пищевые волокна в продуктах



3 г



9 г



16 г



на 30 г орехов



5 г



5 г



8 г



5 г

Пищевые волокна в продуктах

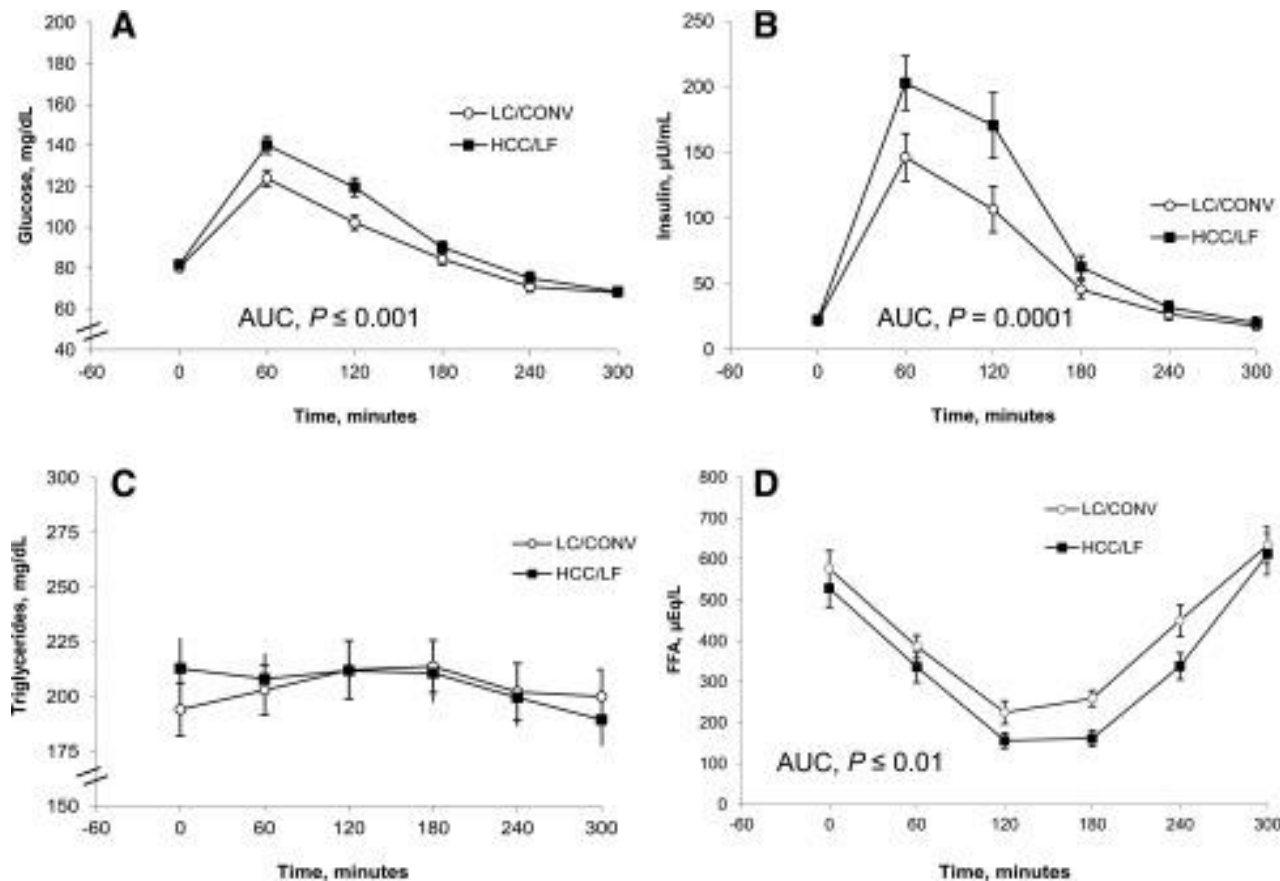
Вид пищи	Общее количество волокон (г/100 г пищи)	Целлюлоза (%)	Лигнин (%)
Латук, капуста, лук	1.5-2.8	24-69	Следы
Морковь, турнепс, картофель	2.2-3.7	29-40	Следы
Бобовые (горох, бобы)	3.4-7.8	19-38	2-6
Фрукты (яблоки, апельсины, помидоры)	1.5-2.0	14-33	1-21
Хлеб белый	2.7	26	Следы
Хлеб черный	5.1	26	3
Мука	8.5	15	14
Отруби	24-27	18-22	11
Пшеница	12	21	7
Овсяная мука	7.3	5-12	1

Ограничение жиров

- % жиров 20-30% по ккал
- Насыщенные жиры <10%



Ограничение жиров при ГСД снижает СЖК, что способствует уменьшению ИР в печени



Teri L. Hernandez et al. A Higher-Complex Carbohydrate Diet in Gestational Diabetes Mellitus Achieves Glucose Targets and Lowers Postprandial Lipids: A Randomized Crossover Study. Diabetes Care. 2014

LC / CONV: 40% углеводов / 45% жиров / 15% белков – СЖК < на 19% ($p < 0,01\%$)

HCC / LF: 60% углеводов / 25% жиров / 15% белков, обогащенных сложными углеводами - постпрандиальная гликемия > на 6% ($p > 0,05$)

Ограничение жиров при ГСД снижает СЖК, что способствует уменьшению ИР в печени

- Снижение СЖК и ЛПНП
- Повышение чувствительности к инсулину
- Замедление набора массы тела
- Снижение частоты назначения инсулинотерапии

LC / CONV: 40% углеводов / 45% жиров / 15% белков

HCC / LF: 60% углеводов / 25% жиров / 15% белков, обогащенных сложными углеводами

Физические нагрузки

- РЕГУЛЯРНЫЕ аэробные нагрузки умеренной интенсивности ≥ 150 мин/нед ($\geq 3-5$ р/нед), 30-60 мин в день!
- Ходьба, йога и аэробика для беременных, скандинавская ходьба, плавание
- Если бегала до беременности, может продолжить бег до 3-го триместра
- Контроль ЧСС: 50-70% от ЧСС_{max} (ЧСС_{max} = 220-возраст)



Преодоление инсулинорезистентности при беременности

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

- Контроль набора веса
- ↓ Риска ГСД
- Компенсация ГСД и СД 2

СОН

↓ На 1 час - ↑ ГК на 0,1-0,3 ммоль/л

↑ с 5 до 8 ч/сут - ↓ ГК на 0,3-1,0 ммоль/л

Противопоказания к физической активности

- Сердечная недостаточность
- Легочная гипертензия
- ХБП ≥ 3 стадии (СКФ < 44 мл/мин/1,73 м²)
- Истмико-цервикальная недостаточность
- Риск преждевременных родов
- Предлежание плаценты
- АД $> 150/100$ мм рт. ст.
- Преэклампсия

Цели лечения ГСД (РАЭ)

- **Гликемия (ммоль/л):**
 - ✓ натощак/перед едой/на ночь/ночь < 5,1
 - ✓ через 1 час после еды < 7,0
- **Отсутствие кетонурии**

САМОКОНТРОЛЬ

Гликемия:

- ✓ На диетотерапии – не менее 4 р/д (натощак и через час после еды)
- ✓ На ИТ: не менее 7 р/д (натощак/перед едой/на ночь/через час после еды)

Кетонурия: 1 раз в 2 нед

Цели лечения ГСД (ADA, 2020)

- Уровень глюкозы натощак <95 мг / дл
(5,3 ммоль / л)
- Через час после еды глюкоза <140 мг / дл
(7,8 ммоль / л)
- Через 2 часа после еды глюкоза <120 мг / дл
(6,7 ммоль / л)

70–85% женщин с диагнозом ГСД
достигают целей лечения только с
помощью модификации образа жизни

Показания к назначению инсулинотерапии при ГСД

- Невозможность достижения целевых показателей гликемии (2 и > нецелевых значений гликемии при соблюдении рекомендаций по диетотерапии) в течение 1–2 недель самоконтроля.
- Стойкая кетонурия на фоне ограничения углеводов
- Эхо-признаки фетопатии

Алгоритм инсулинотерапии (1)

Гипергликемия натощак $>5,1$ ммоль/л

БАЗАЛЬНЫЙ инсулин (НПХ, Гларгин, детемир)
однократно в 22-23:00

Стартовые дозы:

Без ожирения – до 20 недель гестации – $0,1$ МЕ/кг,
после 20 недель – $0,165$ МЕ/кг

С ожирением – до 20 недель гестации – $0,165$ МЕ/кг,
после 20 недель – $0,2-0,25$ МЕ/кг

Алгоритм инсулинотерапии (2)

Титрация базального инсулина:

- При гипергликемии натощак $>5,1$ ммоль/л - ↑ дозы на 2-4 МЕ каждые 2 дня на 3-й
- Если гликемия в 3:00 $>5,5$, но $<7,0$ ммоль/л – на 2 МЕ, если $>7,0$ ммоль/л – на 4 МЕ (в стационаре)
- При гликемии перед обедом или перед ужином $>5,0$ ммоль/л (>3 часов без еды) – добавить утреннюю инъекцию базального инсулина
- При дозе базального инсулина > 40 ЕД/сут - рассмотреть двукратный режим введения (30% дозы утром и 70% на ночь, если продолжительность действия препарата <20 часов).
- При гипогликемии:
 - ✓ Купировать
 - ✓ Установить и устранить причину
 - ✓ На следующий день - ↓ дозу на 2-4 МЕ
- На сроке >36 недель при гликемии натощак $<4,0$ ммоль/л – каждые 2 дня на 3-й ↓ дозы на 2-4 МЕ до поддержания гликемии натощак 4,0-5,0 ммоль/л.

• Blum A. Insulin Use in pregnancy. Spectrum diabetes J 2016

• California diabetes and pregnancy program insulin guidelines adapted from ADA 3dedition Medical management of pregnancy complicated by diabetes 2000

• Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск, 2019

Алгоритм инсулинотерапии (3)

Гипергликемия через 1 час после еды >7,0 ммоль/л

ПРАНДИАЛЬНЫЙ инсулин (регуляр, апспарт, лизпро) не менее 4 МЕ перед приемом пищи с постпрандиальной гипергликемией

Титрация: на 1-2 МЕ или 10-15% 1-2 р/нед до достижения целевой гликемии

При гипогликемии: установить и устранить причину; при отсутствии ошибки – на следующий день ↓ на 1-2 МЕ или 10-15%

ГСД: что кроме инсулина?

РАЭ, 2019	Во время беременности ПРОТИВОПОКАЗАНЫ любые пероральные сахароснижающие препараты (УУР С, УДД 5).
ADA, 2020	• Метформин и глибурид не следует использовать в качестве препаратов первой линии, так как они проникают через плаценту к плоду (А) • Другие пероральные и неинсулиновые инъекционные сахароснижающие препараты не имеют долгосрочных данных о безопасности. • Метформин, применяемый для лечения синдрома поликистозных яичников и стимуляции овуляции, должен быть отменен к концу первого триместра.

Open Access Original research

Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age

BMW open Diab Free Care: first public

INTRODUCTION

- Метформин является безопасным средством лечения женщин с ГСД с точки зрения исходов беременности.
- У детей, рожденных от матерей с ГСД, рандомизированных для лечения метформином или инсулином во время беременности, наблюдался одинаковый процент общего и абдоминального жира в организме и метаболические показатели в возрасте 7–9 лет.
- Девятилетние дети из группы метформина, имели БОльший вес, чем из группы инсулина.
- Долгосрочное наблюдение за детьми от матерей с ГСД, особенно у женщин, подвергшихся воздействию метформина, определит, как состав тела и метаболические показатели в 7–9 лет связаны с более поздним метаболическим здоровьем.

Другие лекарственные средства при беременности

- Антигипертензивные:

Можно использовать - метилдопа, лабеталол, дилтиазем, клонидин, празозин

- Отмена статинов (тератогенный эффект)

Обратите внимание:

- Фолиевая кислота 5 мг
- Витамин D (цель - 25(OH)D >30 нг/мл)
- Йодид калия 250 мкг
- ТТГ <2,5 мМЕ/л
- Омега-3 ПНЖК
- Ликвидация железодефицита

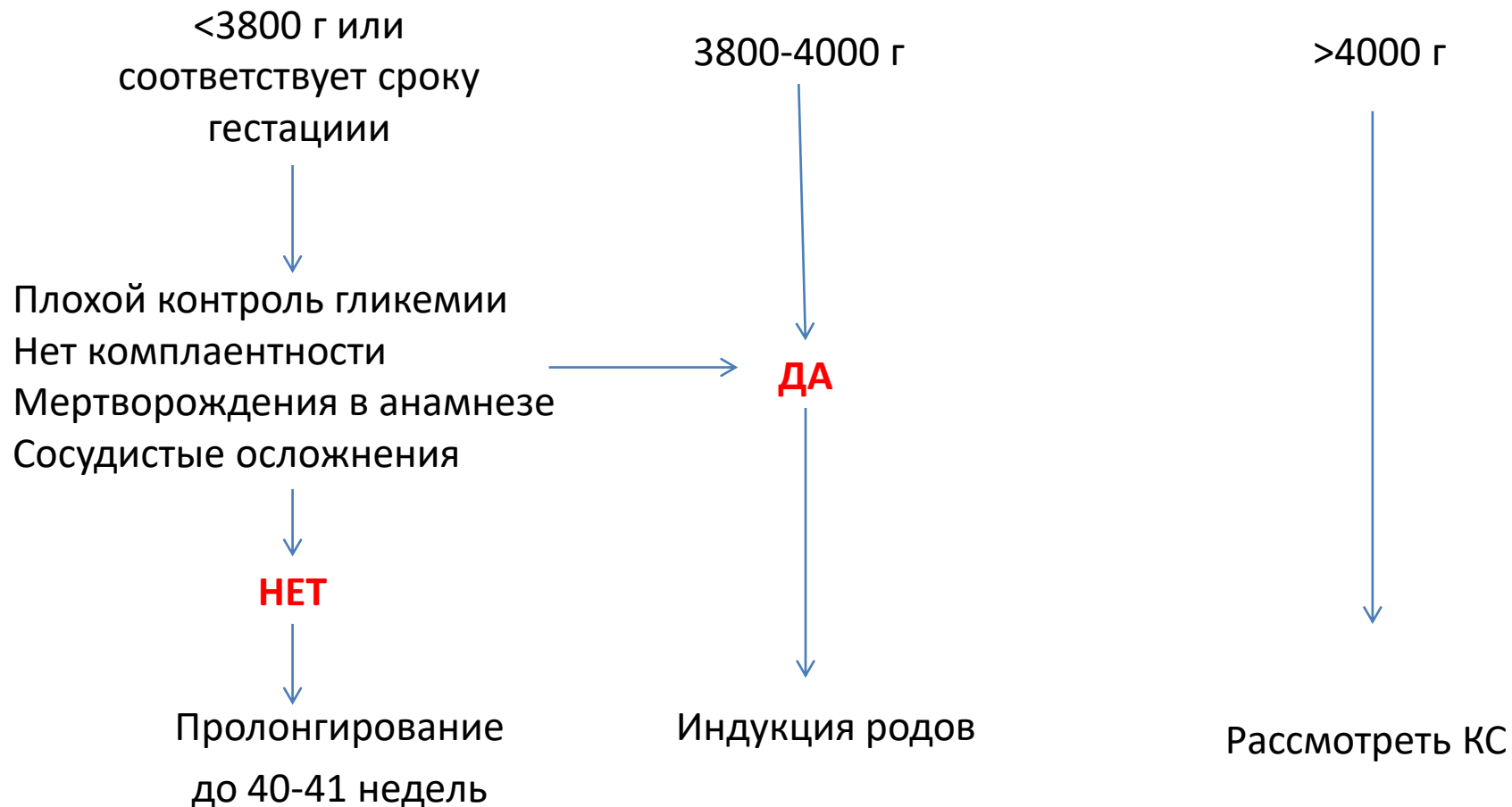
Пренатальное наблюдение беременных с ГСД



Посещение врача	Обследование
28 недель	УЗИ: размеры и масса плода, объем околоплодных вод
32 недель	УЗИ: размеры и масса плода, объем околоплодных вод, признаки фетопатии
36 недель	1. УЗИ: размеры и масса плода, объем околоплодных вод, признаки фетопатии 2. Информирование о родах и послеродовом периоде
37-38 недель	Индукция родов или КС по показаниям, в ином случае – ожидание спонтанных родов
38-39 недель	Оценка состояния плода

Пренатальное наблюдение беременных с ГСД

37-39 недель беременности



Родоразрешение и послеродовое наблюдение

- Родоразрешение в специализированном роддоме!
- Метод родоразрешения по акушерским показаниям!
- Диетотерапия – нет нужды в контроле гликемии в родах
- Инсулинотерапия – отменить плановое введение инсулина при начале родовой деятельности, ежечасный контроль гликемии, целевой диапазон 4,0-7,0 ммоль/л

После родов:

- Отменить инсулинотерапию, стол №9
- Гликемия натощак на 2-3 день после родов
- Гликемия $\geq 6,1$ ммоль/л – реклассификация нарушения углеводного обмена
- При гликемии $< 7,0$ ммоль/л – ПГТТ через 4-12 недель после родов
- Информирование педиатра
- Надежные методы контрацепции, планирование последующих беременностей

Клинические случаи

Случай 1

- Мария, 35 лет, 1-я беременность
- ИМТ до беременности 29
- СД 2 у матери
- ПГТТ на 24 неделе:
5,0-11,2-9,2 ммоль/л
- В н.в. 25 недель беременности,
прибавка массы тела 15 кг



ДИАГНОЗ?

ТАКТИКА?

Первый визит - через неделю

Дата	ГЛК натошак	завтрак	ГЛК после завтрака	перекус	обед	ГЛК после обеда	перекус	ужин	ГЛК после ужина	ГЛК на ночь
03.09	4,9	Яичница из 2 яиц, 1 кусок черного хлеба, огурец, кофе с молоком	6,7	яблоко	Щи 1 половник, куриная котлета, картофельное пюре, Виноград 1	7,5	Йогурт без сахара	Лосось на пару Картофель отварной Салат греческий	6,3	4,7
04.09	4,5	Геркулесовая каша на воде/молоке со сливочным маслом, Даниссимо с шоколадными шариками	Что делать?					Суп том-ям, Роллы калифорния - 6 штук	7,2	6,0
06.09	5,0	Сырники со сметаной -4 штуки Чай б/с						Палтус и брокколи, запеченные в духовке Макароны	6,5	4,7
08.09	4,3	2 тоста с авокадо и красной рыбой Яйцо-пашот	5,9	Эклер Капучино	Лагман с бараниной, Помидор Огурец	7,3	персик	Творожная запеканка с изюмом без сахара Кефир	6,7	4,6

Второй визит - через 2 недели

Дата	ГЛК натошак	завтрак	ГЛК после завтрака	перекус	обед	ГЛК после обеда	перекус	ужин	ГЛК после ужина	ГЛК на ночь
10.09	4,7	Омлет из 2 яиц с зеленью, 1 кусок зернового хлеба, чай б/с	6,4	апельсин	Борщ 2 половника со сметаной, курица-гриль, стручковая	6,2	банан	Творожная запеканка с изюмом без сахара, ряженка 1 стакан	6,2	5,0
11.09	4,6	Гречневая каша со сливочным маслом, сыр полутвердый 40 г, кофе с молоком	Что делать?					Паста с томатным соусом и куриной грудкой, огурец	6,4	5,0
12.09	4,6	Блинчики с мясом и сметаной – 2 штуки						Ряженка, 2 сушки	6,2	4,6
13.09	4,2	Геркулесовая каша с орехами и бананом	6,8	Ряженка	Шашлык из баранины, лаваш, помидор, болгарский перец	6,5	персик	2 тоста с авокадо и красной рыбой Яйцо-пашот	6,4	4,4

Случай 2

- Екатерина, 37 лет , 2-я беременность
- Первая беременность: ГСД на диетотерапии, масса плода при рождении 4200 г
- ИМТ до беременности 36,2
- Глюкоза плазмы натощак в 12 недель беременности – 5,7 ммоль/л
- С 12 до 20 недели – на диетотерапии.
- Глюкоза плазмы натощак в 20 недель беременности – 5,9
- В н.в. 21 неделя беременности, прибавка массы тела 5 кг , вес 90 кг



ДИАГНОЗ?

ТАКТИКА?

Первый визит - через 1 неделю

Дата	ГЛК натощак	завтрак	ГЛК после завтрака	перекус	обед	ГЛК после обеда	перекус	ужин	ГЛК после ужина	ГЛК на ночь
10.09	5,7	Омлет из 2 яиц с зеленью, 30 г сыра, 1 хлебец	6,9	яблоко	Суп- минестроне 1 половник курица, овощи-гриль	6,9	Миндаль 30 г	Творожная запеканка с изюмом без сахара, ряженка 1 стакан	6,8	5,6
11.09	5,6	Геркулесовая каша со сливочным маслом, сыр полутвердый 40 г, чай	Что делать?					Паста с томатным соусом и куриной грудкой, огурец	6,5	5,6
12.09	6,2	2 яйца-пашот, 2 тоста из зернового хлеба, творожный сыр, зеленый салат	6,7	Салат из помидор ов и огурцов, 1 сухарик	Суп-пюре грибной, рыба под маринадом	6,6	2 киви	Кабачковые оладьи со сметаной	6,8	5,7
13.09	6,3	Творог, огурец, авокадо, зеленый лук, 1 хлебец, кофе с молоком	6,5	Овсяное печенье – 2 штуки, чай	Щи 1 половник, куриная котлета, гречка 4 ст.л.	7,5		Салат из помидоров и огурцов с оливковым маслом, куриная грудка запеченая	6,4	5,8

Кетоны в моче ++

Второй визит - через 2 недели

Инсулин гларгин 0,2 Ед на кг – 18Ед в 22:00

Повышение доли сложных углеводов

Кетоновые тела в моче отсут.

Дата	ГЛК натощак	завтрак	ГЛК после завтрака	перекус	обед	ГЛК после обеда	перекус	ужин	ГЛК после ужина	ГЛК на ночь
10.09	4,7	Омлет из 2 яиц с зеленью, 1 кусок зернового хлеба, чай б/с	6,4	Апельсин	Борщ 2 половника со	6,2	банан	Творожная запеканка с изюмом без сахара, ряженка 1 стакан	6,2	5,0
11.09	4,6	Гречневая каша со сливочным маслом, сыр полутвердый 40 г, кофе с молоком					ль	Паста с томатным соусом и куриной грудкой, огурец	6,4	5,0
12.09	4,6	Блинчики с мясом и сметаной – 2 штуки	6,5	Яблоко	Рассольник 1 половник, котлета из говядины, булгур	6,6	Ряженка, 2 сушки	Греческий салат, 2 тоста из зернового хлеба	6,2	4,6
13.09	4,2	Геркулесовая каша с орехами и бананом	6,8	Ряженка	Шашлык из баранины, лаваш, помидор, болгарский перец	6,5	персик	2 тоста с авокадо и красной рыбой Яйцо-пашот	6,4	4,4

Что делать?

Благодарю за внимание!



Диабетическая нейропатия: определение, классификация, диагностика.

Максимова Надежда Викторовна

*к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии
врач-эндокринолог кабинета «Диабетическая стопа»
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова*



ТЕРАПИЯ

www.therapy-journal.ru
www.rnmot.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российское общество по изучению боли
Российская ассоциация эндокринологов
Российское научное медицинское общество терапевтов

ДИАГНОСТИКА И РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕВОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ¹

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА ПО ПОДГОТОВКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

председатели экспертной группы: акад. РАН Г.А. Мельниченко, акад. РАН Н.Н. Яхно, академик РАН А.И. Мартынов.

ответственные исполнители: проф. Г.Р. Галстян, проф. Е.Г. Старостина, проф. И.В. Гурьева, д.м.н. А.Ю. Токмакова, к.м.н. М.В. Чурюканов

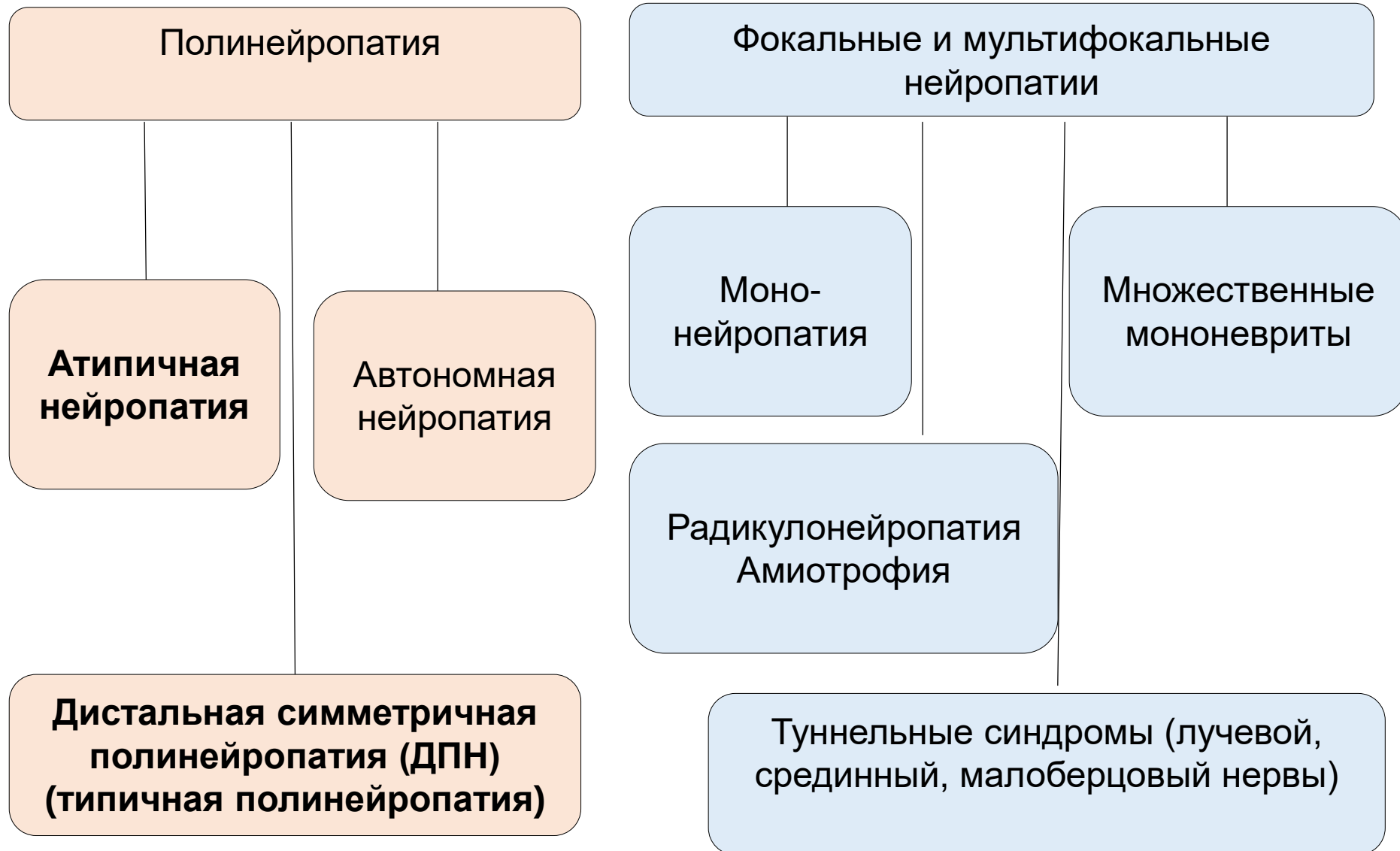
Состав экспертной группы: Г.А. Мельниченко – зам. директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр», директор Института клинической эндокринологии, председатель Московской ассоциации эндокринологов, вице-президент Российской ассоциации эндокринологов, академик РАН, проф., д.м.н.; М.В. Шестакова – зам. директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» по научной работе, директор Института диабета, академик РАН, проф., д.м.н.; Н.Н. Яхно – профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, президент Российского общества по изучению боли, академик РАН, проф., д.м.н.; А.И. Мартынов – профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, академик РАН, проф., д.м.н.; Г.Р. Галстян – зав. отделением диабетической стопы, главный научный сотрудник ФГБУ «Эндокринологический научный центр», проф., д.м.н.; Е.Г. Старостина – профессор кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», проф., д.м.н.; И.В. Гурьева – профессор кафедры эндокринологии терапевтического факультета ГБУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заведующая сектором медико-социальной экспертизы и реабилитации при эндокринных заболеваниях ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России, проф., д.м.н.; М.Л. Кукушкин – руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, ответственный секретарь Российского общества по изучению боли, проф., д.м.н.; М.В. Чурюканов – доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.С. Сеченова, к.м.н.; И.А. Строков – доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.С. Сеченова, к.м.н.; А.Ю. Токмакова – главный научный сотрудник отделения диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр», д.м.н.

Журнал «Терапия» №3, 2018
Междисциплинарный
консенсус экспертов по
результатам экспертного
совещания 23.01.2018, Москва

Диабетическая нейропатия – это комплекс симптомов и/или диагностических признаков дисфункции периферической нервной системы на фоне сахарного диабета (СД) при исключении других причин.

Boulton AJM et al. Diabetic Med 15 : 508 -514, 1998

Основные виды диабетической нейропатии



Диабетическая дистальная симметричная
полинейропатия (типичная полинейропатия) (ДПН)

хроническая, симметричная сенсомоторная
полинейропатия с поражением **длинных нервных
волокон**, развивающаяся в результате
метаболических и микрососудистых нарушений на
фоне хронической гипергликемии и факторов
сердечно-сосудистого риска.

Атипичная нейропатия

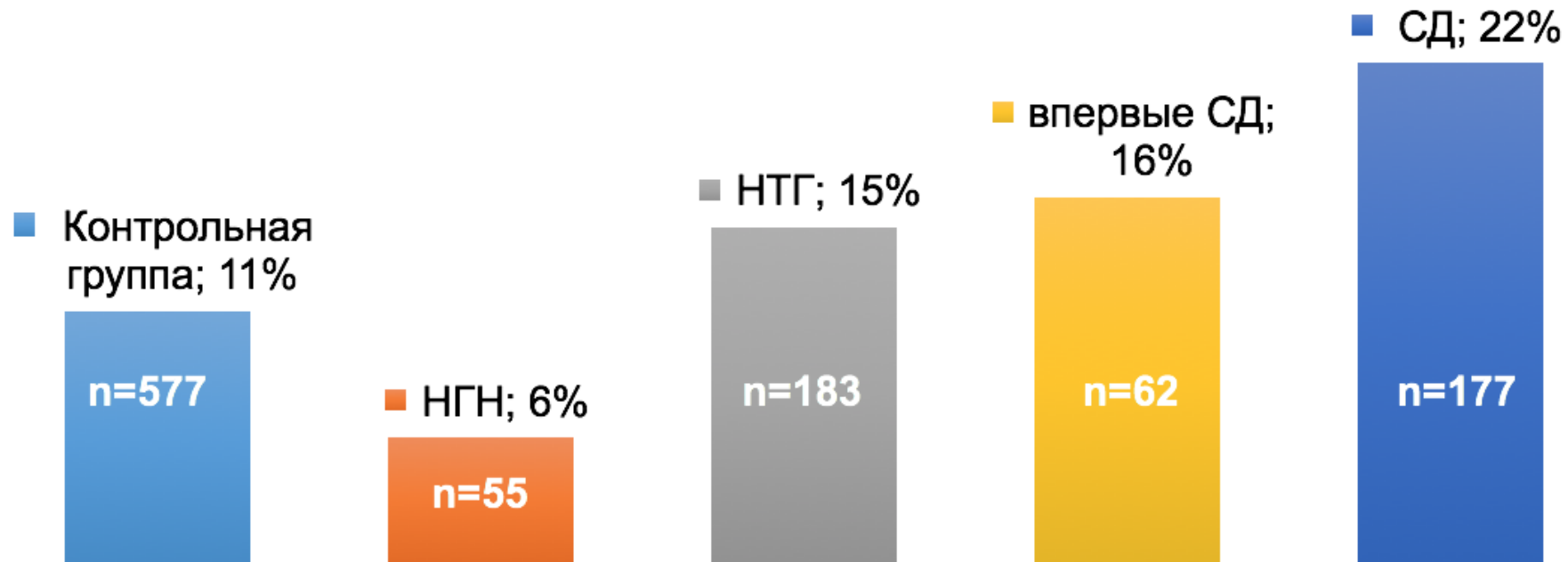
вариант полинейропатии, представляющий собой комплекс симптомов болевой нейропатии и/или признаков автономной дисфункции в сочетании с нормальными результатами оценки нервной проводимости, обусловленный поражением **тонких нервных волокон**.

Имеет различный характер течения (острый, подострый или хронический), монофазный или волнообразный.

Распространенность ДПН (1)

(MONICA/KORA Augsburg Surveys F4 (Возраст 61-82 года), n=1100)

Снижение вибрационной и/или тактильной видов чувствительности



НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет

Распределение частоты осложнений при СД 1 и 2 типов, 78 регионов РФ, 2016

СД 1 типа



N=216 808 чел.

СД 2 типа



N=3 525 494 чел.

Клиническое значение ДПН

✓ Среди пациентов с СД у 7,5 - 24% ДПН проявляется значительно выраженной болью,



✓ ДПН в 50-75% случаев является причиной образования язв на стопах и ампутаций нижних конечностей. Ежегодный риск образования язв на стопах при наличии ДПН 5-7% (у пациентов без ДПН <1%).



Патогенез ДПН

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Метаболическая теория

- ✓ Оксидативный стресс/свободные радикалы
 - ✓ Гликирование белка
 - ✓ Полиоловый путь
 - ✓ Полиморфизм генов
- ✓ Активация протеинкиназы C
- ✓ Повреждение митохондрий
- ✓ Экспрессия стрессорных генов
- ✓ Перекисное окисление липидов
 - ✓ Апоптоз

Сосудистая теория (Микроангиопатия)

- ✓ Микротромбоз
- ✓ Дефицит тромбомодулина
- ✓ Изменения в базальной мембране
- ✓ Снижение NO зависимой вазодилатации
- ✓ Перекисное окисление липидов
- ✓ Гипоксия нервов

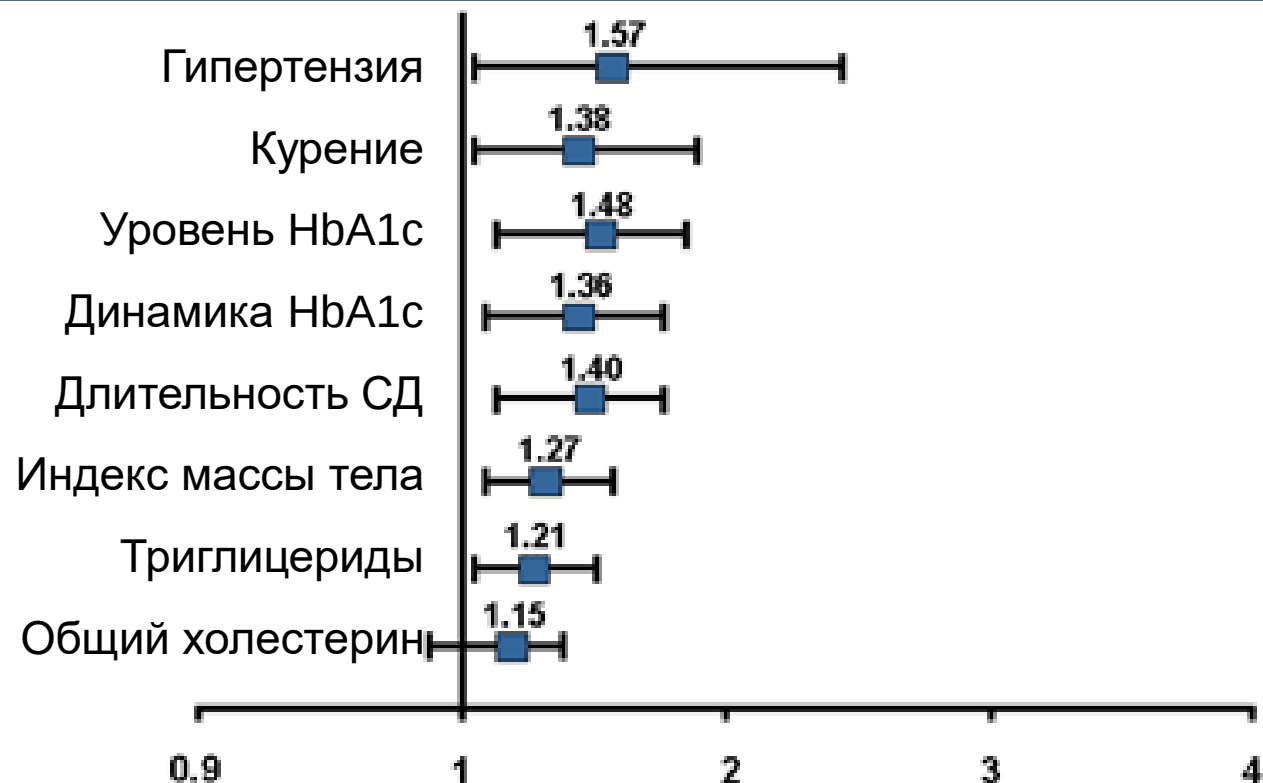
Образ жизни
Окружающая среда

Дегенерация, демиелинизации и атрофия волокон периферического нерва

Факторы риска возникновения ДПН

EURODIAB Prospective Complications Study

Отношение шансов (95% CI),
n=1101 с СД 1 типа, длительность наблюдения 7,3±0,6 лет
При отсутствии сердечно - сосудистых заболеваний и ретинопатии.



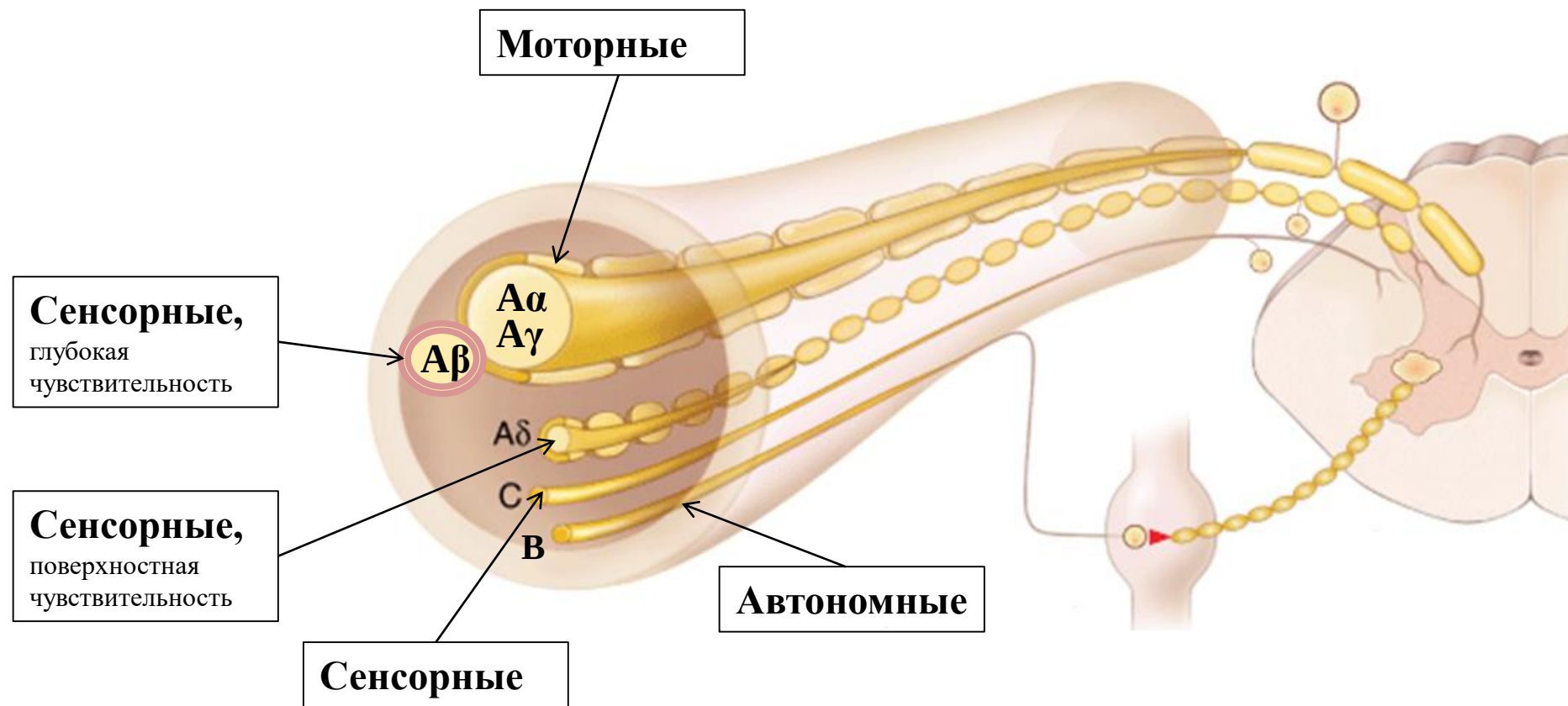
Диагностика ДПН

1. Оценка субъективных симптомов
2. Оценка объективных симптомов
3. Количественная оценка чувствительности и выраженности симптомов нейропатии
4. Оценка результатов электронейромиографии (ЭНМГ)
5. Количественное сенсорное тестирование, биопсия нерва (кожи), конфокальная микроскопия роговицы

NB!

- ✓ *Нейропатия не может быть диагностирована без тщательного клинического обследования,*
- ✓ *Отсутствие симптомов никогда не приравнивается к отсутствию нейропатии,*
- ✓ *Диагноз ДПН должен быть подтвержден данными как минимум двух из перечисленных методов диагностики.*

Типы волокон периферического нерва



Боль (1)

Ноцицептивная (от лат. *nocere* – повреждать) -

возникает, когда раздражитель действует на периферические болевые рецепторы (ноцицепторы), расположенные в различных тканях организма.

- ✓ является острой и выполняет защитную функцию;
- ✓ индуцирует работу антиноцицептивных эндогенных систем;
- ✓ быстро регрессирует после окончания действия раздражающего фактора или применения болеутоляющих средств;
- ✓ может быть хронической, не выполняя защитной функции, например, при артритах.



Боль (2)

Нейропатическая - возникает при органическом поражении различных отделов нервной системы, ответственных за контроль и проведение боли. Различают периферическую и центральную нейропатические боли.

Смешанная боль включает в себя ноцицептивный и нейропатический компоненты.



Диагностика ДПН

- 1. Оценка субъективных симптомов**
2. Оценка объективных симптомов
3. Количественная оценка чувствительности и выраженности симптомов нейропатии
4. Оценка результатов электронейромиографии (ЭНМГ)
5. Количественное сенсорное тестирование, биопсия нерва (кожи), конфокальная микроскопия роговицы

1. Оценка субъективных симптомов ДПН

Толстые миелинизированные Аβ - волокна	Немиелинизированные С - волокна	Волокна автономной нервной системы
Боль тянущего характера, схваткообразная, онемение. Сенсорная атаксия.	Жжение, гиперстезия, парестезии, аллодиния, колющие боли.	Снижение потоотделения, нарушение ритма сердца, ортостатическая гипотензия, гастропарез, нейропатическая диарея, эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция.
Снижение вибрационной и проприоцептивной видов чувствительности. Ослабление рефлексов.	Снижение болевой и температурной чувствительности. Снижение нервной проводимости.	Подтверждается функциональными тестами и инструментальными методами обследования.

*Симметричный, дистальный характер симптомов
Усиление симптомов в покое и ночью, купирование при ходьбе, массаже
Сопутствующие микрососудистые осложнения СД*

Вопросы для определения субъективных симптомов моторной, сенсорной или автономной нейропатии:

1. Моторная

Испытываете ли Вы какие-либо непривычные для Вас затруднения в следующих ситуациях?

- При поднимании предметов?
- При манипуляции небольшими предметами?
- При ходьбе?
- При подъеме по лестнице?

2. Сенсорная

Испытываете ли Вы:

- Какие-либо затруднения при идентификации предметов на ощупь?
- Неустойчивость при ходьбе?
- Онемение и снижение чувствительности в ногах?
- Ощущения покалывания или ползания мурашек в ногах?
- Глубинные и жгучие боли в ногах?

3. Автономная

Отмечаете ли Вы:

- Головокружение при вставании из положения лежа?
- Проблемы с мочеиспусканием?
- Ночные поносы?
- Какие-либо затруднения при половом акте?
- Проблемы с достижением полноценной эрекции?
- Ночные и утренние эрекции?



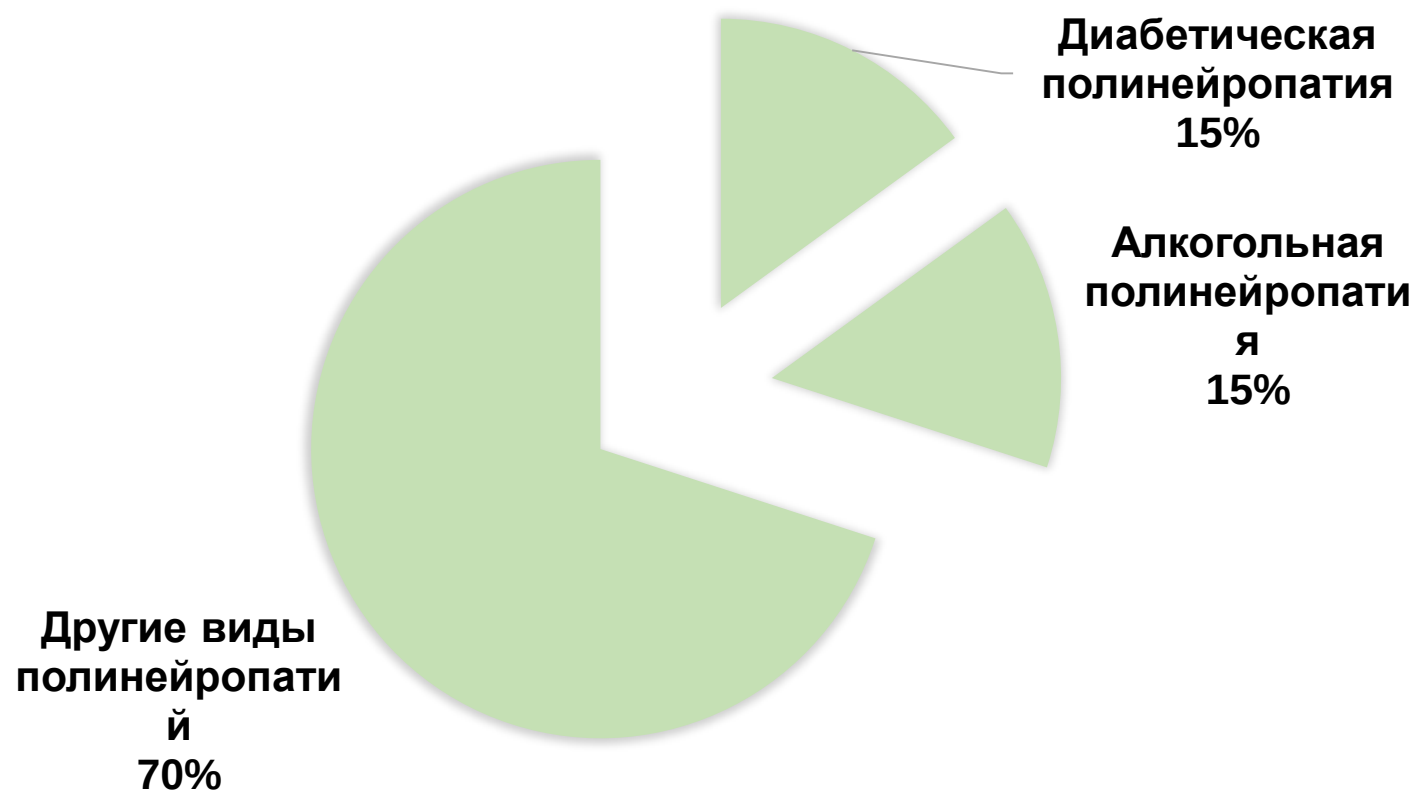
Признаки других неврологических заболеваний

1. Ассиметричные симптомы,
2. Доминирование симптомов поражения моторных нейронов,
3. Быстрое прогрессирование клинической картины,
4. Боль в области шеи или спины,
5. Семейный анамнез нейропатии.

Требуется консультация невролога!

Дифференциальная диагностика

Распространенность различных видов полинейропатии в популяции



У 10% пациентов с СД полинейропатия недиабетическая.

Dyck PJ. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology. 1993; 43: 817-824

Нозологические формы полинейропатий (1)

Формы	Заболевания
Токсические полинейропатии	✓ Злоупотребление алкоголем ✓ Состояния, сопровождающиеся уреимией и печеночной недостаточностью ✓ Отравление солями тяжелых металлов (свинец, мышьяк, талий, кадмий) ✓ Отравление другими промышленными соединениями (фосфорорганические, акриламид, сероуглерод, метилбромид, алилхлорид, диоксины, этиленгликоль, N-гексан, триортокрезилфосфат) ✓ Отравление лекарственными препаратами (амиодарон, изониазид, соли лития, нитрофураны, закись азота, никотинамид, статины и др.)
«Дефицитные» полинейропатии	✓ Пернициозная анемия (дефицит витамина B₁₂)
Нейропатии при эндокринных заболеваниях	✓ Гипотиреоз ✓ Акромегалия

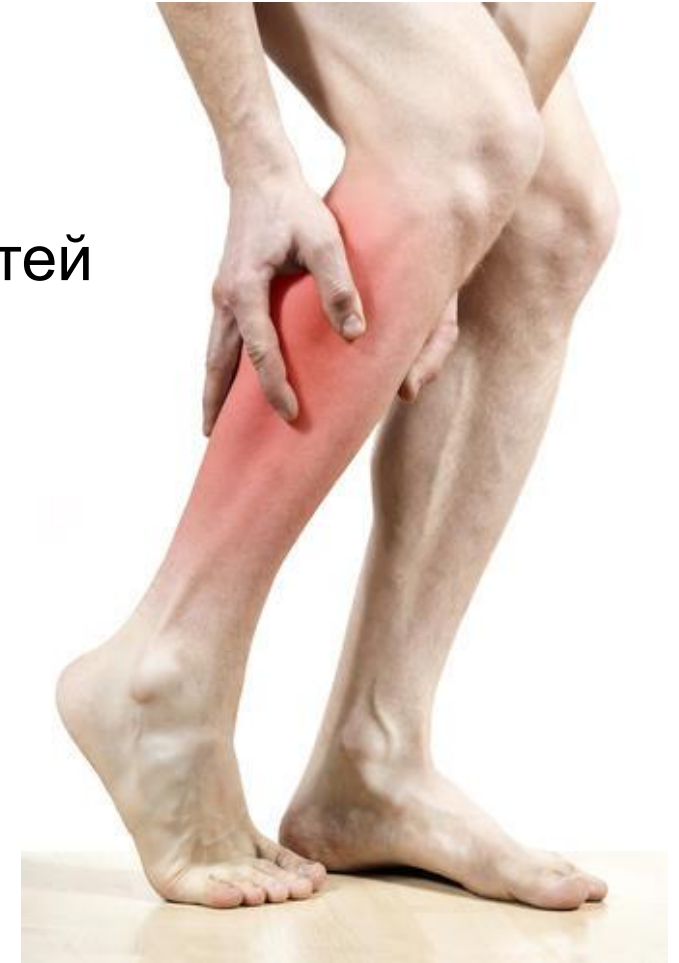
Нозологические формы полинейропатий (2)

Формы	Заболевания
Боли и парестезии без неврологического дефицита	✓ Депрессия, истерия
Инфильтративные и воспалительные изменения	✓ Амилоидоз, ✓ Саркоидоз, ✓ Узелковый периартериит, ✓ Дегенерация позвоночных дисков, ✓ Синдром Гийена-Барре, ✓ Синдром Миллера-Фишера
Полинейропатии при инфекционных заболеваниях	✓ Вирусные гепатиты А,В,С, ✓ Клещевой боррелиоз, ✓ ВИЧ-инфекция, ✓ Лептоспироз, ✓ Болезнь Чагаса
Наследственные моторно-сенсорные полинейропатии	✓ Моторно-сенсорные полинейропатии I – VII типов

Дифференциальная диагностика (2)

Диабетическая полинейропатия

- ✓ Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей
- ✓ Заболевания суставов
- ✓ Радикулопатии
- ✓ Хроническая венозная недостаточность
- ✓ Локальные боли в стопах
- ✓ Неврома Мортона
- ✓ Подошвенный фасциит (+ «пяточная шпора»)
- ✓ Тарзальный туннельный синдром



Дифференциальная диагностика (3)

Типичная практика

Диабетическая полинейропатия

Симметричные ночные боли в стопах, пальцах, ноющего характера, с положительной и негативной симптоматикой. Устраняются массажем, движениями ног и при ходьбе.

Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей

Боли в икроножных мышцах, бедрах при ходьбе, вынуждающие остановиться (перемежающаяся хромота). Боли в положении лежа, купируемые опусканием ног постели (ишемия покоя).

Дифференциальная диагностика (4)

Типичная практика

Заболевания суставов

Боли в области суставов, «стартовые боли», возможны утренняя скованность, периартикулярный отек.

Радикулопатии

Боли по задне-наружной поверхности бедра, голени; редко симметричные, усиливаются при ходьбе и стоянии, наклоне вперед, после сна в неудобной позе.

Хроническая венозная недостаточность

Парестезии в голених, чувство «распираания», отеки на нижних конечностях к вечеру. Симптомы усиливаются при длительной статической нагрузке или в положении стоя.

Локальные боли в стопах

Вызваны болезненными гиперкератозами, предъязвенными изменениями (гиперкератоз с гематомой и возможным нагноением) и/или глубокими травматическими повреждениями кожи.

Дифференциальная диагностика (5)

Типичная практика

Неврома Мортона

Доброкачественная опухоль (фиброзное перерождение) оболочки III пальцевого нерва стопы. Как правило, одностороннее поражение. Чаще встречается у женщин. Боль возникает при надавливании на область между III и IV головками плюсневых костей.

Подошвенный фасциит

Боль в подошвенной области стопы. Стреляющая или жгучая боль в пятке при ходьбе. Усиление боли при длительной нагрузке. Часто выявляются остеофиты на рентгенограмме.

Тарзальный туннельный синдром

Сдавление заднего большеберцового нерва. Боль и онемение иррадирует от медиальной лодыжки к подошве. Обследование включает в себя исследование нервной проводимости и МРТ.

Диагностика ДПН

1. Оценка субъективных симптомов
2. **Оценка объективных симптомов**
3. Количественная оценка чувствительности и выраженности симптомов нейропатии
4. Оценка результатов электронейромиографии (ЭНМГ)
5. Количественное сенсорное тестирование, биопсия нерва (кожи), конфокальная микроскопия роговицы

2. Оценка объективных симптомов ДПН

- ✓ Осмотр нижних конечностей
- ✓ Оценка мышечной силы
- ✓ Оценка сухожильных рефлексов (ахилловых, коленных)
- ✓ Оценка чувствительности:
 - температурной
 - тактильной
 - болевой
 - вибрационной

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Обувь



Ксероз - сухость кожи, прурит – зуд кожи



Диабетическая дермопатия



Липоидный некробиоз



Диабетические пузыри



Отеки (нейроостеоартропатия (стопа Шарко))



Кожа стоп, отеки (критическая ишемия)



Ногти



Ониходистрофия



Подногтевая гематома



Онихокриптоз (вросший ноготь)

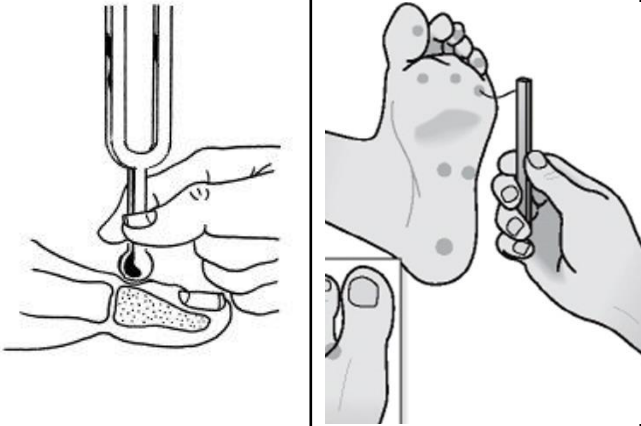
Межпальцевые промежутки



Деформации стоп при СД («стопа риска»)



Инструментальная диагностика ДПН

Толстые миелинизированные Аβ - волокна	Тонкие миелинизированные Аδ	Немиелинизированные С - волокна
Вибрационная (камертон Rydel-Seiffer), тактильная чувствительности (монофиламент Semmes-Weinstein)	Болевая чувствительность (неврологическая игла)	Температурная чувствительность (термический цилиндр Thip-term)
		



Рекомендации Международной рабочей группы по диабетической стопе (IWGDF) по скринингу ДПН

Обязательная оценка:

Тактильная чувствительность - Монофиламент (10 грамм) в трех точках (проекция головок 1,5 плюсневых костей и подошвенная поверхность 1 пальца)

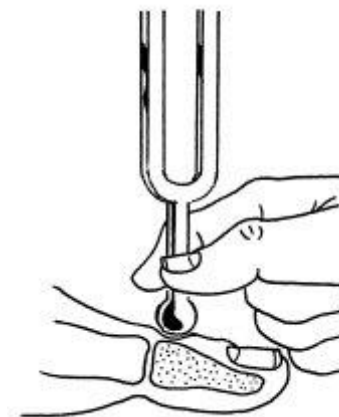


Дополнительно один из перечисленных методов:

Вибрационная чувствительность - Камертон 128 Гц или Биотезиометрия

Болевая чувствительность – неврологическая игла или «зубочистка»

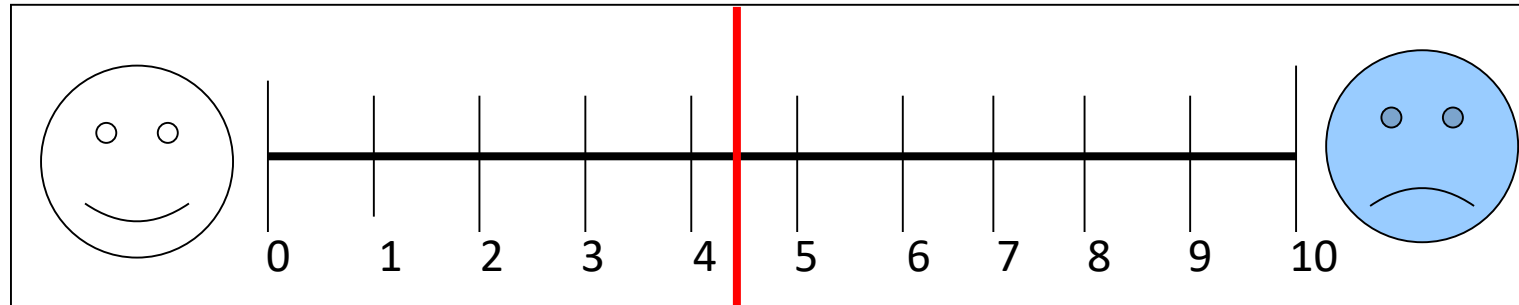
Сухожильный рефлекс – Ахиллов



Нормальные значения вибрационной чувствительности в области I плюснефалангового сустава для разного возраста

Возраст, годы	Нижняя граница нормы, условные единицы
10-19	7,0
20-29	6,5
30-39	6,0
40-49	5,5
50-59	5,0
60-69	4,0
>70	3,0

Визуально-аналоговая шкала боли



Оценка мышечной силы

Исследуют силу основных групп мышц нижних конечностей:

- сгибателей и разгибателей пальцев стопы,
- сгибателей и разгибателей стопы,
- пронаторов и супинаторов стопы,
- сгибателей и разгибателей голени,
- сгибателей, разгибателей, абдукторов и аддукторов бедра.

Силу мышц оценивают по шкале:

- **0 баллов** – полное отсутствие движений
- **1 балл** – чуть заметное движение
- **2 балла** – сила не достаточная для удержания соответствующего сегмента конечности при противодействии силе тяжести
- **3 балла** – сила достаточная для противодействия силе тяжести
- **4 балла** – заметное снижение силы в сравнении со здоровым человеком
- **5 баллов** – нет снижения силы

Оценка глубоких сухожильных рефлексов

Название рефлекса	Метод исследования	Нервы	Корешки
Коленный	Удар по сухожилию четырехглавой мышцы бедра ниже коленной чашечки вызывает разгибание голени (нога должна быть расслаблена и подвешена на руке врача или свисать с кушетки)	Бедренный	L2, L3, L4
Ахиллов	Удар по пяточному сухожилию выше пяточного бугра вызывает подошвенное сгибание стопы (стопы должны быть расслаблены и поддерживаться рукой врача или свисать с кушетки)	Большеберцовый (седалищный)	S1, S2

3. Количественная оценка чувствительности и выраженности симптомов полинейропатии

Используются следующие опросники:

- Общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS)
- Шкала неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS)
- Шкала нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS)
- Шкала неврологического дефицита в ногах (NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limb))

Шкала неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS)

<i>ПРИЗНАК</i>	<i>БАЛЛ</i>
ЖЖЕНИЕ, ОНЕМЕНИЕ, ПОКАЛЫВАНИЕ	2
СУДОРОГИ	1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ: СТОПЫ	2
ГОЛЕНЬ	1
ДРУГАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ	0
УСИЛЕНИЕ НОЧЬЮ	2
ДЕНЬ И НОЧЬ (ОДИНАКОВО)	1
ТОЛЬКО ДЕНЬ	1
СНИЖАЕТСЯ ПРИ ХОДЬБЕ	2
ВЕРТИКАЛЬНОМ ПОЛОЖЕНИИ ТЕЛА	1
В ПОЛОЖЕНИИ СИДЯ ИЛИ ЛЕЖА	0

Шкала неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS)

<i>БАЛЛЫ НСС</i>	<i>ИНТЕРПРЕТАЦИЯ</i>
3-4	ЛЕГКАЯ СТЕПЕНЬ
5-6	СРЕДНЯЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ
7-9	ТЯЖЕЛАЯ СТЕПЕНЬ

Диагностика ДПН

1. Оценка субъективных симптомов
2. Оценка объективных симптомов
3. Количественная оценка чувствительности и выраженности симптомов нейропатии
4. **Оценка результатов электронейромиографии (ЭНМГ)**
5. Количественное сенсорное тестирование, биопсия нерва (кожи), конфокальная микроскопия роговицы

Электронейромиография

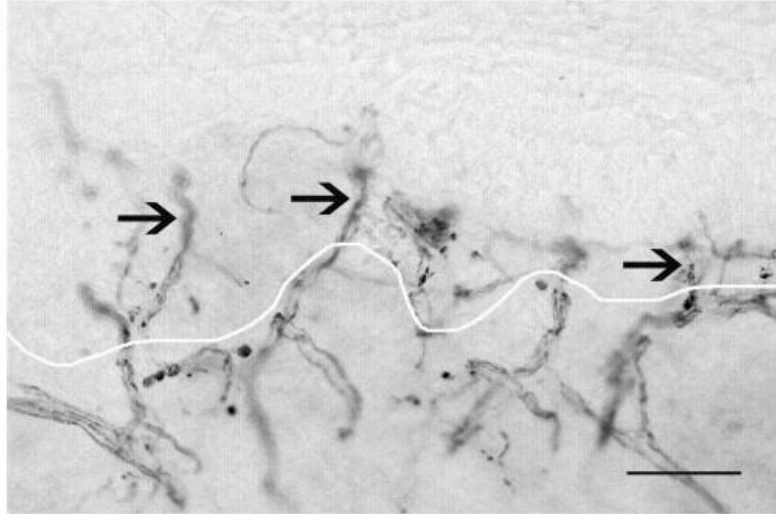
- ✓ Основной метод функциональной диагностики диабетической сенсорно-моторной нейропатии
- ✓ Оценивает скорость распространения нервного импульса **по миелинизированным нервным волокнам**
- ✓ Используется при минимальных или сомнительных симптомах у больных с СД

Диагностика ДПН

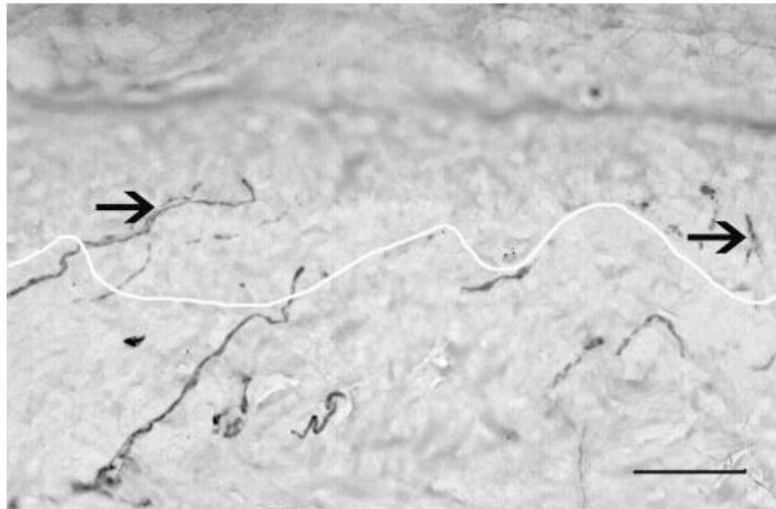
1. Оценка субъективных симптомов
2. Оценка объективных симптомов
3. Количественная оценка чувствительности и выраженности симптомов нейропатии
4. Оценка результатов электронейромиографии (ЭНМГ)
5. **Биопсия нерва (кожи), количественное сенсорное тестирование, конфокальная микроскопия роговицы**

БИОПСИЯ КОЖИ

количество интраэпидермальных нервов – сурогатный признак
нейропатии



НОРМА



**ТЯЖЕЛАЯ
НЕЙРОПАТИЯ**

Количественное сенсорное тестирование

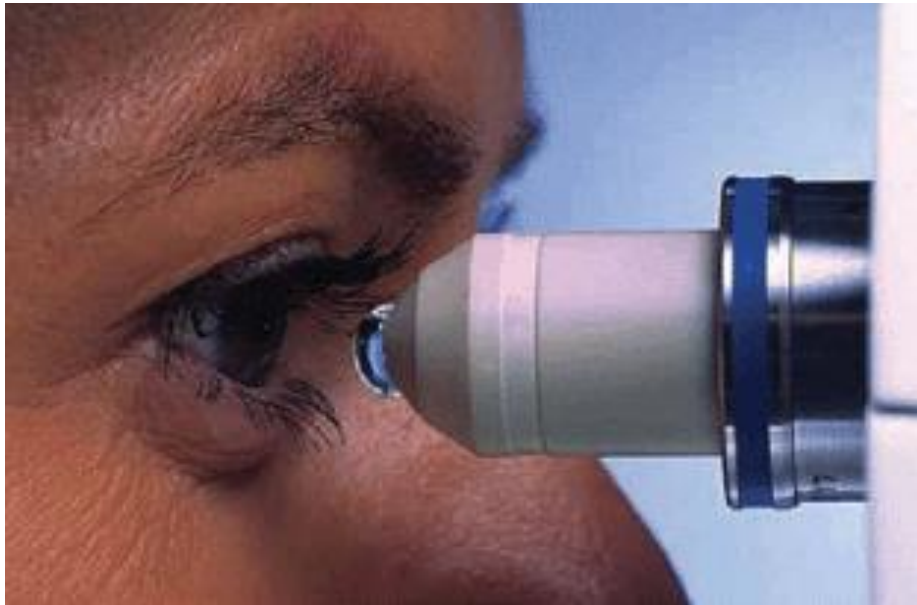


Термосенсотестер методом Количественного сенсорного тестирования (QST) позволяет проводить исследования в четырех сенсорных модальностях:

- **Тепловая чувствительность** - чувствительность, определяемая функциональным состоянием С волокон.
- **Холодовая чувствительность** - чувствительность, определяемая функциональным состоянием А-дельта волокон.
- **Болевая тепловая чувствительность** - чувствительность, определяемая функциональным состоянием в основном С волокон с некоторым участием А-дельта волокон.
- **Болевая холодная чувствительность** - чувствительность, определяемая функциональным состоянием С и А-дельта волокон.

Конфокальная микроскопия роговицы

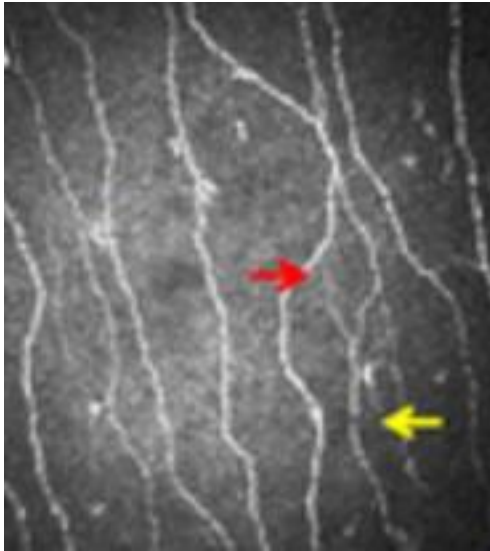
Объективная оценка состояния нервов роговицы при развитии сахарного диабета еще на доклинической стадии.



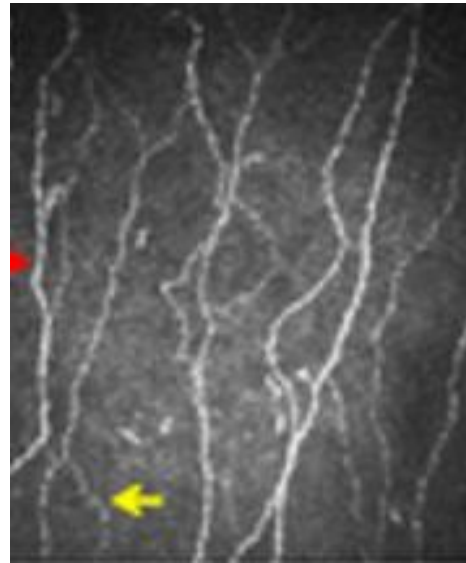
С помощью специального программного обеспечения проводится количественная оценка:

- ✓ плотности нервных волокон в роговице,
- ✓ общее число основных нервов на квадратный миллиметр ткани роговицы,
- ✓ плотность ветвей нервов роговицы,
- ✓ количество ветвей, исходящих из всех основных нервных стволов на квадратный миллиметр ткани роговицы;
- ✓ длины нервных волокон роговицы,
- ✓ общая длина всех нервных волокон и ветвей в пределах исследуемой области роговичной ткани.

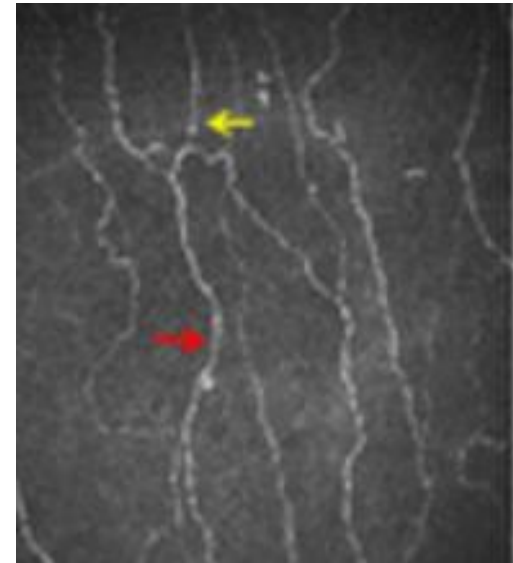
Изображение нервных волокон роговицы при конфокальной микроскопии



Норма



Нарушенная толерантность
к глюкозе



Сахарный диабет 2 типа

Диагностика автономной нейропатии

Клинические проявления	Методы	
	Обязательные	Дополнительные
Кардиоваскулярная форма	- Ортостатическая проба (снижение систолического АД > 30 мм рт. ст. при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное) - Отсутствие ускорения ЧСС на вдохе и его урежения на выдохе более чем на 10 уд/мин. - Проба Вальсальвы (отсутствие увеличения ЧСС при натуживании) более чем на 10 уд/мин	- Суточное мониторирование АД (отсутствие ночного снижения) - Холтеровское мониторирование ЭКГ (разница между макс. и мин. ЧСС в течение суток ≥ 14 уд/мин) - ЭКГ в пробе Вальсальвы (отношение макс. RR к мин. RR $\geq 1,2$)
Гастроинтестинальная форма	Опрос и осмотр (дисфагия, боли в животе, чередование диареи и запоров; ночная диарея; ощущение переполнения желудка; боли и тяжесть в правом подреберье, тошнота)	- Рентгенография желудочно-кишечного тракта - Эзофагогастродуоденоскопия - Сцинтиграфия желудка - Электрогастрография
Урогенитальная форма	Опрос и осмотр (отсутствие позывов к мочеиспусканию, проявления эректильной дисфункции; ретроградная эякуляция)	- Урофлоуметрия - УЗИ мочевого пузыря (объем остаточной мочи) - УЗДГ и дуплексное сканирование сосудов полового члена
Нераспознаваемая гипогликемия	Опрос и анализ дневника самоконтроля гликемии (больной не чувствует проявлений гипогликемии)	Непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови (CGM)

Критерии установления диагноза ДПН

Возможна ДПН

Симптомы или признаки

Вероятная ДПН

Симптомы и 2 признака

Подтвержденная ДПН

Симптомы и/или признаки и нарушение нервной проводимости

Субклиническая ДПН

Только нарушение нервной проводимости

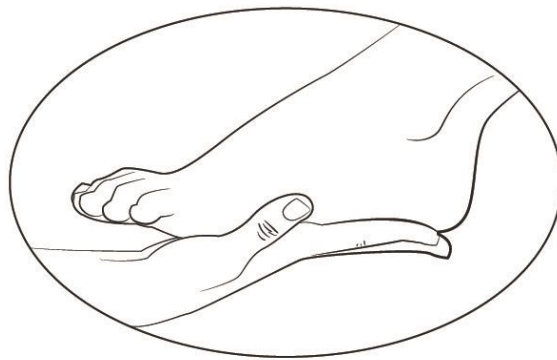
Формулировка диагноза ДПН

Диабетическая нейропатия дистальная сенсорная
(сенсомоторная) симметричная форма.

Стадии и клиническая картина ДПН

Стадии ДПН	Характеристика
Нейропатии нет	Симптомов и признаков нет
Клиническая ДПН	
хроническая болевая форма (30-35%)	Симптомы увеличивающиеся ночью: жжение, острая боль, пронзающая боль, покалывание; отсутствие или нарушение чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов.
острая болевая форма (3-30%)	Симптомы сходны с хронической болевой формой, но более выражены. Может быть ассоциирована с началом инсулинотерапии и гипергликемией. Нарушения чувствительности минимальны или отсутствуют
безболевая форма в сочетании с частичной или полной потерей чувствительности (50%)	Симптомов нет или имеется онемение стоп, снижение болевой и температурной чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов
Поздние осложнения	Нейропатическая деформация стоп, язвы, ампутации

Благодарю за внимание!



Диабетическая полинейропатия:
патофизиологические аспекты развития и
возможности патогенетической терапии.
Симптоматическая терапия
нейропатической боли.

Максимова Надежда Викторовна
к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии
врач-эндокринолог кабинета «Диабетическая стопа»
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова



ТЕРАПИЯ

www.therapy-journal.ru
www.rnmot.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российское общество по изучению боли
Российская ассоциация эндокринологов
Российское научное медицинское общество терапевтов

ДИАГНОСТИКА И РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕВОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ¹

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА ПО ПОДГОТОВКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

председатели экспертной группы: акад. РАН Г.А. Мельниченко, акад. РАН Н.Н. Яхно, академик РАН А.И. Мартынов.

ответственные исполнители: проф. Г.Р. Галстян, проф. Е.Г. Старостина, проф. И.В. Гурьева, д.м.н. А.Ю. Токмакова, к.м.н. М.В. Чурюканов

Состав экспертной группы: Г.А. Мельниченко – зам. директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр», директор Института клинической эндокринологии, председатель Московской ассоциации эндокринологов, вице-президент Российской ассоциации эндокринологов, академик РАН, проф., д.м.н.; М.В. Шестакова – зам. директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» по научной работе, директор Института диабета, академик РАН, проф., д.м.н.; Н.Н. Яхно – профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, президент Российского общества по изучению боли, академик РАН, проф., д.м.н.; А.И. Мартынов – профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, академик РАН, проф., д.м.н.; Г.Р. Галстян – зав. отделением диабетической стопы, главный научный сотрудник ФГБУ «Эндокринологический научный центр», проф., д.м.н.; Е.Г. Старостина – профессор кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», проф., д.м.н.; И.В. Гурьева – профессор кафедры эндокринологии терапевтического факультета ГБУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заведующая сектором медико-социальной экспертизы и реабилитации при эндокринных заболеваниях ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России, проф., д.м.н.; М.Л. Кукушкин – руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, ответственный секретарь Российского общества по изучению боли, проф., д.м.н.; М.В. Чурюканов – доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.С. Сеченова, к.м.н.; И.А. Строков – доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.С. Сеченова, к.м.н.; А.Ю. Токмакова – главный научный сотрудник отделения диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр», д.м.н.

Журнал «Терапия» №3, 2018
Междисциплинарный
консенсус экспертов по
результатам экспертного
совещания 23.01.2018, Москва

При нейропатической боли отсутствует прямая корреляция между степенью неврологического сенсорного дефицита и выраженностью болевого синдрома.

Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. - М.: Боргес, 2007.-192 с.

Объективизация нейропатической боли

Затрудняется:

- ✓ Разноплановостью клинической картины,
- ✓ Отсутствием четких диагностических критериев,
- ✓ Не все пациенты могут описать свои симптомы, пользуясь терминами и описаниями, характерными именно для этого патологического состояния, что может приводить к постановке ошибочного диагноза и выбору неправильной терапии.

Рекомендации:

- ✓ Использовать анкетирование,
- ✓ Учитывать, что ни один из вопросников не подменяет детального клинического обследования пациента.

Методы оценки боли

- Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) - 11-балльная шкала Ликерта
- Болевой вопросник МакГилла (MPQ) и его краткая форма (SF-MPQ)
- Вопросник pain DETECT
- Лидсская шкала оценки нейропатической боли (LANSS)
- Лидсская шкала оценки нейропатической боли для самостоятельного заполнения пациентом (S-LANSS)
- Вопросник нейропатической боли (NPQ)
- Диагностический вопросник нейропатической боли (DN4)
- Шкала нейропатической боли (NPS)
- Перечень симптомов нейропатической боли (NPSI)
- Краткая форма вопросника нейропатической боли (NPQ-SF)

Стадии и клиническая картина ДПН

Стадии ДПН	Характеристика
Нейропатии нет	Симптомов и признаков нет
Клиническая ДПН	
хроническая болевая форма (30-35%)	Симптомы увеличивающиеся ночью: жжение, острая боль, пронзающая боль, покалывание; отсутствие или нарушение чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов.
острая болевая форма (3-30%)	Симптомы сходны с хронической болевой формой, но более выражены. Может быть ассоциирована с началом инсулинотерапии и гипергликемией. Нарушения чувствительности минимальны или отсутствуют
безболевая форма в сочетании с частичной или полной потерей чувствительности (50%)	Симптомов нет или имеется онемение стоп, снижение болевой и температурной чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов
Поздние осложнения	Нейропатическая деформация стоп, язвы, ампутации

Эпидемиология нейропатической боли (2)

Англия, г. Ливерпуль, поперечное исследование,
пациенты с сахарным диабетом, $n = 350$

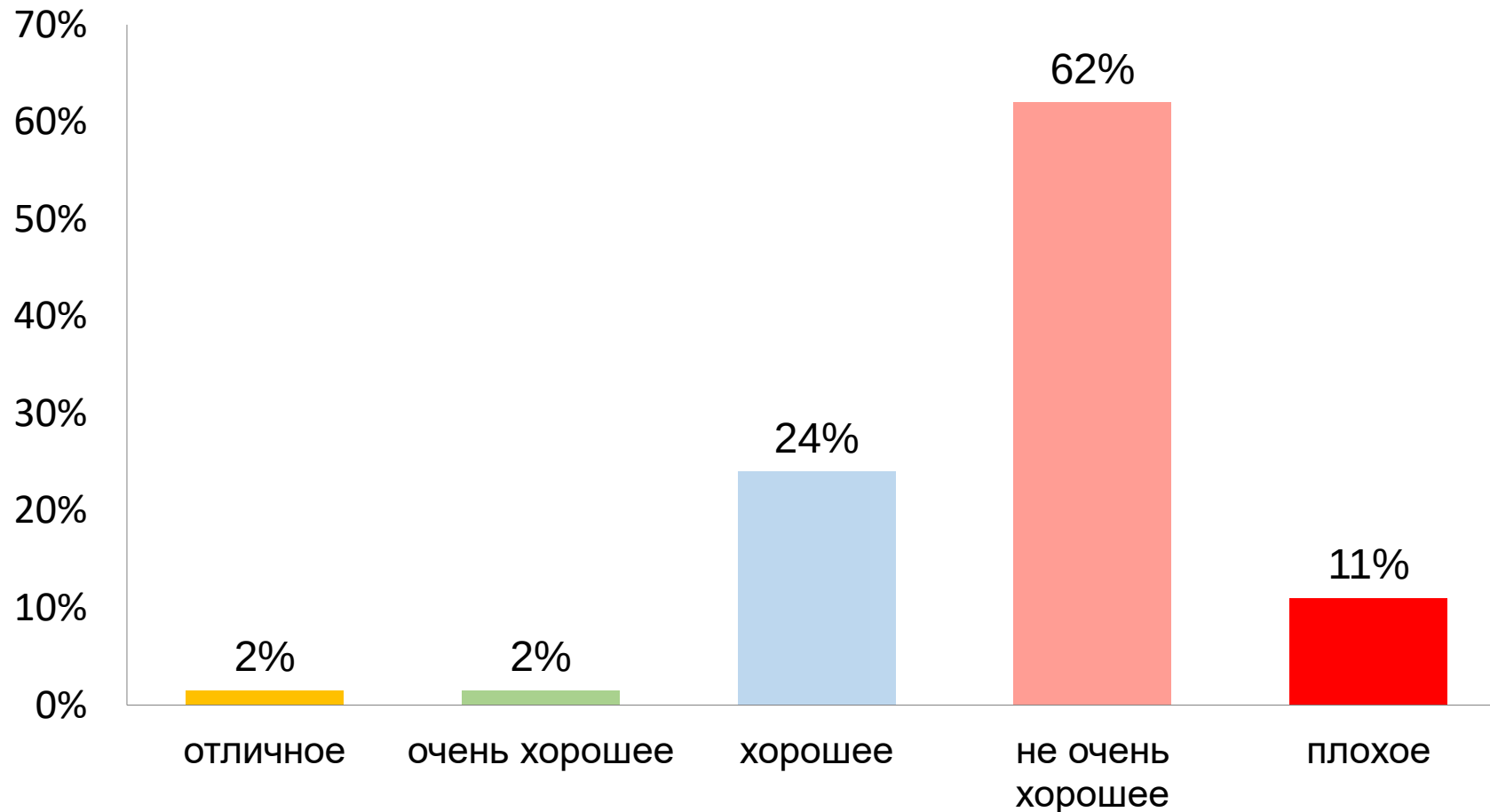
Результаты:

- ✓ Жалобы на боль в стопах у 16% пациентов с СД,
- ✓ Из них 12,5% никогда не сообщали о своих жалобах врачу и 39,3% никогда не получали никакого лечения по поводу боли в стопах.



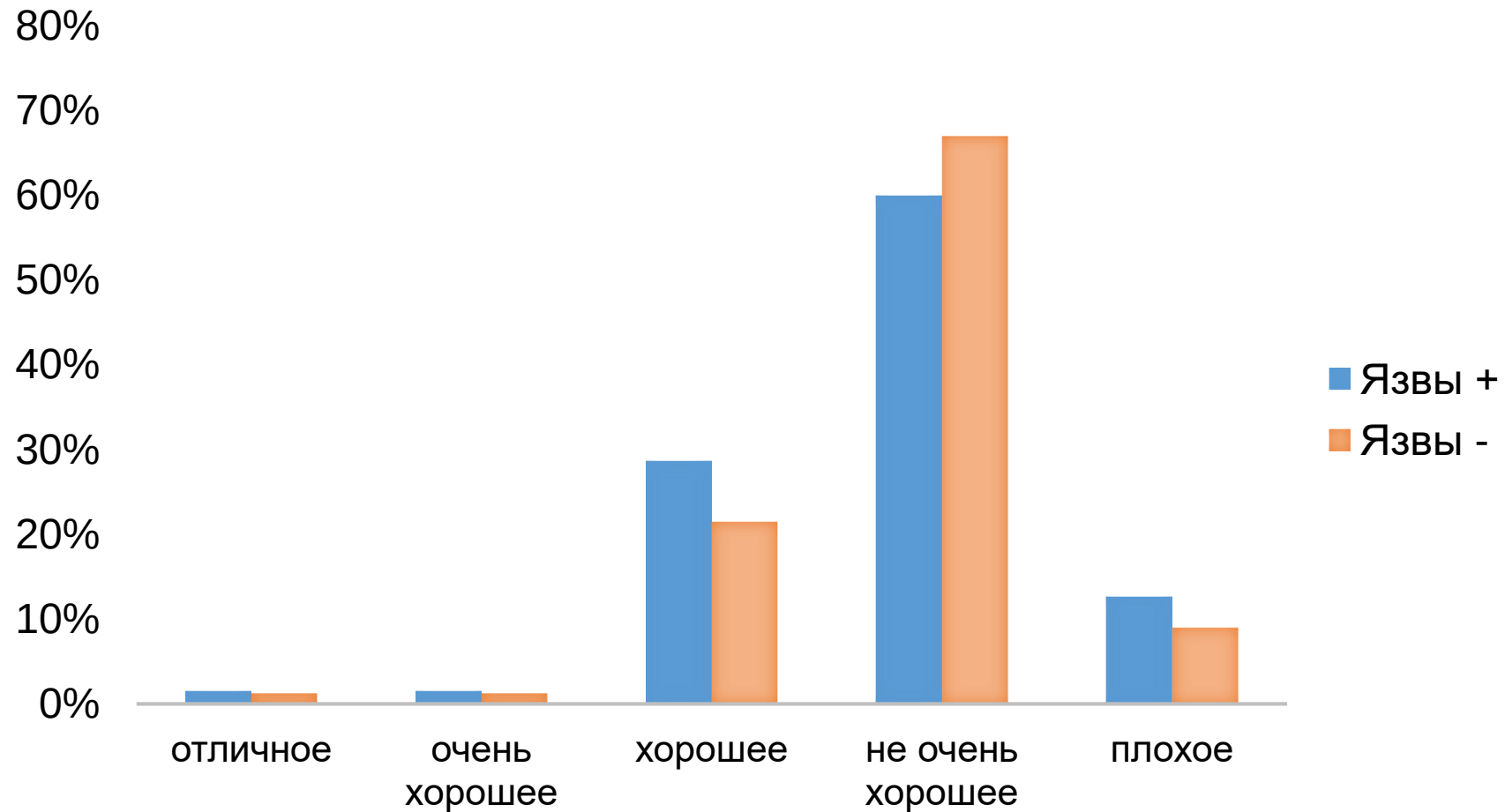
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (1)

Специализированный опросник NeuroQoI,
в исследование вошли пациенты с Диабетической Полинейропатией, n = 371



КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (2)

Показатели у больных с открытыми язвенными дефектами
и без них согласно опроснику NeuroQoI



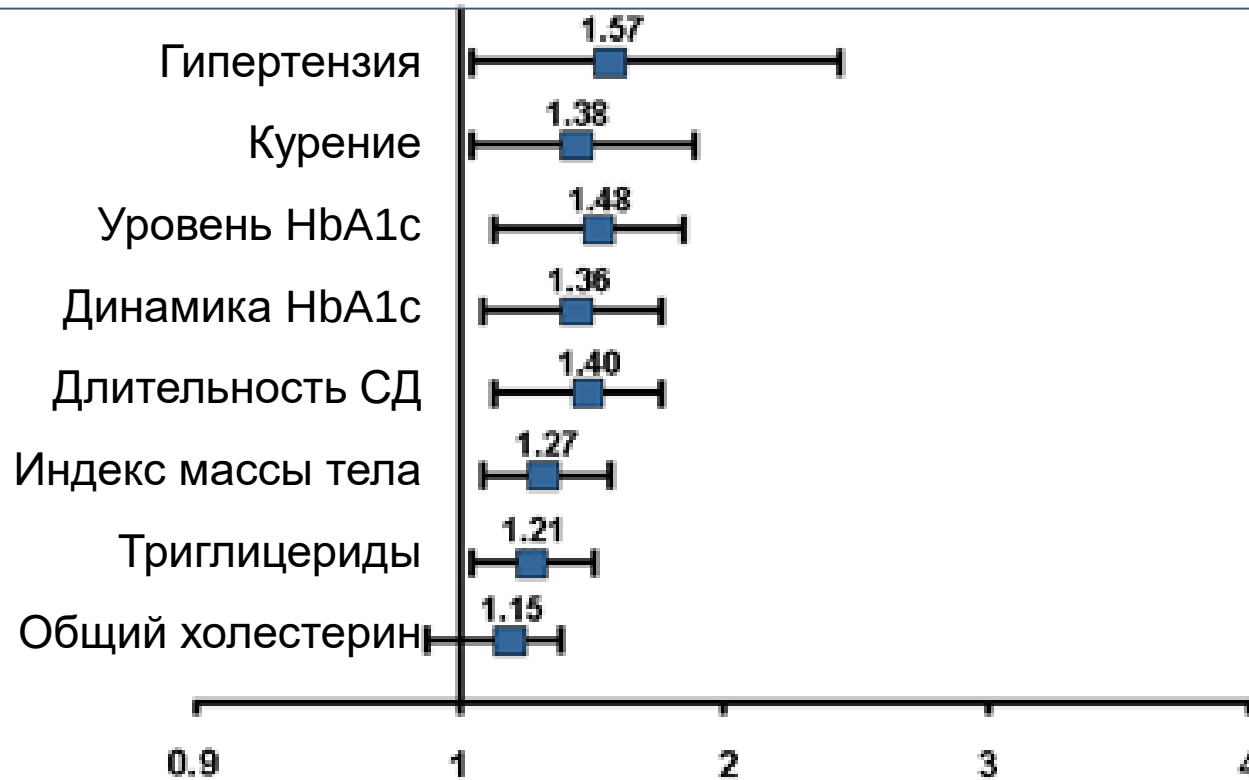
ЗАВИСИМОСТЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОТ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ

ФАКТОР	р
«БОЛЬ»	,03
«СНИЖЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ»	,589
«НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА»	,875
«АКТИВНОСТЬ И ВЗАИМООТНОШЕНИЯ»	,002
«ЭМОЦИИ»	,001
«НЕУВЕРЕННОСТЬ»	,166

Факторы риска возникновения ДПН

EURODIAB Prospective Complications Study

Отношение шансов (95% CI),
n=1101 с СД 1 типа, длительность наблюдения 7,3±0,6 лет
При отсутствии сердечно - сосудистых заболеваний и ретинопатии.

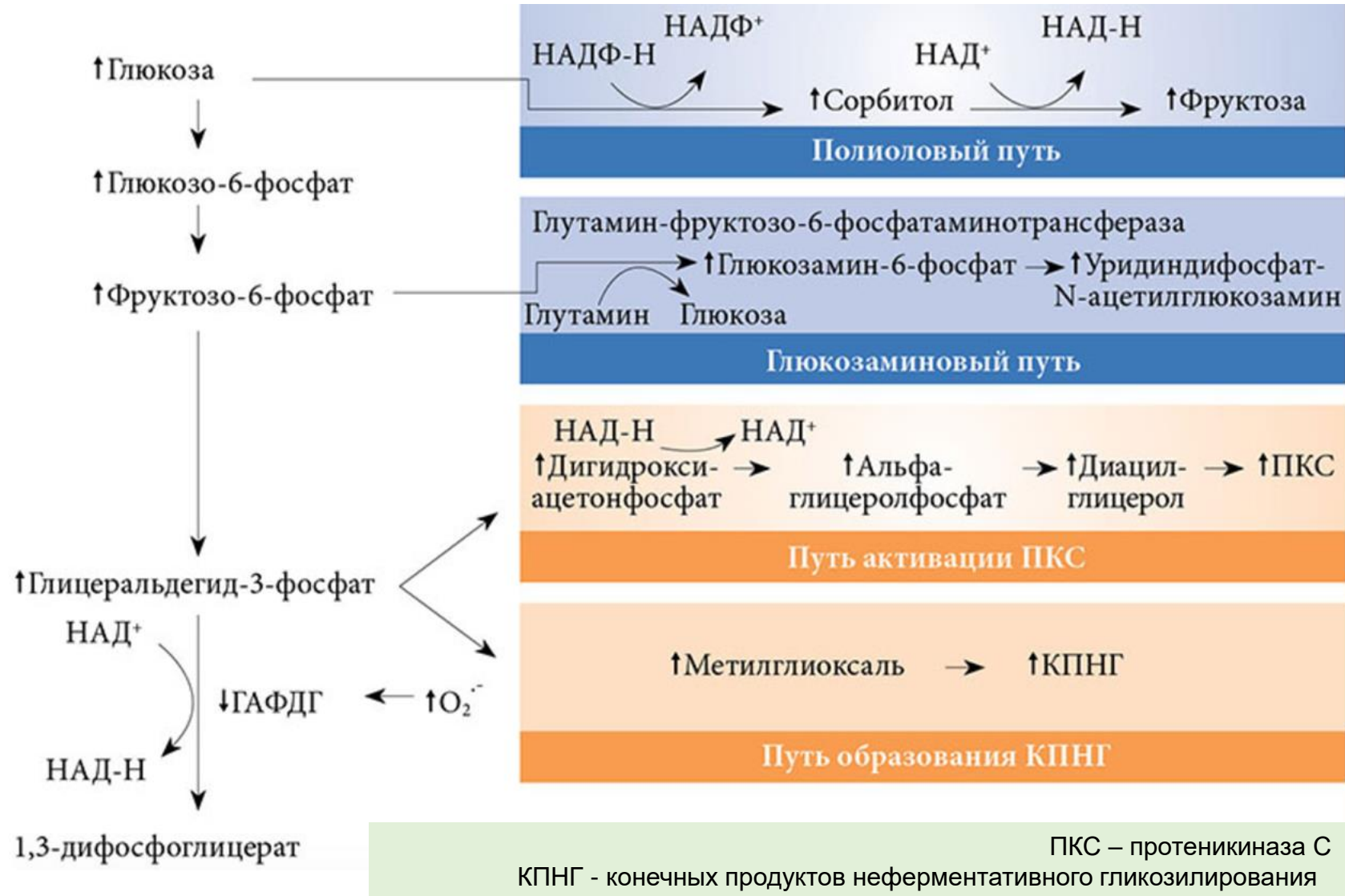


```

graph TD
    SD[Сахарный диабет] --> DL[Дислипидемия]
    SD --> HG[Гипергликемия]
    SD --> NM[Нарушение метаболизма незаменимых жирных кислот]
    
    HG --> PP[Полиоловый путь]
    HG --> PKC[Активация протеинкиназы C]
    HG --> Box1["↑ Свободного перемещения ионов металлов  
↑ Оксидативный стресс/свободные радикалы  
↑ Конечных продуктов гликозилирования  
↓ Эндогенных поглотителей продуктов гликозилирования"]
    
    DL --> AI[Аутоиммунные нарушения]
    AI --> DN[Дегенерация, демиелинизации и атрофия волокон периферического нерва]
    
    PP --> Box1
    
    PKC --> Box2["↑ Ангиотензин II  
↑ Эндотелин  
↓ Оксида азота  
↓ Простагландина I2  
↓ Гиперполяризирующего фактора эндотелия  
↑ сосудистой дисфункции"]
    
    IR[Ишемия/реперфузия] --> Box3["↓ Кровотока в нервах и ганглиях  
↑ Эндоневральной гипоксии"]
    
    ONOO[ONOO-] --> Box1
    ONOO --> Box3
    
    NM --> Box2
    
    Box1 --> DN
    Box2 --> DN
    Box3 --> DN
  
```

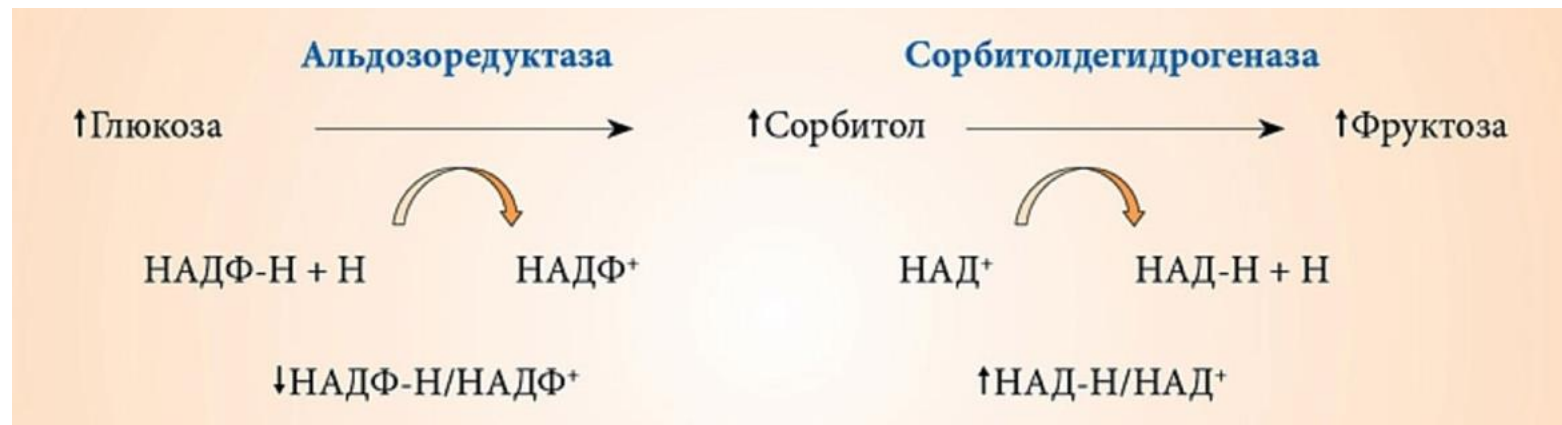
Адаптировано из Vinik A., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies.// Med. Clin. North Am. – 2004. – 8(4).-p.947-999

Основные пути гипергликемического повреждения тканей



Активация полиолового пути утилизации глюкозы

- ✓ Нервная ткань является независимым от инсулина потребителем глюкозы, что в условиях гипергликемии приводит к чрезмерной активации полиолового пути.



- ✓ Трансформация глюкозы по полиоловому пути в различных тканях увеличивается на 11–33%,
- ✓ Избыток сорбитола накапливается в нервной ткани, что вызывает осмотическое напряжение и таким образом действует цитотоксически.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

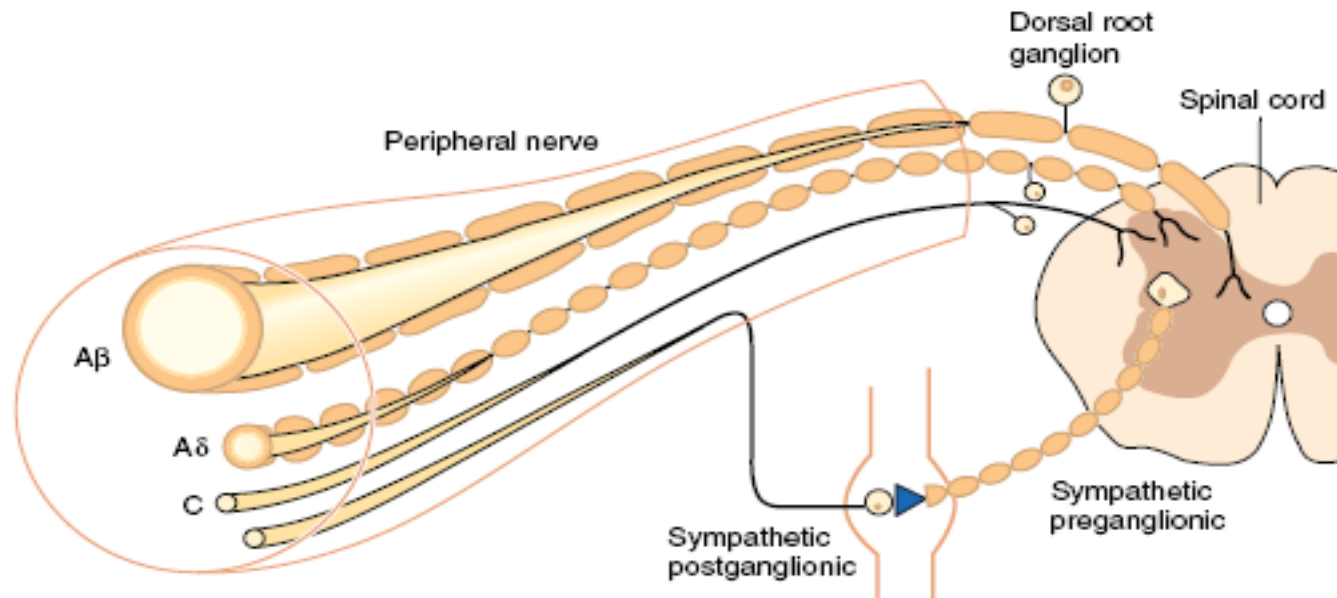
Нарушение метаболизма
жирных кислот

Активация протеинкиназы C

Продукция сосудосуживающих, ангиогенных и хемотаксических цитокинов:

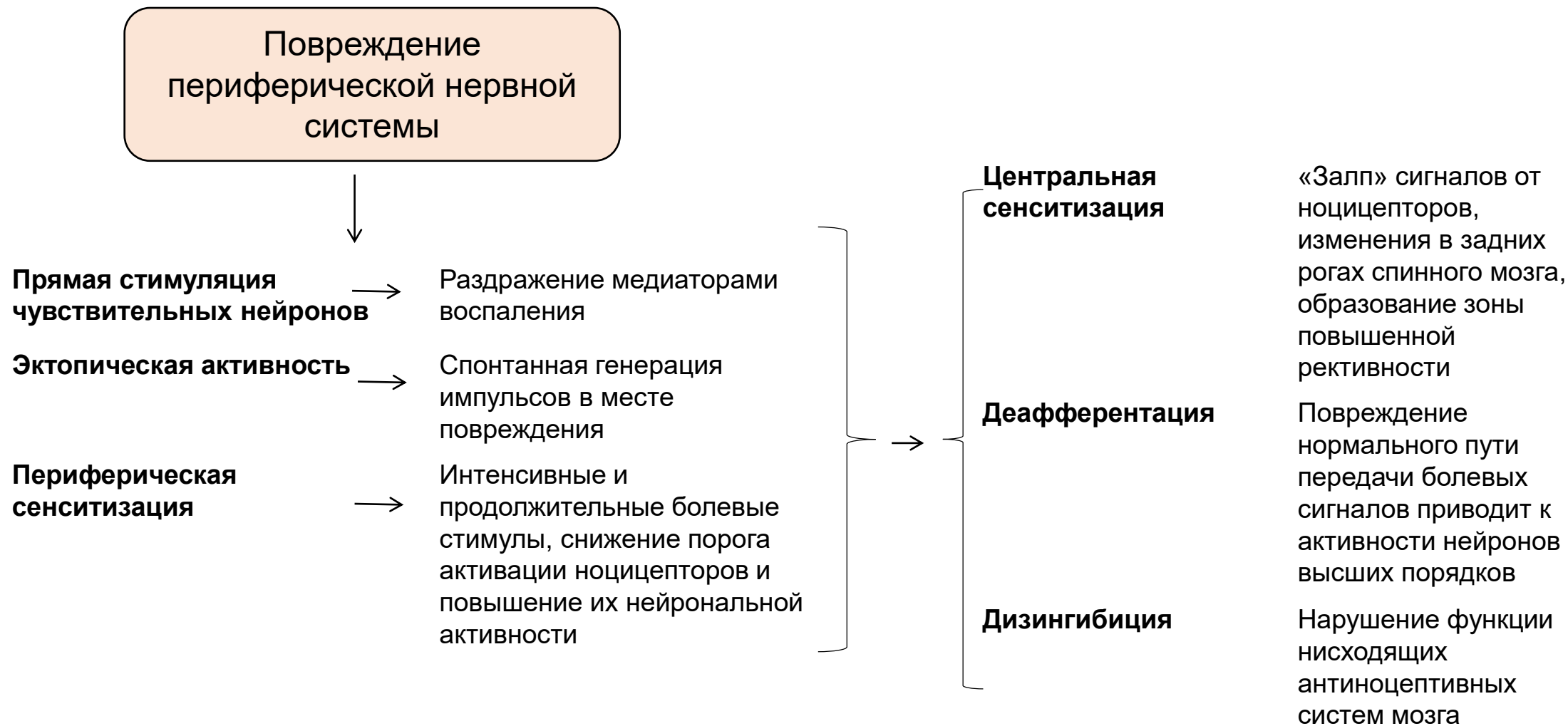
- ✓ Трансформирующего ростового фактора - TGF- β
- ✓ Фактора роста эндотелия сосудов – VEGF
- ✓ Эндотелина 1

Изменение структуры белковых рецепторов, вследствие чего возникает резистентность к инсулину.

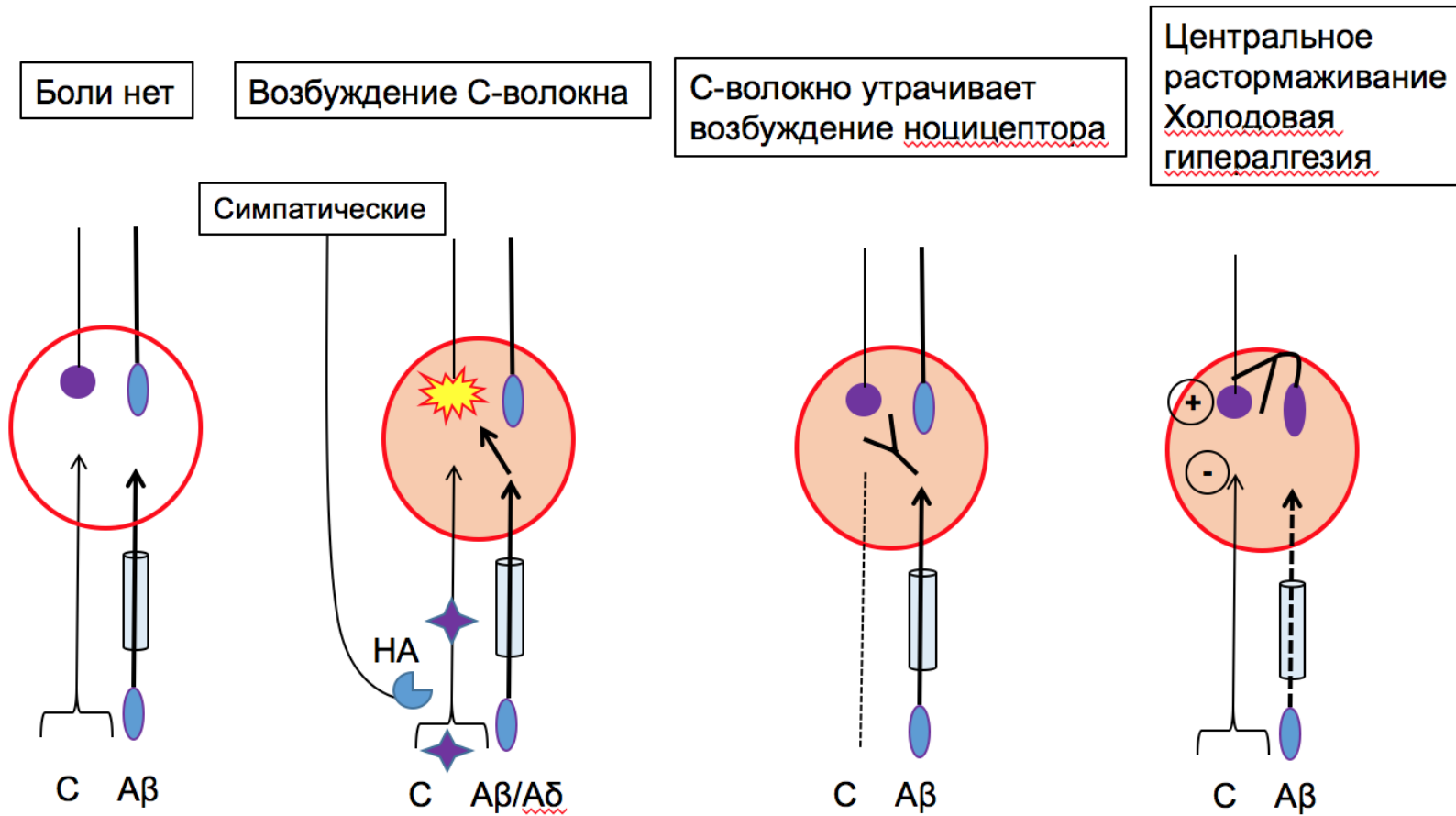


Типы волокон	Функция волокон
Aβ миелинизированные, толстые	Сенсорные волокна: глубокая, вибрационная, тактильная чувствительности
Aδ (дельта) Слабомиелинизированные, тонкие	Сенсорные волокна: тактильная, болевая, температурная чувствительности (восприятие укола, острой боли, холода)
C Немиелинизированные, тонкие	Сенсорные волокна: болевая, температурная чувствительности (восприятие тепла, жжения)
Aα, Aγ (гамма) Миелинизированные, толстые	Двигательные волокна
B Слабомиелинизированные, тонкие	Вегетативные волокна

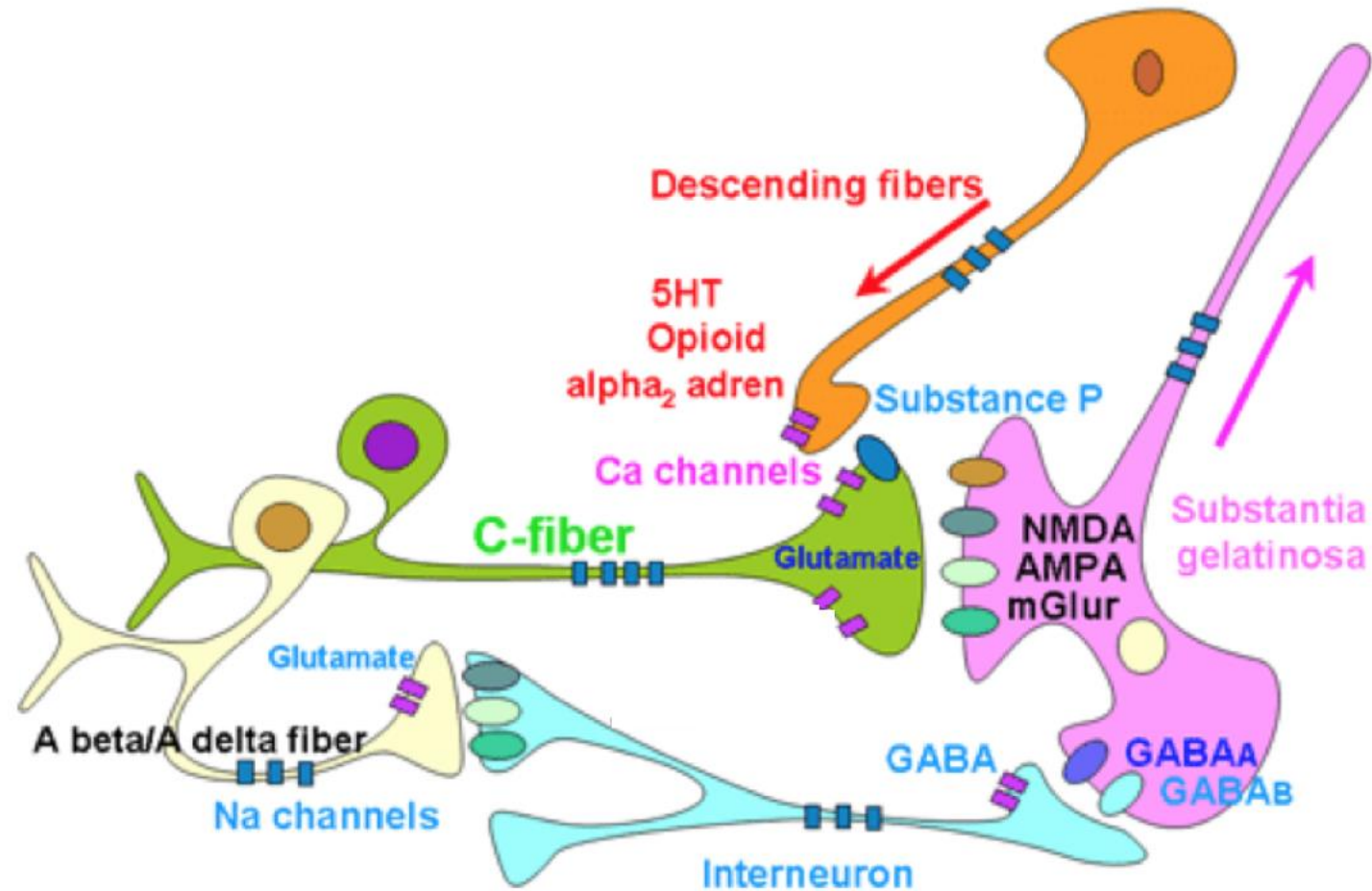
Патофизиология нейропатической боли (1)



Патофизиология нейропатической боли (2)



Патофизиология нейропатической боли (3)

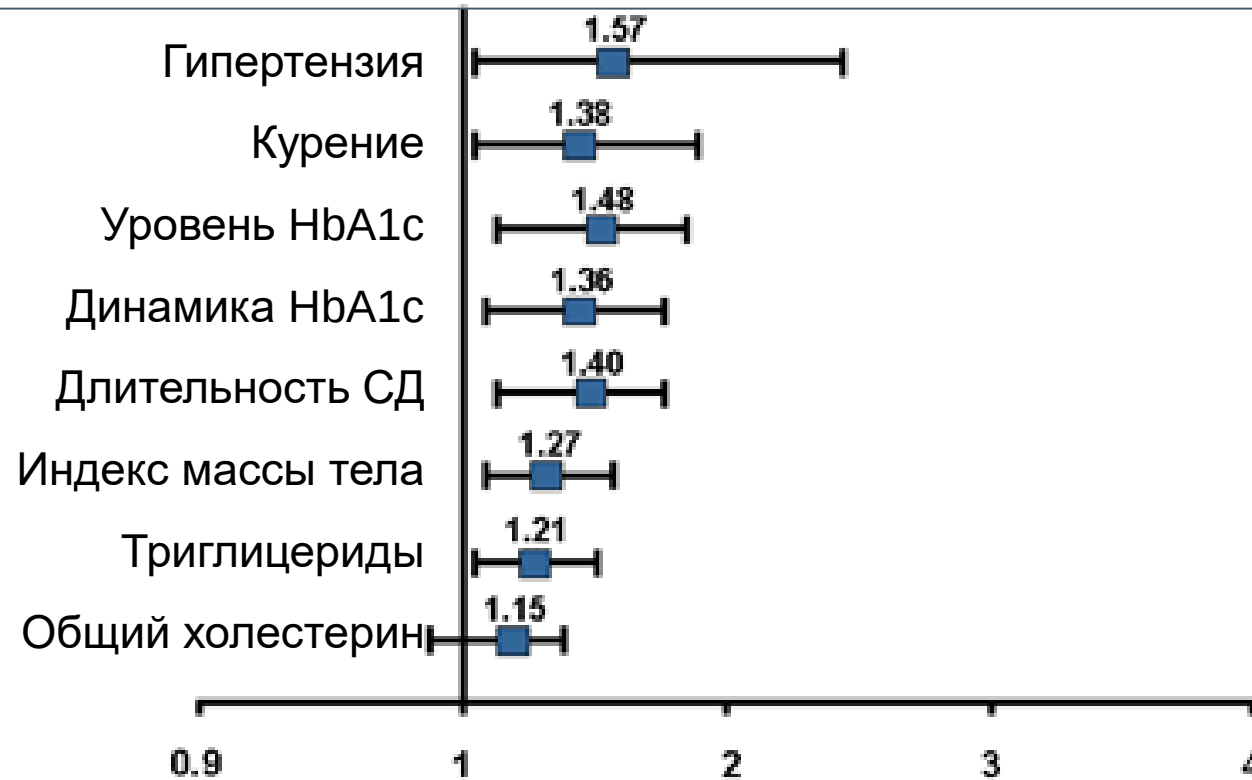


ПРОФИЛАКТИКА
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Факторы риска возникновения ДПН

EURODIAB Prospective Complications Study

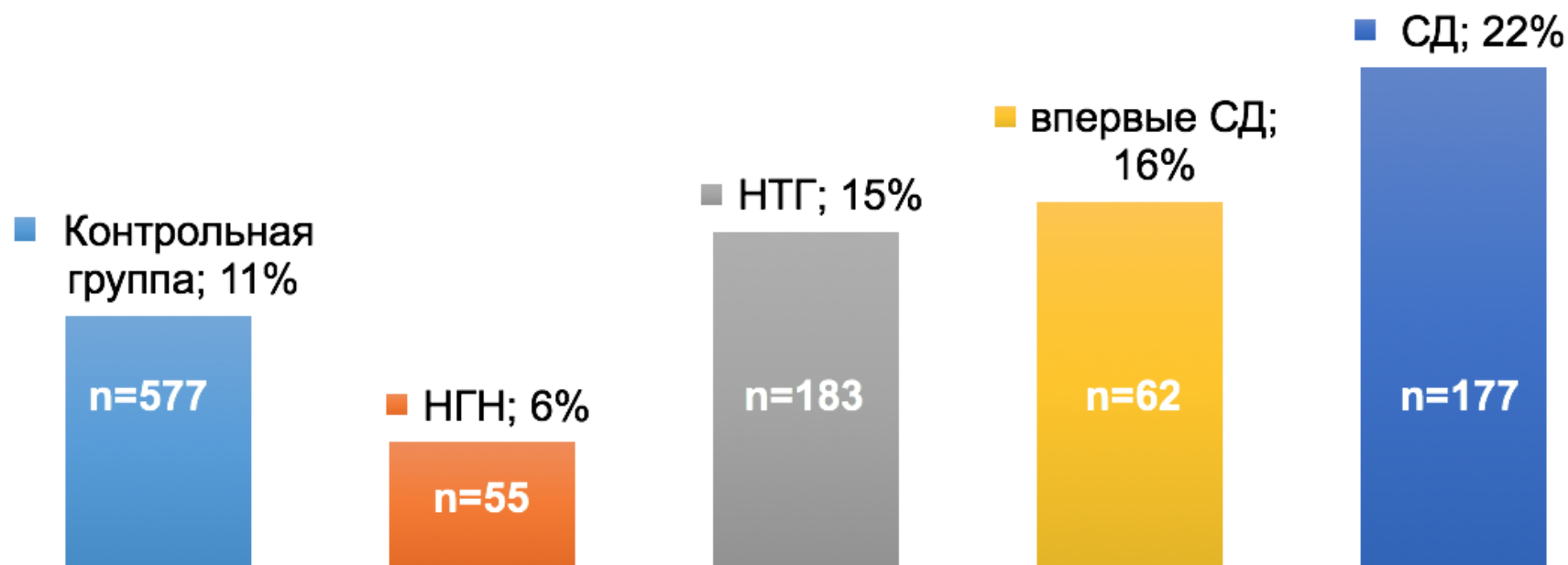
Отношение шансов (95% CI),
n=1101 с СД 1 типа, длительность наблюдения 7,3±0,6 лет
При отсутствии сердечно - сосудистых заболеваний и ретинопатии.



Распространенность ДПН

(MONICA/KORA Augsburg Surveys F4 (Возраст 61-82 года), n=1100)

Снижение вибрационной и/или тактильной видов чувствительности



НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ (1)

Абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия

(медиана показателей в группе исследования 150/82 мм рт. ст.)

- факторы риска развития идиопатической аксональной
нейропатии!



*Vesser NA et al. Chronic Idiopathic Axonal Polyneuropathy Is
Associated With the Metabolic Syndrome. Diabetes Care, Vol. 36.
p.817-822, 2013*

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ (2)

Ожирение и гипертриглицеридемия – независимые факторы риска снижения

- интраэпидермальной плотности нервных волокон,
- регенераторного потенциала немиелинизированных кожных нервных волокон.



Singleton JR et al. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. Ann Neurol. 2015; 77 (1): 146-153

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕКОЙ ХИРУРГИИ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ (1)

Через 6 месяцев после оперативного лечения
наблюдалось значительное улучшение:

- ✓ *Вес*
- ✓ *HbA1c*
- ✓ *Артериальное давление*
- ✓ *Триглицериды*
- ✓ *Симптомы нейропатии*
- ✓ *Состояние немиелинизированных волокон (С-волокон) по данным*
- ✓ *конфокальной микроскопии*

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕКОЙ ХИРУРГИИ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ (2)

По данным оценки электрической проводимости кожи (SudoscantM), шкалы NISS-LL и количественного сенсорного тестирования через 24 недели восстанавливается:

судомоторная автономная дисфункция тонких С-волокон.

Модификация факторов риска полинейропатии при метаболическом синдроме

Физическая нагрузка (аэробные
упражнения 6 месяцев по 150 мин. в
неделю, занятия 2 раза в неделю) и снижение веса на
7% от исходного
путем соблюдения диетических
рекомендаций улучшают:

✓ регенераторный потенциал мелких
немиелинизированных кожных нервных
волокон.

**МОДИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ДПН
ПРИВОДИТ К
ВОССТАНОВЛЕНИЮ
ТОНКИХ С - ВОЛОКОН**

**за счет уменьшения негативного влияния на
состояние нервной ткани и увеличения ее
регенеративного потенциала!**

ЛЕЧЕНИЕ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Принципы лечения ДПН

1. Раннее начало терапии
2. Этиопатогенетический подход
3. Доказанная высокая эффективность (двойные слепые рандомизированные, плацебо контролируемые исследования, открытые исследования)
 - улучшение симптоматики
 - улучшение функции нерва
4. Безопасность терапии

- ✓ Симптоматическое лечение следует начинать при показателе боли ≥ 4 по ВАШ
- ✓ Цель симптоматической терапии - 100% обезболивание, но допустимо достижение эффекта ≥ 30 -50%
- ✓ Лечение длительное (от 2-4 недель)

Нейропатическая боль – это больше, чем просто боль



Nicholson B, Verma S. *Pain Med.* 2004;5(S1):S9-S27

Meyer-Rosberg K, et al. *Eur J Pain.* 2001;5:379-89

Argoff CE, et al. *Clin J Pain.* 2007;23:15-22.

O'Connor AB. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(2):95-112.

Анализ типичной практики

- Проспективный опрос 180 пациентов, пришедших в амбулаторный центр с диагнозом ДПН
- Альтернативное и дополнительное стандартам лечение принимали 43% пациентов с ДПН
 - Витамины – 35%
 - Магнитотерапия – 30%
 - Акупунктура – 30%
 - Травы – 22%
 - Мануальная терапия – 21%
- 48% пациентов использовали > 1 метода «нестандартного» лечения.

Патогенетическое лечение ДПН

«АЛГОРИТМЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ»

Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой
7-й выпуск

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой или ОПЖ <5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риска тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

**Исследования DCCT, EDIC, UKPDS
феномен «гипергликемической памяти»,
(«метаболическая память», «наследственный эффект»)**

- «Гипергликемическая память» - это сохранение негативного влияния предшествующей гипергликемии,
- Реализуется за счет образования КПГ и эпигенетических влияний (изменения экспрессии генов и фенотипа клеток),
- Определяет необходимость раннего адекватного и длительного гликемического контроля.

Патогенез

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Тиоктовая,
альфа-
липоевая
кислоты

Метаболическая теория

- ✓ **Оксидативный стресс/свободные радикалы**
- ✓ Гликирование тубулина и нейрофиламентов
- ✓ **Активация сорбитолового пути** утилизации глюкозы
- ✓ Повреждение митохондрий
- ✓ Снижение факторов роста нервов

Эпалрестат

Сосудистая теория (Микроангиопатия)

- ✓ Эндоневральная гипоксия (изменения в базальной мембране и эндотелии артерии, снижение NO зависимой вазодилатации)
- ✓ Нарушения в гемореологии (снижение деформационной способности эритроцитов, повышение агрегации и адгезии тромбоцитов, активация свертывания)

Диабетическая полинейропатия

Патогенетическое лечение ДПН (1)

Вид нарушения	Класс препаратов	Цель терапии	Статус РКИ*
Полиоловый путь обмена	Ингибиторы альдозоредуктазы эпалрестат	Снижение содержание сорбитола в нерве	Зарегистрирован в Японии и Индии
Повышение уровня протеинкиназы С	Ингибирование протеинкиназы С рибокситаурин мезилат	Нормализация кровотока	Исследования продолжаются
Повышение уровня продуктов гликирования	Аминогуанидин	Ингибитор образования продуктов гликирования	Токсичен Поиски продолжаются
Окислительный стресс	α -липоевая кислота и ее соли	Содержание свободных радикалов	Эффективно
Трофики нерва	Фактор роста нерва NGF Нейротрофный фактор rhBDNF Нейротрофин-3 (NT-3)	Регенерация нервного волокна	Неэффективно Неэффективно
Активность Na^+/K^+ АТФ-азы	Повышает активность Na^+/K^+ АТФ-азы С-пептид	Увеличивает скорость проведения импульса по нервному волокну Нормализует эндоневральный кровоток	Исследования продолжаются

Патогенетическое лечение ДПН (2)

Эпалрестат – ингибитор альдозоредуктазы, участвующей в метаболизме глюкозы с образованием сорбитола.

- Зарегистрирован в Японии и Индии,
- В настоящее время проводится III фаза клинических исследований для лечения пациентов с ДПН.

Патогенетическое лечение ДПН (3)

С-пептид

- Пептид, секретируется β клетками поджелудочной железы в эквимольных количествах с инсулином,
- Имеет значительно более длительный период полураспада,
- Обладает инсулиномиметическими эффектами.

Патогенетическое лечение ДПН (4)

С-пептид

- Нормализует экспрессию инсулиновых рецепторов в нервном волокне,
- Повышает активность Na^+/K^+ АТФ-азы (*фермент активного транспорта, встроенный в наружную плазматическую мембрану клетки*),
- Снижает отек в перехватах Ранвье,
- Увеличивает скорость проведения импульса по нервному волокну,
- Нормализует эндоневральный кровоток.

Патогенетическое лечение ДПН (5)

С-пептид

1,8 мг/сутки длительно (3 и 6 месяцев)

- увеличивает скорость проведения импульса по n. suralis
- улучшает вибрационную чувствительность

Ekberg K. et al. Diabetes 2003. 52:536-541

Ekberg K. et al. Diabetes Care 2007. 30: 71-76

Инъекции пролонгированной формы С-пептида в течение
52 недель

- улучшали вибрационную чувствительность
- влияния на скорость проведения импульса не отмечено

John Wahren et al. Neurodiab 2015. O24

α-липоевая кислота

(1,2-дителиолан-3-пентаноевая кислота (C₈ H₁₄ O₂ S₂))

- ✓ Известны этилендиаминовая, трометамоловая и меглюминовая соли α -липоевой кислоты,
- ✓ Естественный липофильный антиоксидант (связывает свободные радикалы SH-группами и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в перекисном окислении липидов),
- ✓ Играет роль в преобразовании глюкозы в энергию (является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса),
- ✓ Находится в каждой клетке человеческого тела,
- ✓ Синтезируется в печени при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот,
- ✓ Содержится в пищевых продуктах: красное мясо, печень, зеленые овощи, картофель, дрожжи.

Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования по эффективности тиоктовой кислоты

Исследование	N	Введение/доза, мг	Длительность	Результаты	Безопасность
ALADIN I	382	в/в, 100/600/1200 плацебо	3 нед.	TSS+, NDS+, HPAL+	Хорошая
ALADIN II	65	600/1200/плацебо	2 года	NCV suralis+, NCV tibialis +, SNAP+, DML-, NDS-	Хорошая
ALADIN III	508	в/в 600, перорально 1200/плацебо	3 нед. в/в, 6 мес. Перорально	TSS+, Y Aladin I HPAL+, NDS+, NDSLL+	Хорошая
DEKAN	73	Перорально 800/плацебо	4 мес	HRV+, QT-	Хорошая
ORPIL	24	Перорально 1800/плацебо	3 нед.	TSS+, HPAL+, NDS+	Хорошая

оценочные критерии: TSS—Total Symptom Score; NDS—Neuropathy Disability Score; HPAL—Hamburg Pain Adjective List; SNAP – Sensory Nerve Action Potential; NCV — Nerve Conduction Velocity; DML — Distal Motor Latency; (+) – улучшение, (-) – нет эффекта.

NATHAN I

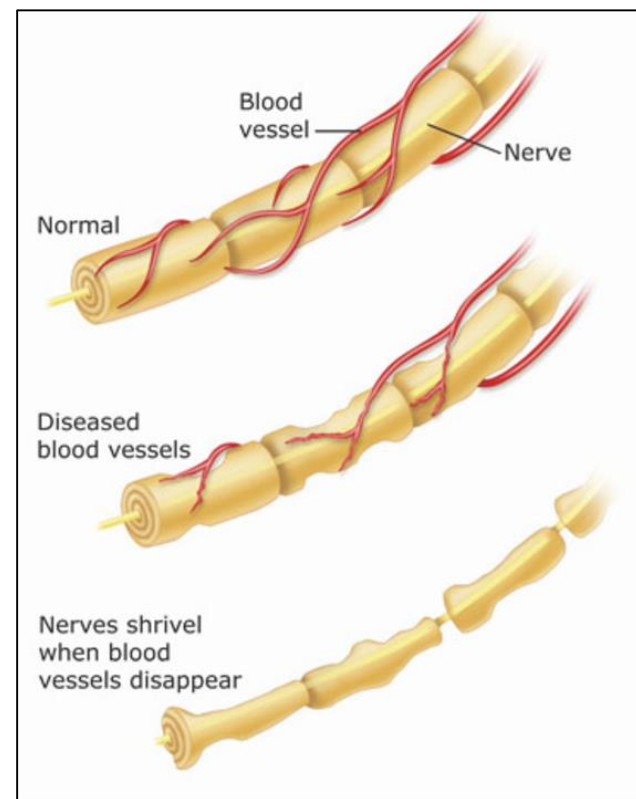
Эффективность и безопасность применения **ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ**

4 года, 600 мг/сутки

<i>параметр</i>	АЛА N = 213	Плацебо N = 207	p
NIS-LL +7 (nds)	- 0.37± 5.59	0.29± 5.37	0.105
Шкала NIS	- 0.68 ± 6.44	0.61± 6.61	< 0.05
n.peroneus (м/с)	- 0.35± 4.23	- 0.06± 4.07	НД
n.suralis (μV)	- 0.20± 2.34	-0.15± 2.43	НД
Вибрация	0.87± 2.35	0.76± 2.38	НД
Мышечная слабость	- 0.21± 1.57	0.17± 2.12	< 0.05

Предикторы эффективности тиоктовой (α-липоевой) кислоты

- ✓ Наличие «**позитивной**» неврологической симптоматики
- ✓ Уровень гликированного гемоглобина **<7,5%**
- ✓ Порог вибрационной чувствительности по биотезиометру **менее 16 В**
- ✓ **Сохранная тактильная** чувствительность (монофиламент 10 г)
- ✓ **Уровень боли <4 баллов по ВАШ**



Рекомендации по использованию тиоктовой (α -липоевой) кислоты

- ✓ **Различные режимы назначения** (600 мг × 1 раз/сут, 300 мг × 2 раза/сут, 900 мг × 1 раз/сут, 300 мг × 3 раза/сут) при лечении болевой формы ДПН **одинаково эффективны**,
- ✓ Чаще нежелательные явления наблюдаются при однократном приеме больших доз препарата. В подобной ситуации для улучшения переносимости суточную дозу препарата обычно делят на два–три приема,
- ✓ Прием препарата строго за 30-40 мин до еды,
- ✓ С целью поддержания эффекта курсы необходимо проводить 2 раза в год.

Алгоритм лечения боли при ДПН

Боль ≤ 3 по ВАШ

Нормализация гликемии, АД, уровня липидов

боль ≥ 4 по ВАШ

Тиоктовая, альфа-
липоевая кислоты

Оценка противопоказаний и сопутствующих заболеваний для назначения
монотерапии симптоматическими препаратами

Амитриптилин

Габапентин или Прегабалин

Дулоксетин

При отсутствии или недостаточном эффекте смена препарата для
монотерапии с учетом противопоказаний

Дулоксетин или
Габапентин,
Прегабалин

Амитриптилин или Дулоксетин

Амитриптилин или
Габапентин,
Прегабалин

При отсутствии или недостаточном эффекте добавление Трамадола в
качестве комбинированной терапии

✓ Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) не рекомендованы для лечения нейропатической боли в связи с недостаточной эффективностью и высоким риском развития побочных эффектов (нефротоксичность)!

Рекомендации профессиональных сообществ по препаратам первой, второй и третьей линии для симптоматической терапии болевой ДПН

Препараты	ADA	AAN	EFNS	ASPE	IASP	NeuPSIG	Toronto Group	CPS	NICE
Антиконвульсанты									
Прегабалин	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1 или 2-я
Габапентин	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	1-я	1-я, 2-я	1-я	1 или 2-я
Карбамазепин	-	-	-	2-я	-	-	-	-	-
Вальпроаты	-	2-я	-	-	-	-	-	-	-
Антидепрессанты									
Трициклические	1-я, 2-я	2-я (не все)	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1 или 2-я
СИОЗСН (Дулоксетин)	1-я	2-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	2-я	1 или 2-я
Опиоиды									
Трамадол	3-я	3-я	2-я	2-я	2-я, 3-я	2-я	3-я	2-я	3-я
Оксикодон	3-я	3-я	3-я	1-я	2-я, 3-я	3-я	3-я	2-я	-
Другие опиоиды, опиаты	3-я	3-я	3-я	-	2-я, 3-я	3-я	-	3-я	-

ADA – Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association), **AAN** – Американская неврологическая ассоциация (American Association of Neurology), **EFNS** – Европейская федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies), **ASPE** – Американское общество учителей по вопросам боли (American Society of Pain Educators), **IASP** – Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain), **NeuPSIG** – Группа по изучению нейропатической боли (Neuropathic Pain Study Interest Group), **Toronto Group** – Торонтская группа экспертов по изучению нейропатии, **CPS** – Канадское общество по изучению боли (Canadian Pain Society), **NICE** – Национальный институт клинического качества (National Institute For Clinical Excellence) Великобритании.

Симптоматическая терапия ДПН (1)

Группа ЛС	Название	Средняя терапевтическая доза, мг в сутки
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин	25-150
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина	Дулоксетин	60
Противосудорожные препараты	Габапентин	300-3600
	Прегабалин	150-600
	Карбамазепин	200-800
Опиаты	Трамадол	100-400
Препараты местного действия	Капсаицин (Нонивамид), мазь	3-4 раза в день
	Лидокаин, пластырь	1-2 раза в день

Принципы лечения болевой ДПН

- ✓ В первую очередь применяются препараты 1-ой или 2-ой линии,
- ✓ При недостаточной эффективности или непереносимости необходимо перейти на любой другой препарат 1-ой или 2-ой линии,
- ✓ Дозу препарата титровать постепенно,
- ✓ Делать вывод о неэффективности препарата после достижения максимальной терапевтической дозы и терапии в течение «тестового периода»,
- ✓ Отмену препарата проводить путем постепенного снижения дозы.

Цели лечения болевой ДПН

- ✓ Хороший результат лечения – уменьшение выраженности болевого синдрома на 50% по ВАШ,
- ✓ Удовлетворительный результат – уменьшение на 30%,
- ✓ После уменьшения интенсивности болевого синдрома обычно достигается *основная цель лечения - восстановление или улучшение функционирования пациента и его качества жизни.*

Проблемы при лечении нейропатической боли

Пациент ассоциированные:

- нежелание сообщать о боли,
- злоупотребление алкоголем.

Зависящие от врача:

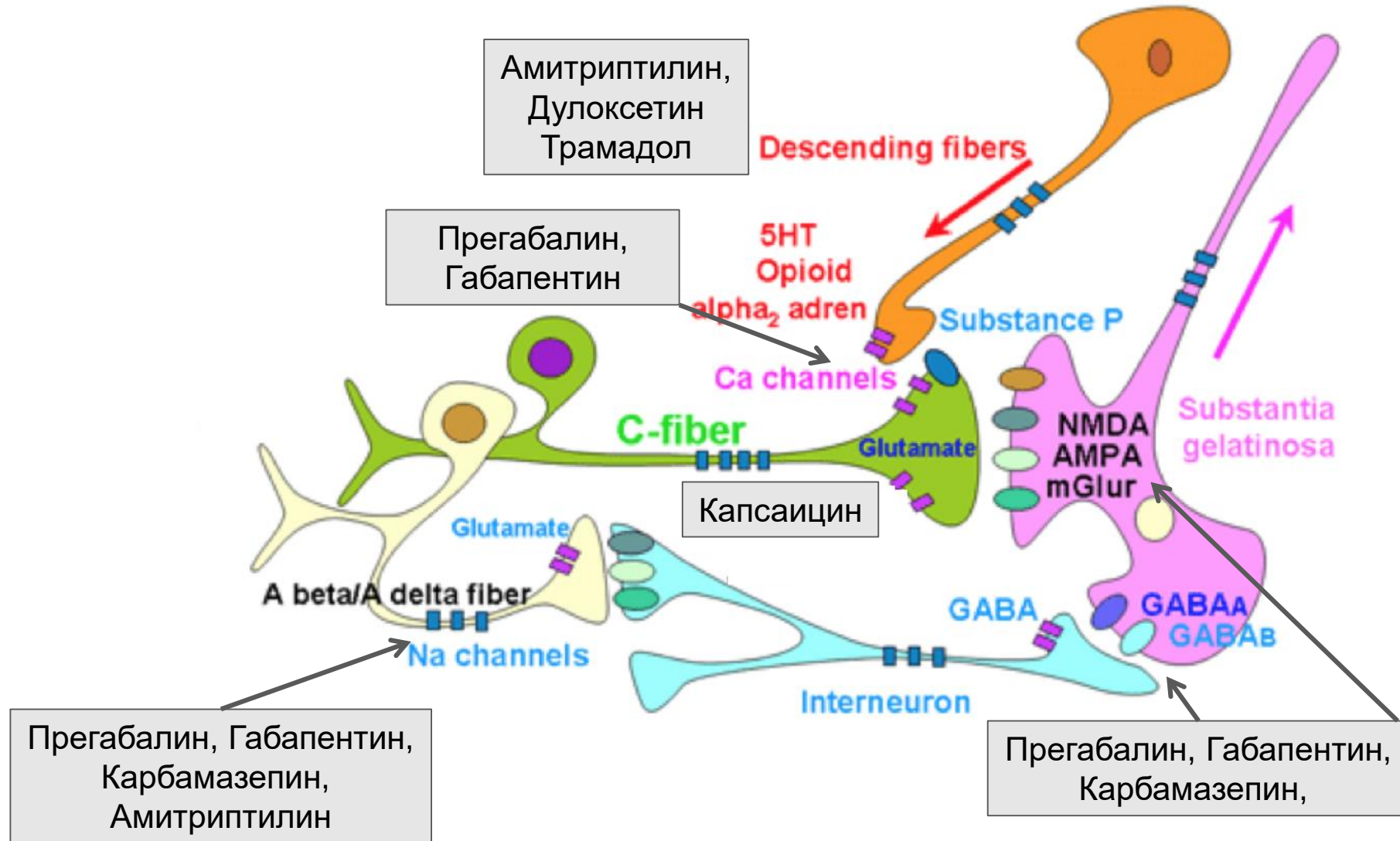
- страх вызвать зависимость,
- страх быть мошенником.

Зависящие от системы здравоохранения:

- усложнение выдачи препаратов.



Симптоматическая терапия ДПН



Рациональные комбинации симптоматических препаратов при лечении болевой формы ДПН

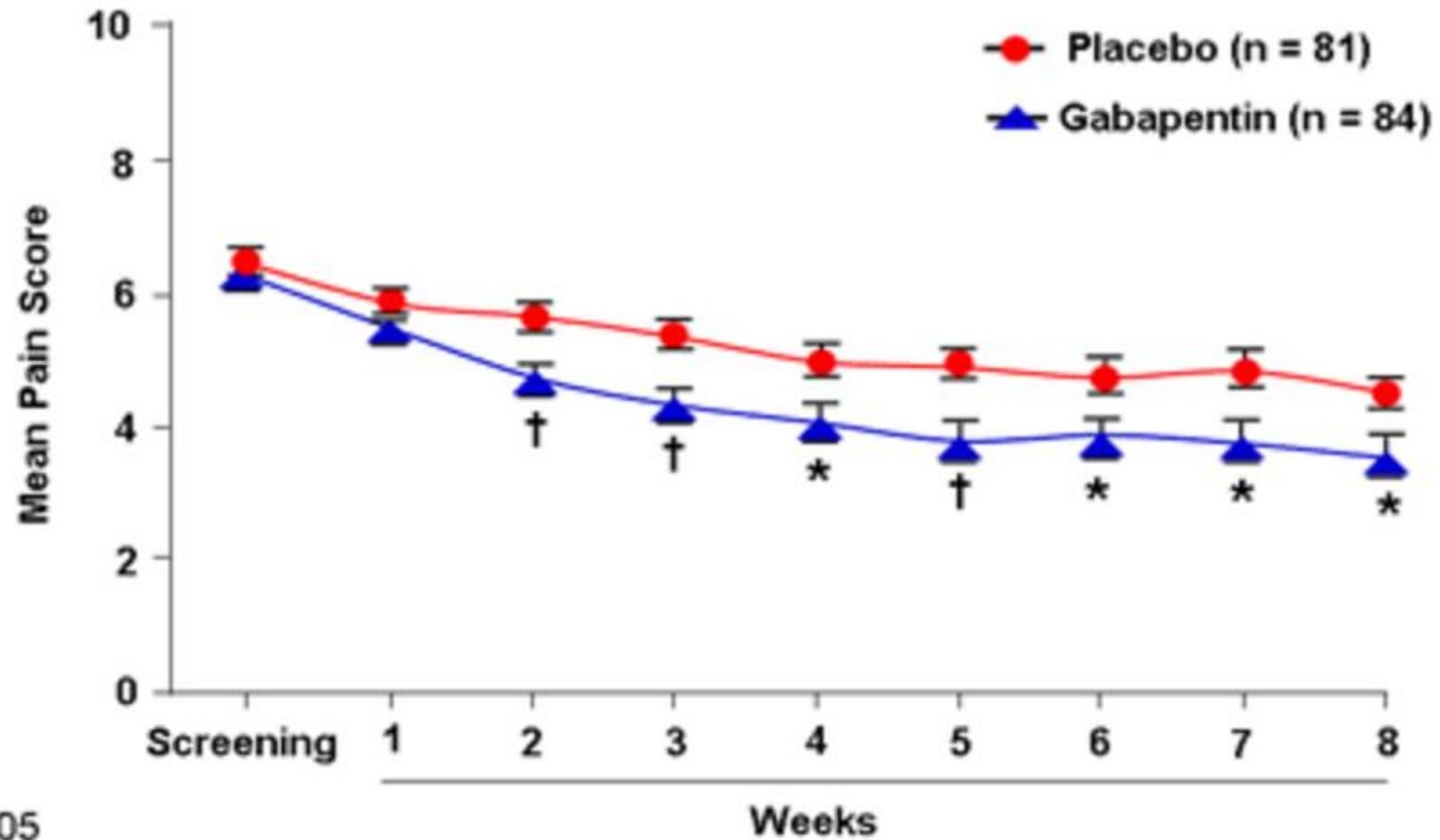
Препарат	Допустимая комбинация	Нерациональные комбинации
Прегабалин, габапентин	СИОЗСН, ТЦА, опиоиды	Прегабалин, габапентин
СИОЗСН	Прегабалин, габапентин, опиоиды	Другие СИОЗСН, ТЦА, трамадол
ТЦА	Прегабалин, габапентин	СИОЗСН, опиоиды
Трамадол	Прегабалин, габапентин	СИОЗСН, ТЦА, опиоиды
Другие опиоиды	Прегабалин, габапентин, СИОЗСН, ТЦА	Трамадол

Симптоматическая терапия ДПН (2)

Габапентин – первый в мире препарат, зарегистрированный для лечения всех видов нейропатической боли.

- Связывается с добавочной субъединицей альфа-2-дельта потенциалзависимых Ca^{2+} каналов,
- Сильное связывание субъединицей уменьшает приток кальция к нервным окончаниям и, следовательно, тормозит высвобождение нейротрансмиттеров (глутамата, субстанции Р),
- Распространение импульса на следующий нейрон блокируется.

Эффективность Габапентина



* $P < .05$

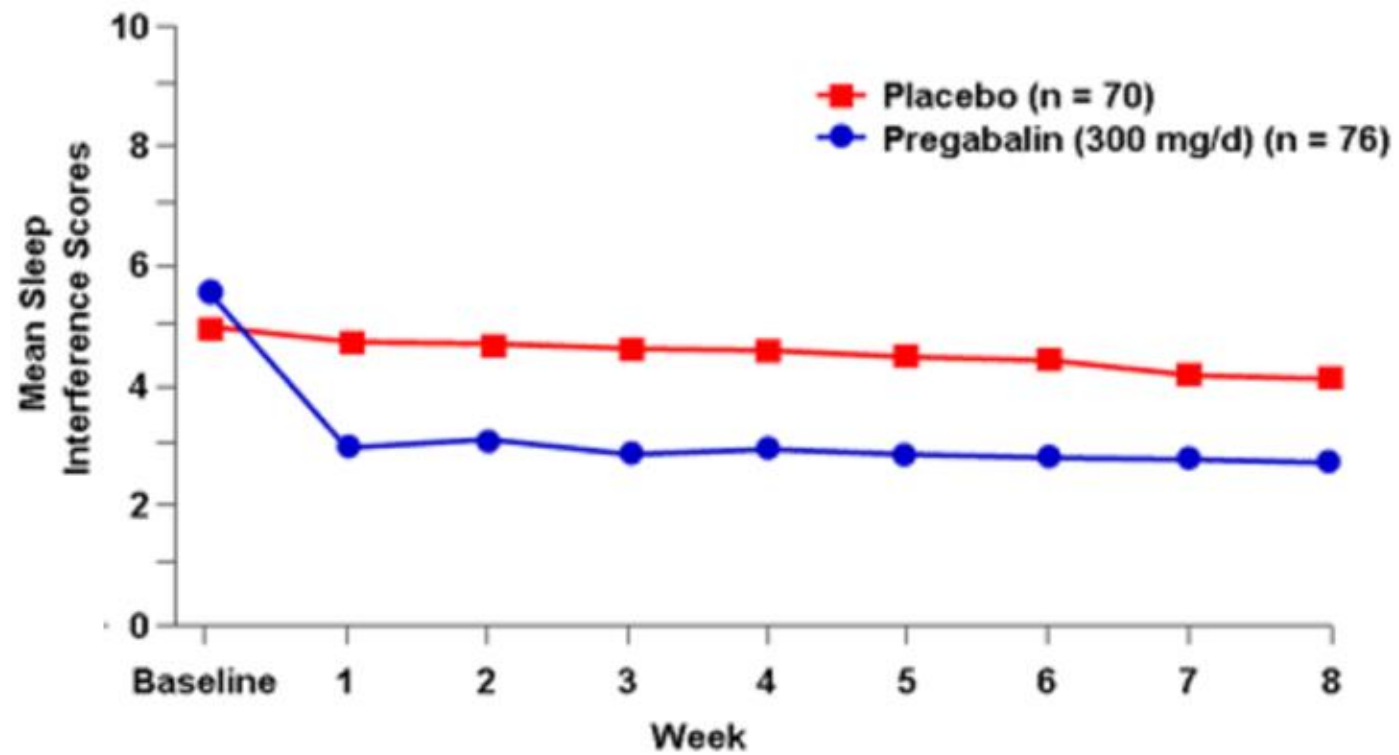
† $P < .01$

Симптоматическая терапия ДПН (3)

Прегабалин – близкий по механизму действия Габапентину.

- Дериват ГАМК,
- Оказывает эффект только в условиях и в результате перевозбуждения нейронов при патологических состояниях,
- Быстрее всасывается в кровь и обладает более высокой биодоступностью (90%) по сравнению с Габапентином (33-66%),
- Эффективен в меньших дозах и безопасен.

Эффективность Прегабалина



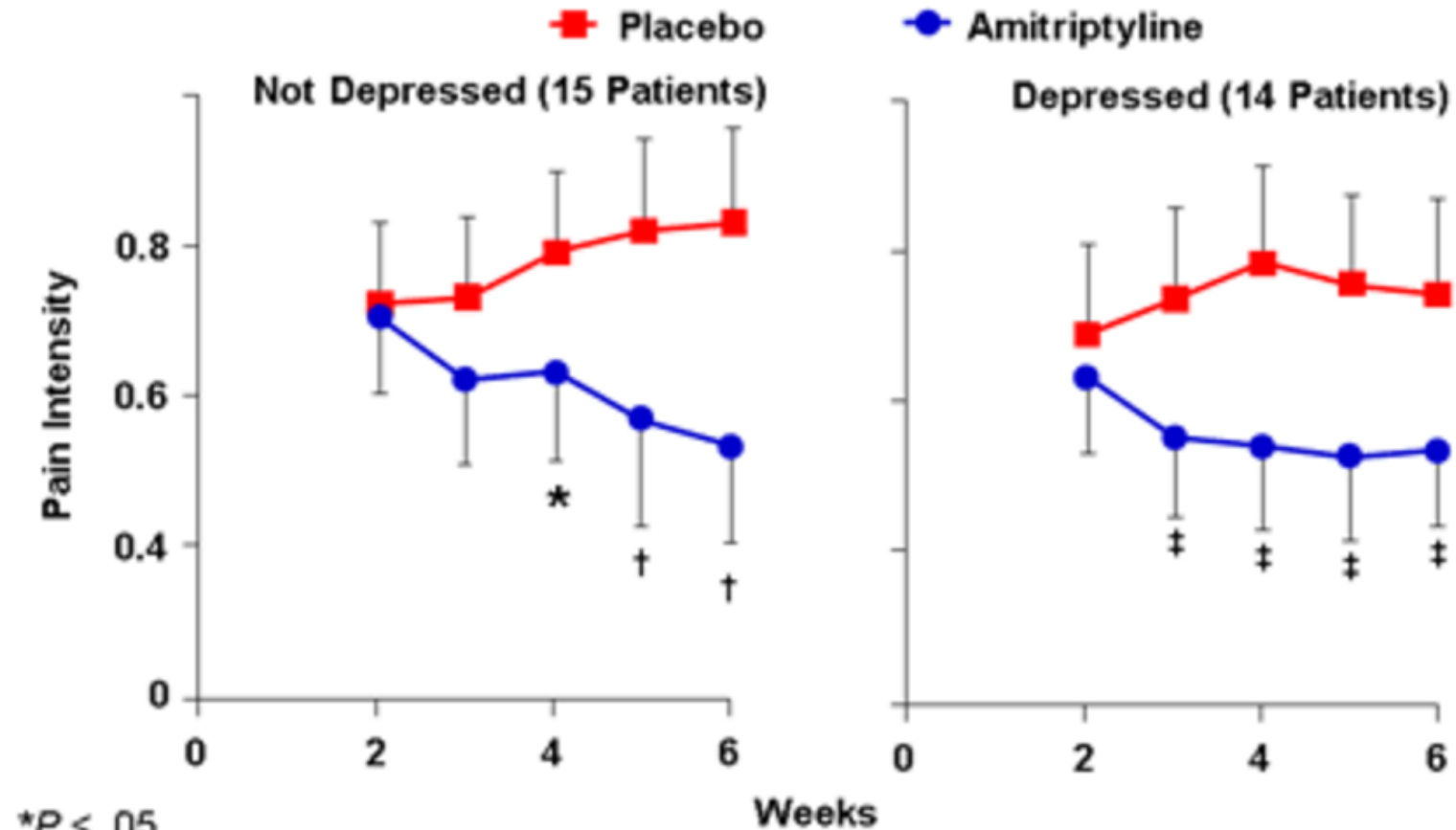
$P < .001$ at weeks 1-8

Симптоматическая терапия ДПН (4)

Амитриптилин – трициклический антидепрессант.

- Угнетает обратный захват норадреналина и серотонина в пресинаптических нейронах,
- Повышает уровень трансммиттеров в синапсе и тем самым вызывая антидепрессивный эффект,
- Активизирует нисходящий путь торможения боли,
- Блокирует натриевые каналы и обладают антогонизмом к NMDA-рецепторам,
- Механизм обезболивающего эффекта до конца не ясен.

Эффективность Amitriptyline



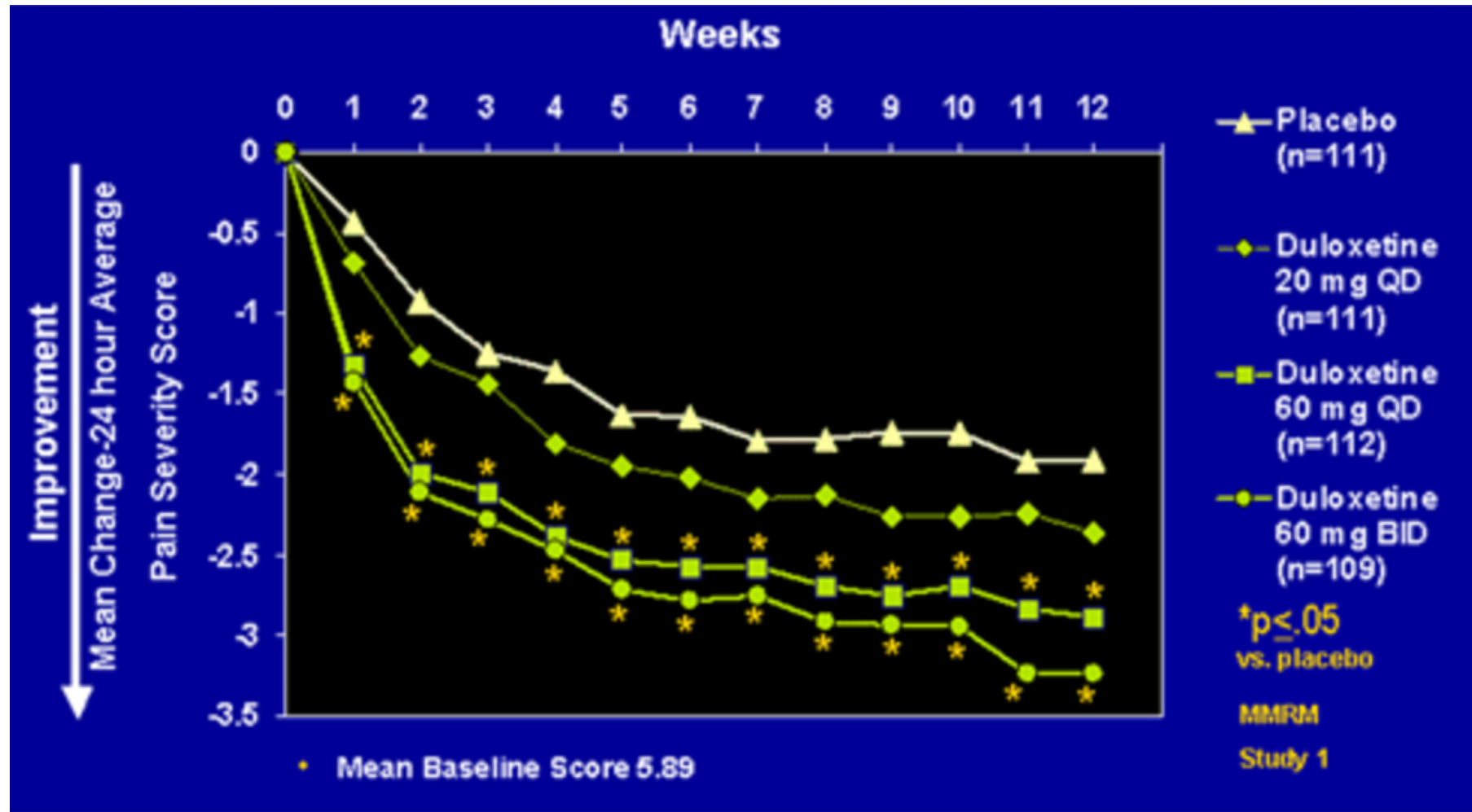
* $p < .05$
† $p < .01$
‡ $p < .001$

Симптоматическая терапия ДПН (5)

Дулоксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина.

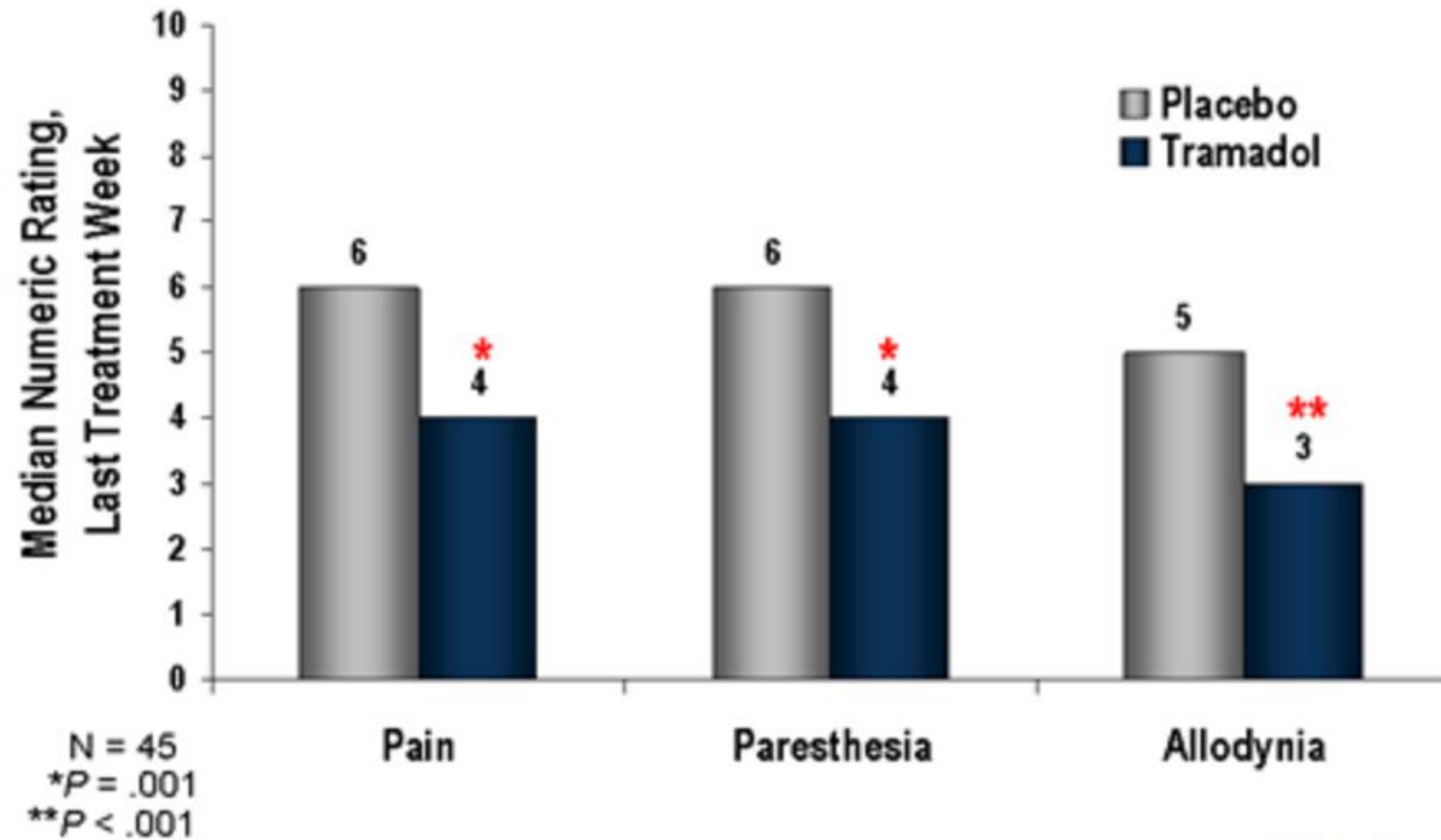
- Метаболизируется под действием цитохрома P_{450} , необходимо учитывать взаимодействия с другими препаратами,
- Дозозависимо повышает артериальное давление.

Эффективность Дулоксетина



Goldstein DJ, et al. Presented at the 156th Annual Meeting of the APA; San Francisco, CA; May 17-22, 2003.

Эффективность Трамадола



Симптоматическая терапия ДПН (6)

Препараты выбора:
трициклические антидепрессанты,
дулоксетин

прегабалин, габапентин

Монотерапия с увеличением
дозировки

или

комбинация?

Симптоматическая терапия ДПН (7)

“ COMBO –DN study”

многонациональное ,

рандомизированное,

двойное-слепое с параллельными группами

Дулоксетин 120 мг/сутки

Прегабалин 600 мг/сутки

Дулоксетин 60 мг/с + Прегабалин 300 мг/с

Результаты COMBO–DN study

- Одинаково эффективны монотерапия высокими дозировками

Дулоксетин 120 мг/сутки

Прегабалин 600 мг/сутки

и комбинации низких доз препаратов

- Комбинация препаратов:

Дулоксетин 60 мг/сутки +

Прегабалин 300 мг/сутки

безопасна и хорошо переносится

Симптоматическая терапия ДПН (8)

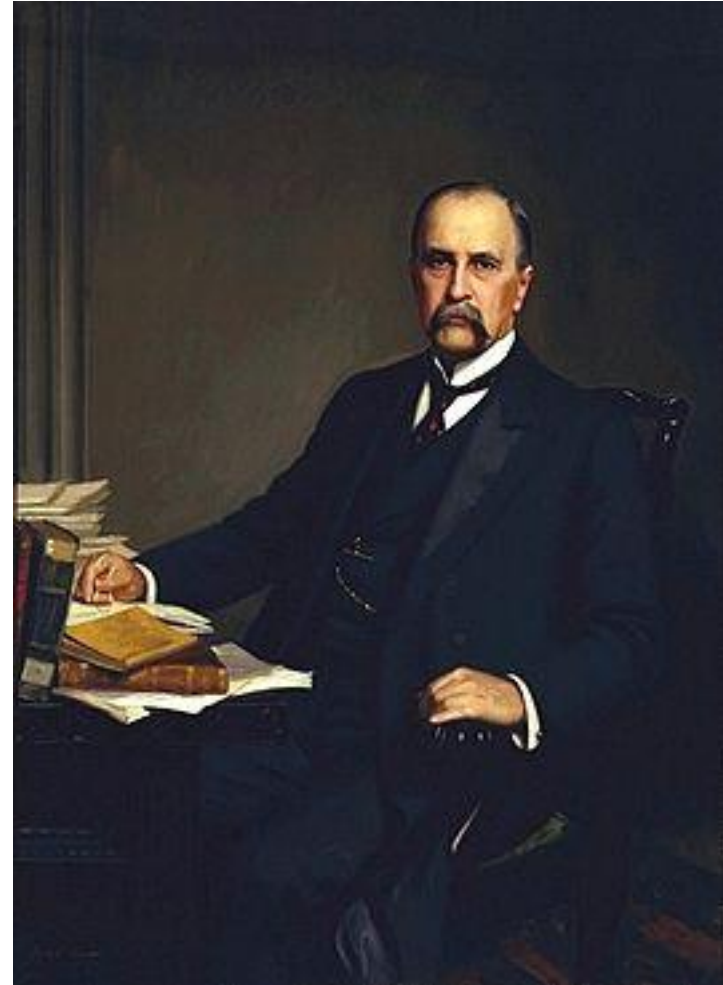
Капсаицин

- Высоко селективный агонист TRPV1 канала ноцицептивных рецепторов С и А δ волокон,
- Высокие дозировки приводят к функциональной потере ноцицепторов и кожных С-волокон на 3 месяца.

Симптоматическая терапия ДПН (9)

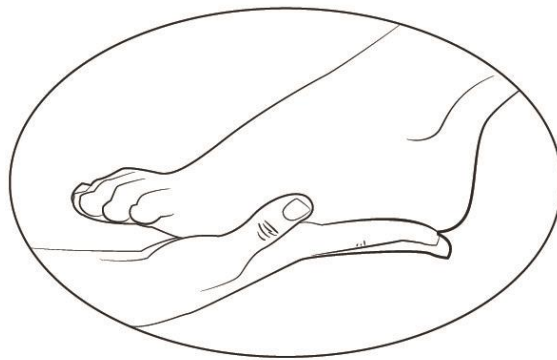
- **КУТЕНЗА** – пластырь, содержащий 8% капсаицина
- 30 минут на кожу стоп
- 60 минут другие участки кожи
- Обезболивающий эффект сохраняется 12 недель

Кто понимает, что такое
боль, тот знает
медицину.



Уильям Ослер
1849 - 1919

Благодарю за внимание!



Новые технологии в инсулинотерапии



Полубояринова Ирина Владимировна

к.м.н, ассистент кафедры эндокринологии

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова



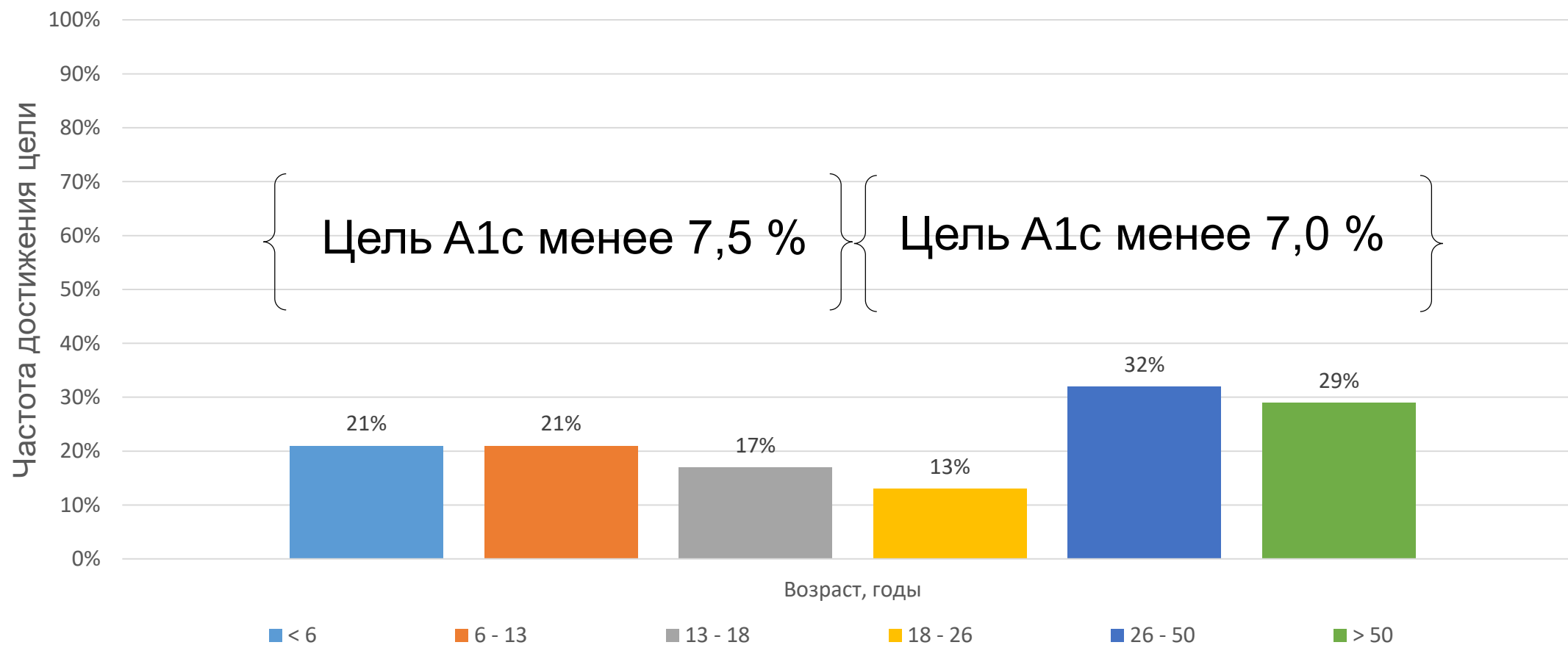
DATA	8.00	12.00	16.00	17.00	18.00	22.00	24.00	3.00	6.00
08.06.	9,1	10,2	9,9	9,8	6,6/3,5/5,0/9,6	48,0	10,0		
09.06.	9,4	8,8	5,4	4,0	8,5 12,8 7,3	9,2	10,3		
10.06	14,3	2,9	4,7	10,0	10,4 10,6 5,4	13,3			
11.06.	4,0	15							
12.06	15,6	3,							
13.06.	14,2	7,9							
14.06.	10,5								
15.06.	6,5	11,4							
16.06	8,1	11,0							
17.06	8,7	11,3 10,2							
18.06.	11,7	14,							
19.06.	10,9								
20.06.	33,7 5,6 8,6								
21.06	8,6								
22.06.	112,5 3,9								
23.06.	13,6	13,0							
24.06	11,4	9,4							
25.06	9,8	6,6							
26.06.	7,7								

07	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
12	8,6							6,4					4	9,6	19,2	4,9				10,2	3,9			
13	9,9		13,1					12,6					9,4	8,2	15,2	18,6,6	8,2	8,8						
14	13,3	9		6,4				9,9	4,8	6,6			8	14,9	11,3	2,7	5,5	11,9						
15													1,7	11,4	9,6		6,5	9,4	3,9	4,6				
													1,2	4,1		3,5	12,3	3,1						
															3,2		5,7	3,8	3,8					
																2,8	4	12,4						
																3,9	5	8	10,8					
																6,4	3,6	9,6						
																2,4	5,4	7,8						
																11,8	6,9	4,6	8,6					
																6,5		16,7	3					
																4,1		3,2						
																4,4	8	9,4						
																3,2	14,7	1,9						
																4,8	9,5	3,2	4,5					
																7,8	3,9	5,6	6,4	5,4	3,8	7,1		
																3,7	3,9	5,4	3,1	4,1	4,8	3,9	5,4	
																8,8	9,4	6,5	3,7	5,9	4,5			



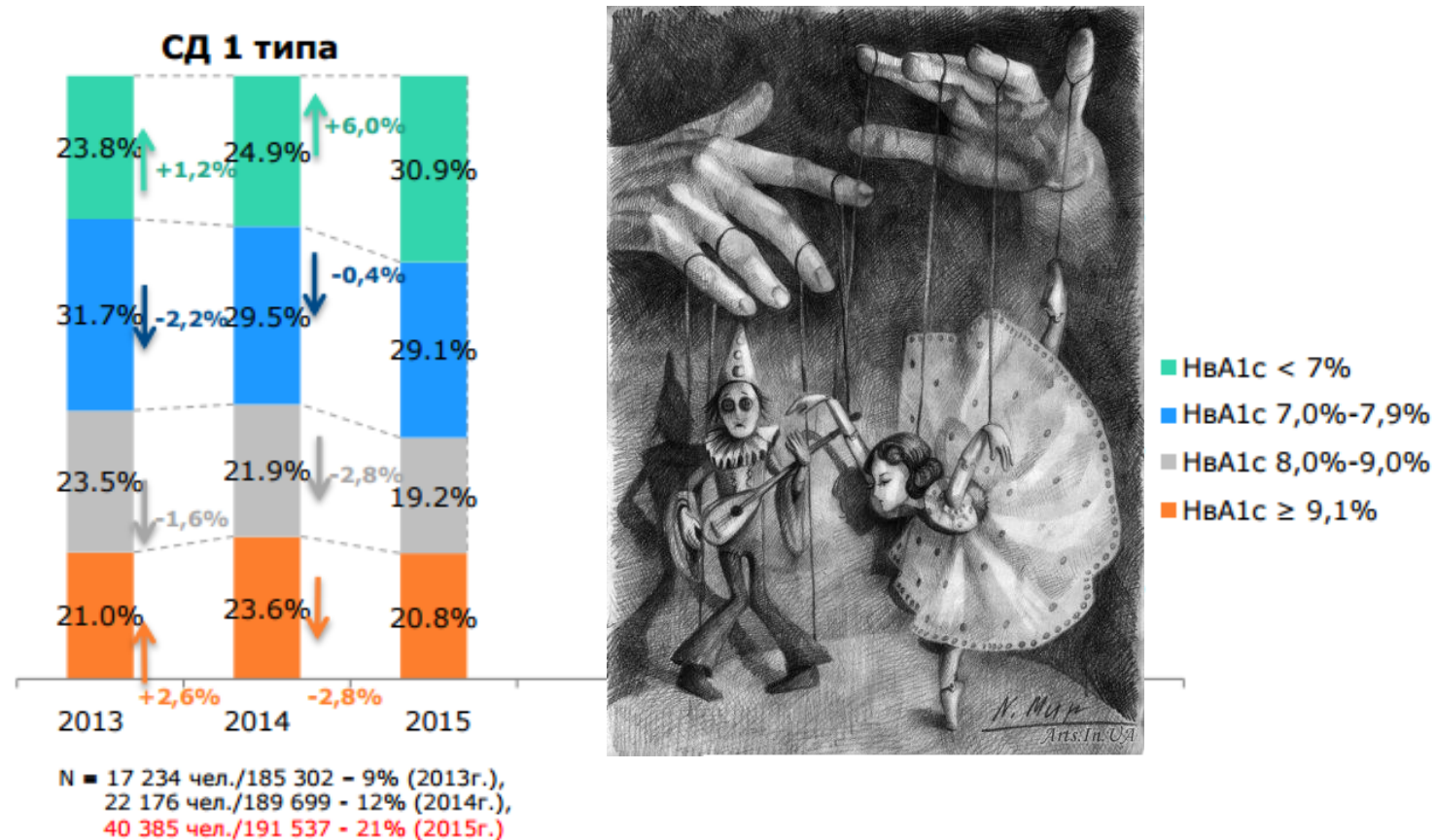
Из архива проф. Майорова А.Ю.

Большинство пациентов не достигают цели по HbA1c



По данным сообщества T1D Exchange

Клинический портрет пациентов с СД: распределение пациентов по уровню HbA1c, 62 региона РФ, 2013-2015 гг.



- При СД 1 типа в 2015 г: целевой уровень HbA1c < 7,0% - 30,9% больных СД 1 типа (+6,0%), уровень HbA1c > 9,0% - 20,8% пациентов (-2,8%)
- При СД 2 типа в 2015 г. уровень HbA1c < 7,0% - 45,4% больных (+7,9%), уровень HbA1c > 9,0% - 9,2% пациентов (динамика -2,0%)

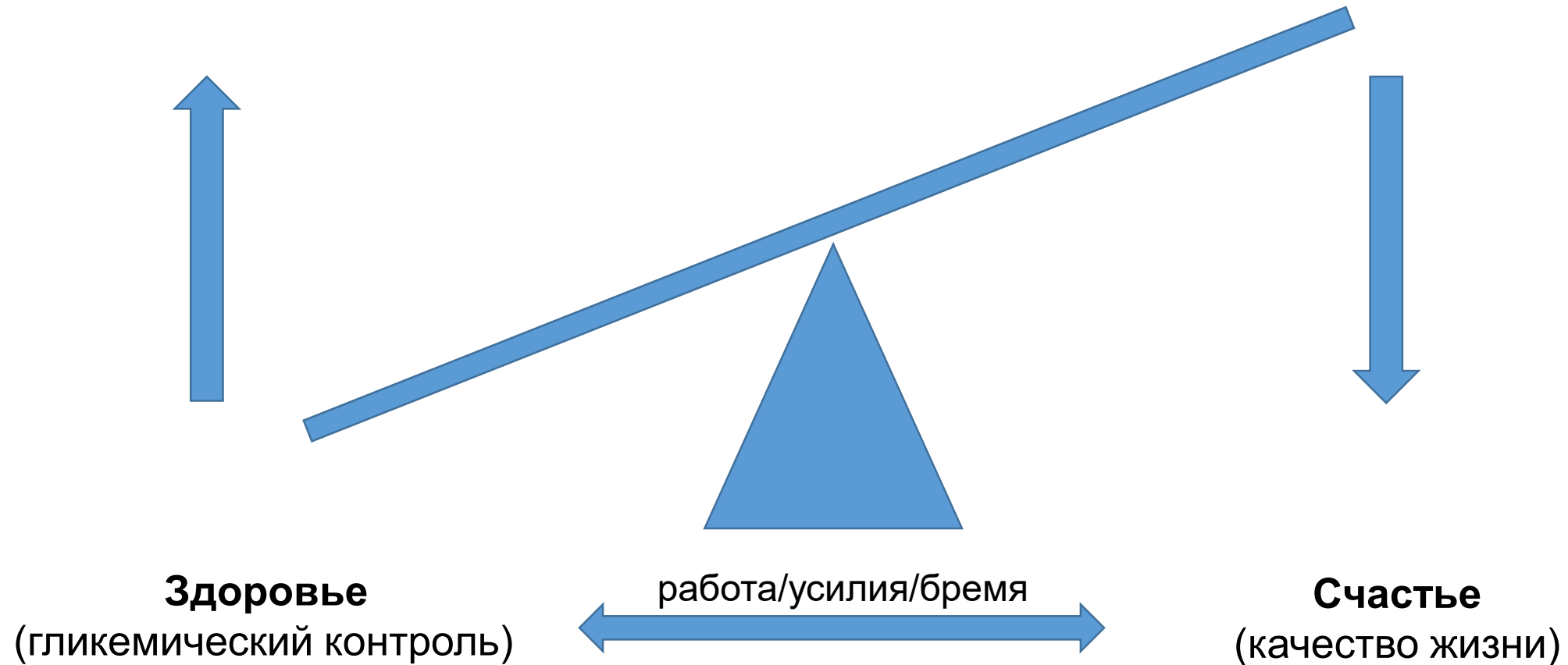
[illegible]

Множество параметров, которые влияют:

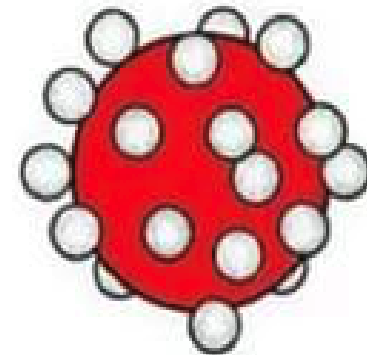
- **Сахарный диабет:** уровень глюкозы, HbA1c, кетоны, доза инсулина, время действия инсулина, базальный режим введения, данные CGM, тренды на CGM, калибровки, фактор чувствительности к инсулину, углеводные коэффициенты, «активный инсулин», предшествующие гипогликемии...
- **Жизненные обстоятельства:** день недели, физическая активность, обучение, работа, стресс, будни/выходные, прием алкоголя, временная зона, болезни, менструальный цикл, пубертат, температура тела, высота над уровнем моря, ЧСС, повседневная активность, праздники, сидячий образ жизни, тренированность/детренированность, качество сна, недосыпание, денежные затраты...
- **Пища:** углеводы, белки, жиры, высокий и низкий ГИ, большой или маленький объем пищи, углеводная нагрузка, непривычная/новая пища...

Каждую минуту, всё сразу!

Каждое принимаемое решение при сахарном диабете основывается на соотношении выгода/затраты



Гликированный гемоглобин

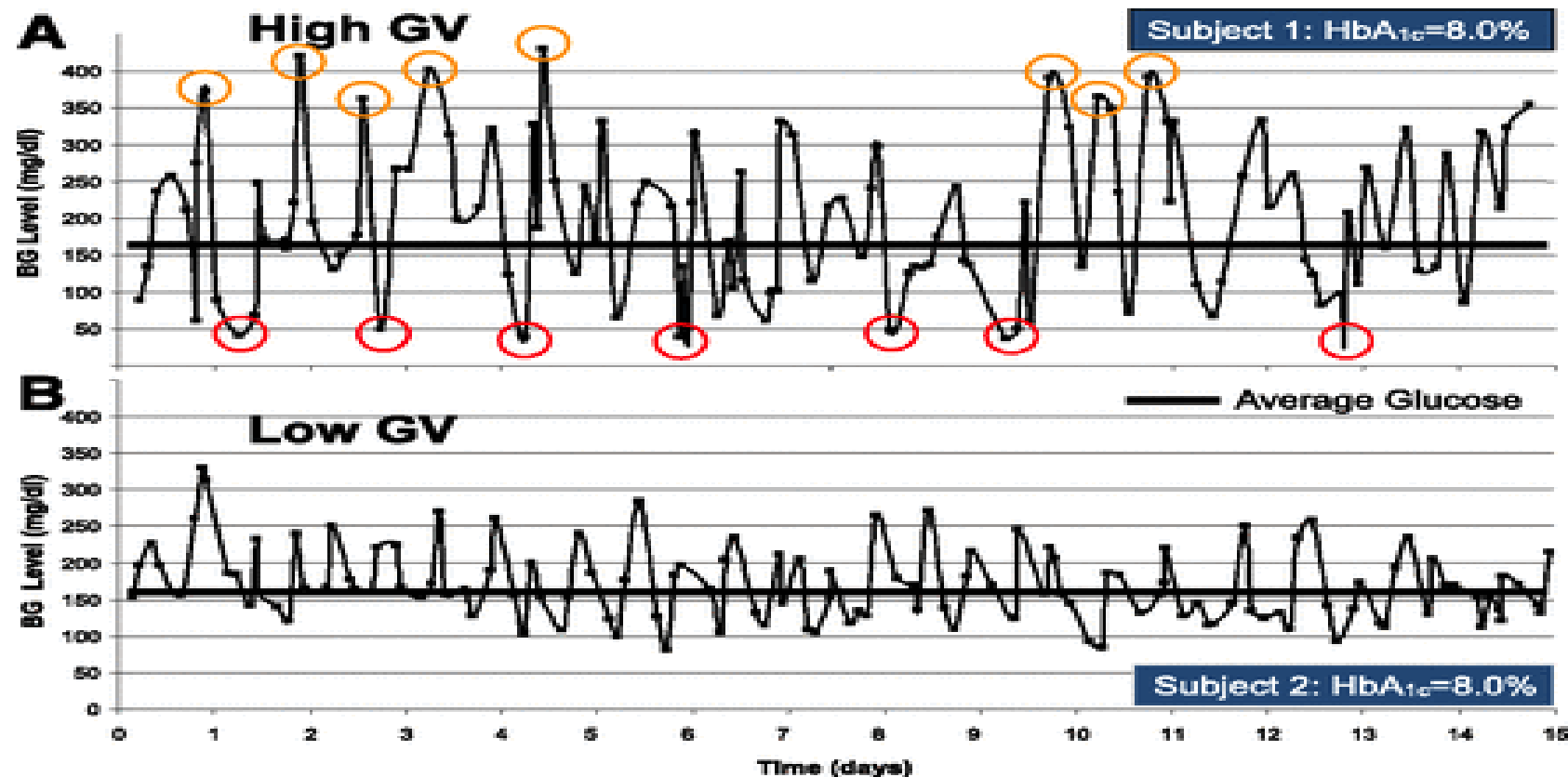


- Интегративный показатель
 - ✓ Обобщает показатели глюкозы натощак, ППГ, гипо и гипергликемию за срок 90=120 дней
 - ✓ 50% вклада вносят последние 30 дней

НО:

- Не отражает **вариабельность** глюкозы крови
- Не дает полноценного представления о **гипогликемиях**
- Существует ряд состояний, влияющих на результат измерения

Суточные колебания уровня глюкозы при одинаковых значениях HbA1c



HbA1c = 7,1%

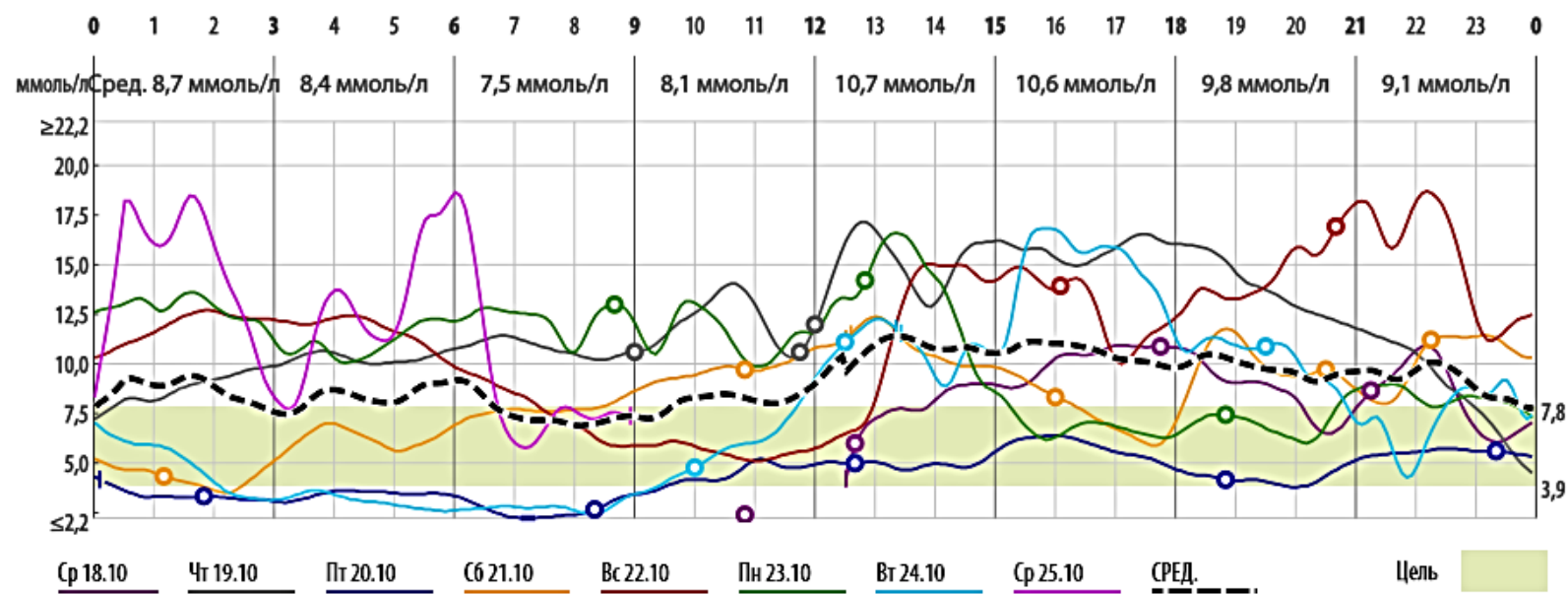
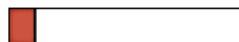
Время в диапазоне: **60% выше 7,8 ммоль/л**



29% в диапазоне целевых значений



11% ниже 3,9 ммоль/л



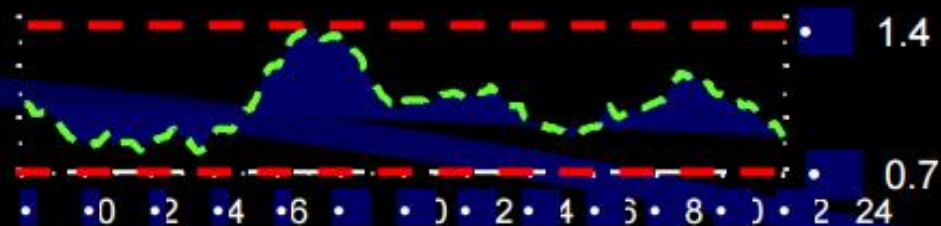
(1) Расчетный уровень A1C не заменяет лабораторные измерения и рассчитывается из ограниченных данных ГС.

Новая парадигма:

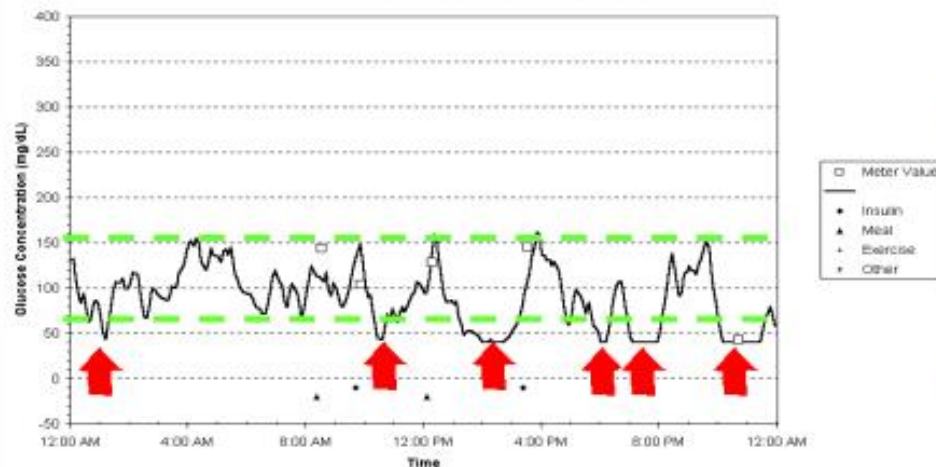
HbA1c ?



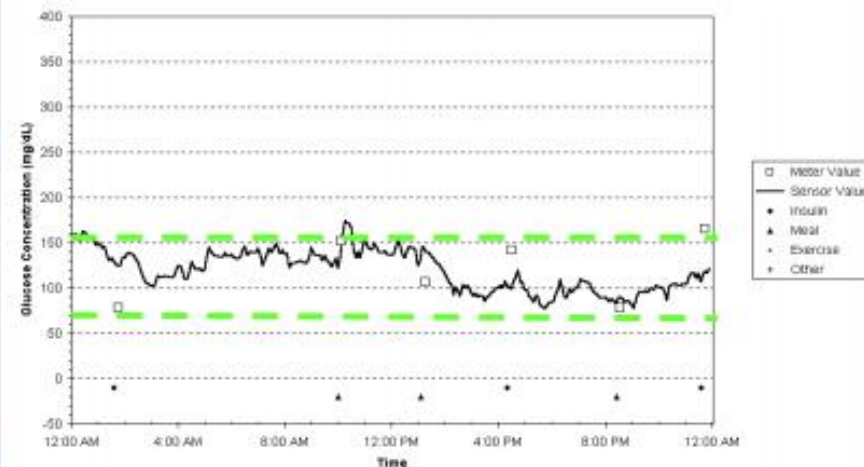
Время в диапазоне!



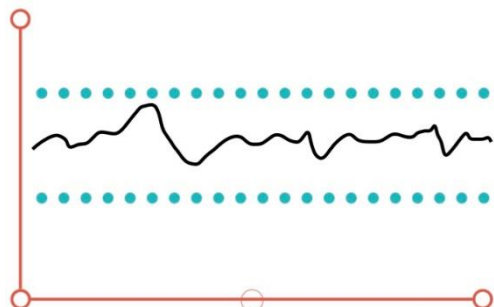
HbA1c : 6.5%



HbA1c : 7.2%



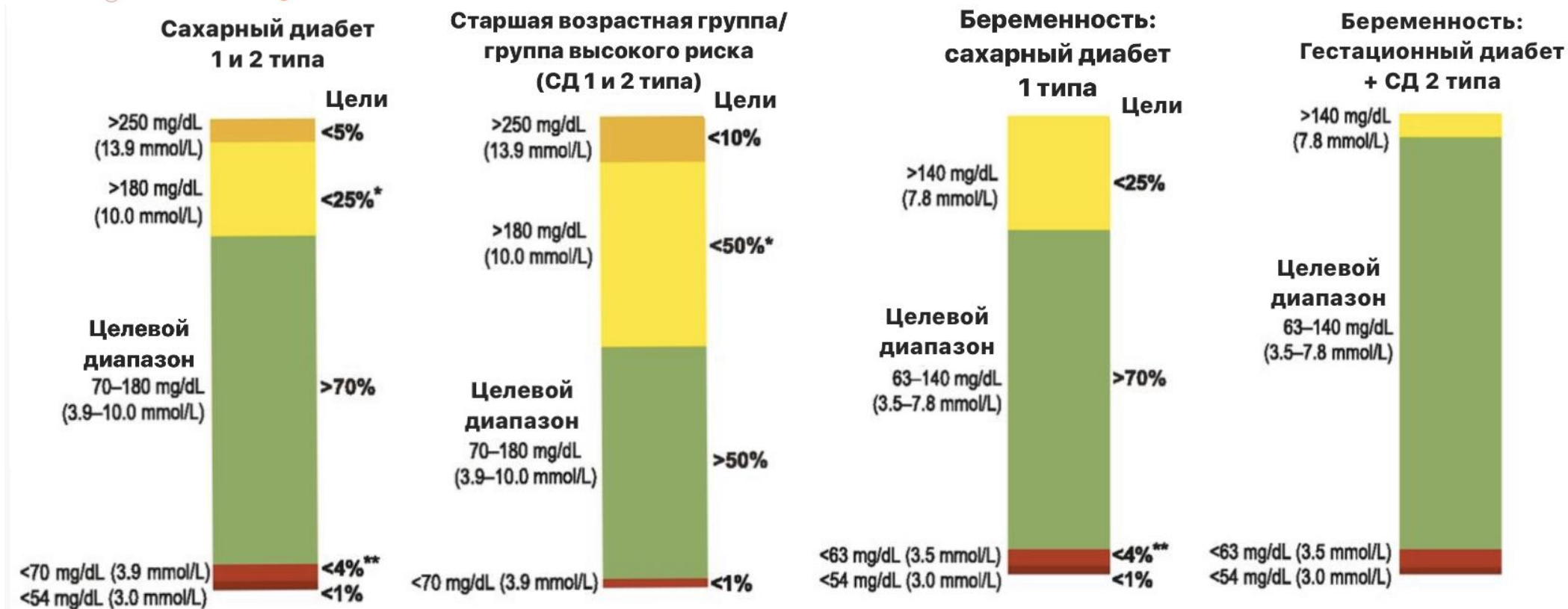
Time in range (TIR) - время в диапазоне



Какой диапазон? 70 – 180 мг/дл или 3,9 – 10 ммоль/л

Как оценивается?

100% данных за 10 дней или 70 % данных за 14 дней НМГ



Соотношение времени в диапазоне (TIR) и HbA1c

Robert Vigersky and Chantal McMahon (СД1 и СД2, n=1137), Diabetes Technology & Therapeutics 2019, vol 21, number 2

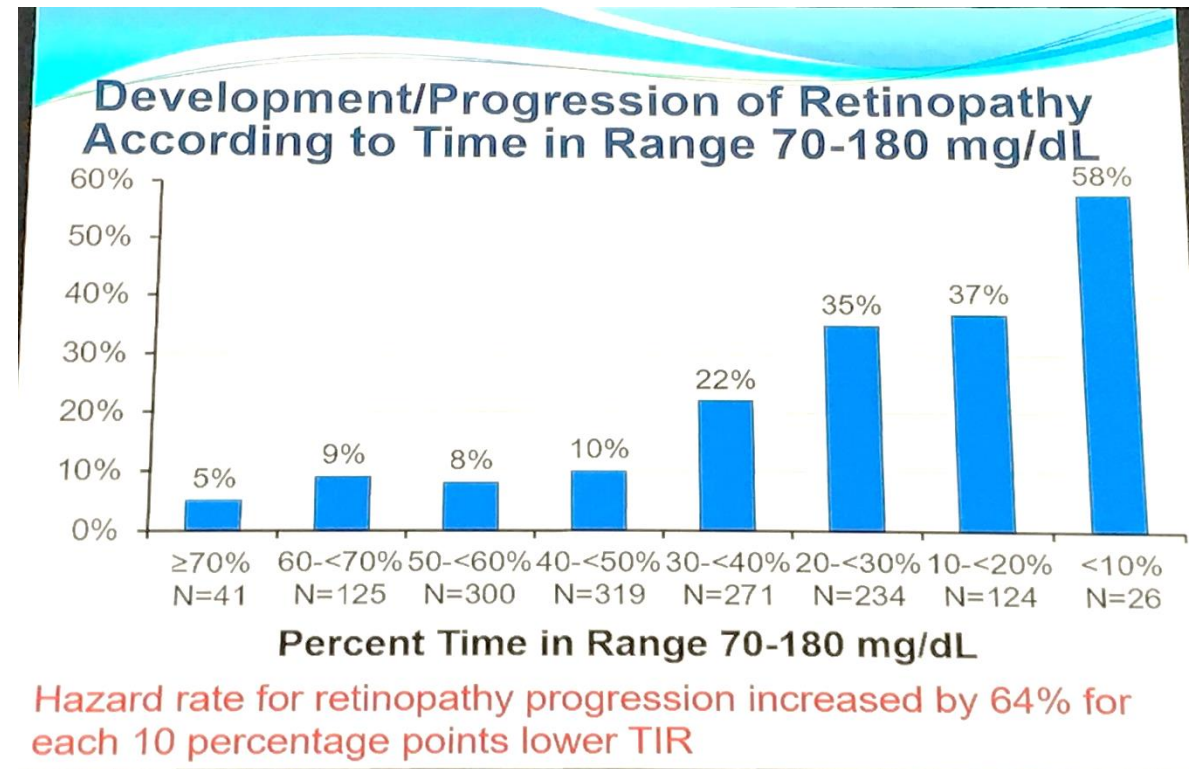
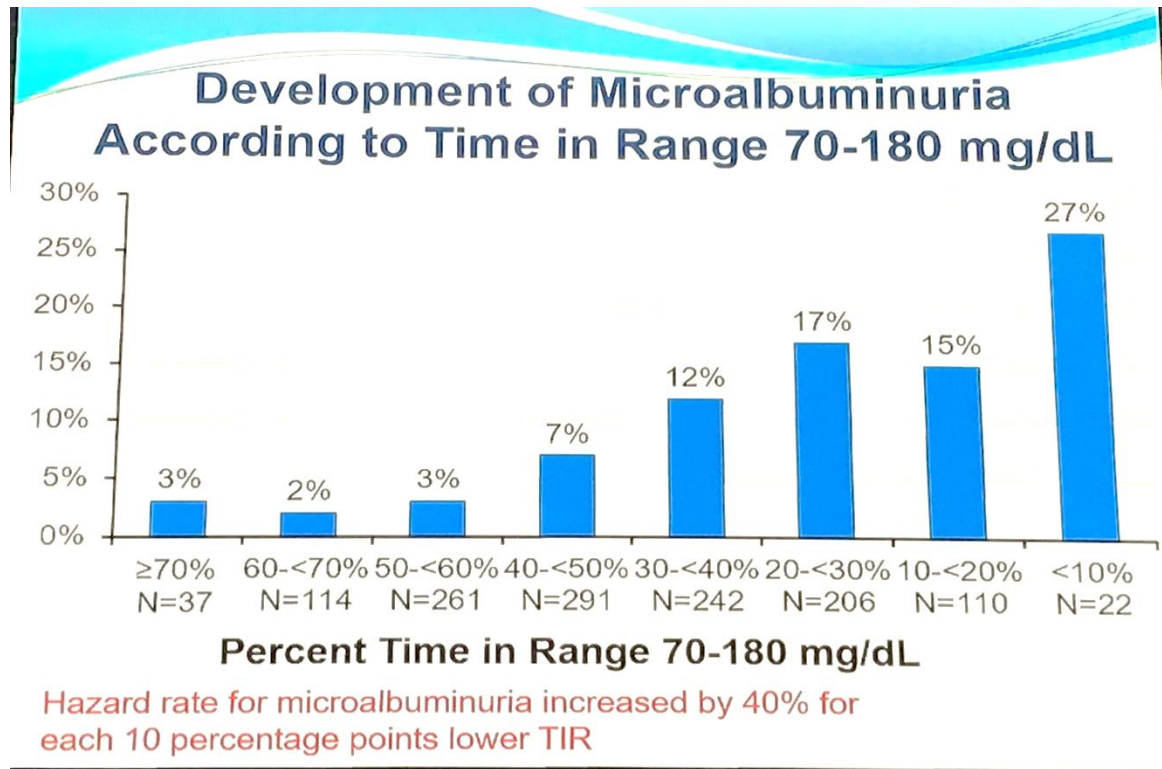
Время в диапазоне (TIR)	HbA1c	
	%	ммоль/моль
0%	12,1	109
10%	11,4	101
20%	10,6	92
30%	9,8	84
40%	9,0	75
50%	8,3	67
60%	7,5	59
70%	6,7	50
80%	5,9	42
90%	5,1	32
100%	4,3	23

TIR 70% = HbA1c ~7%

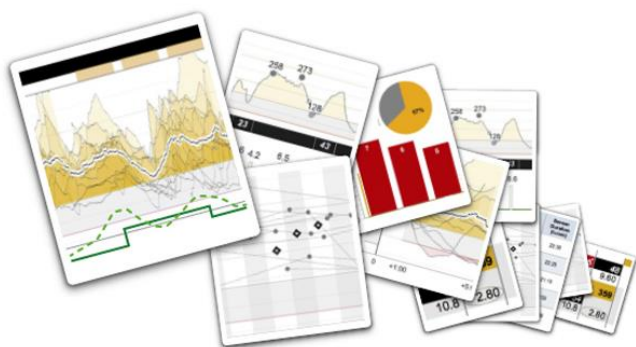
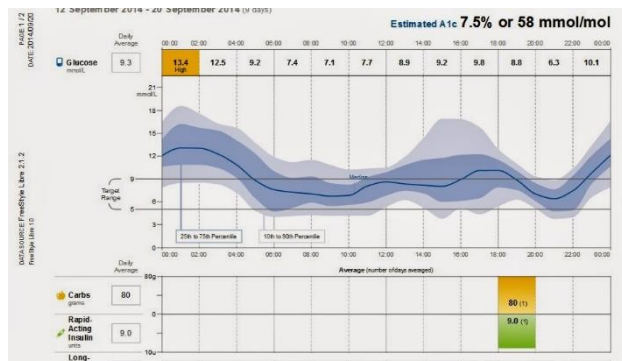
TIR 50% = HbA1c ~8%

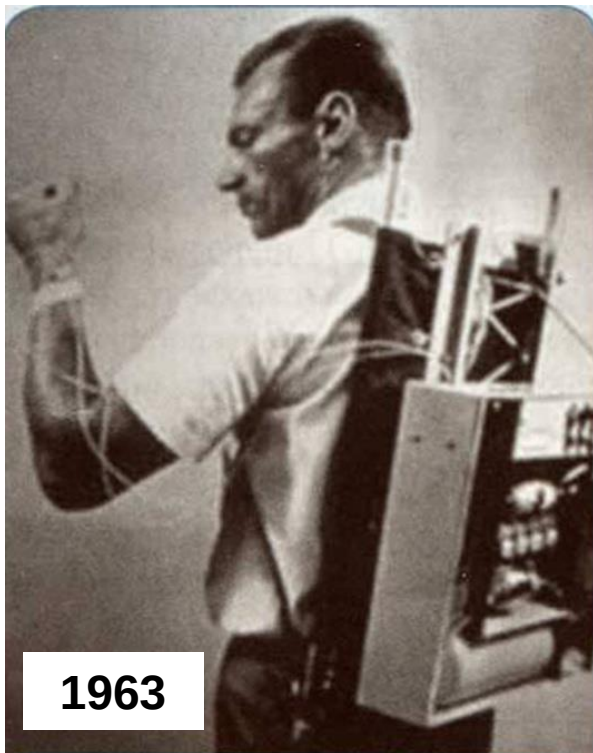
Изменение TIR на 10%
=
изменение HbA1c на 0,8% (9 ммоль/моль)

Прогностическая ценность TIR



Найдены РЕШЕНИЯ,
которые позволят
УЛУЧШИТЬ СИТУАЦИЮ





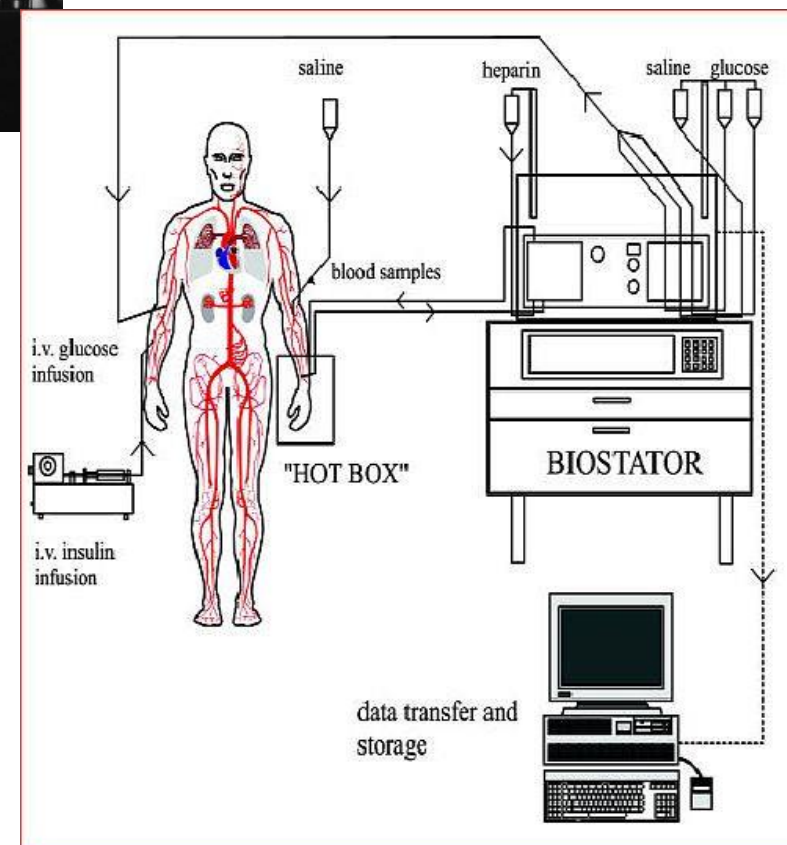
1963

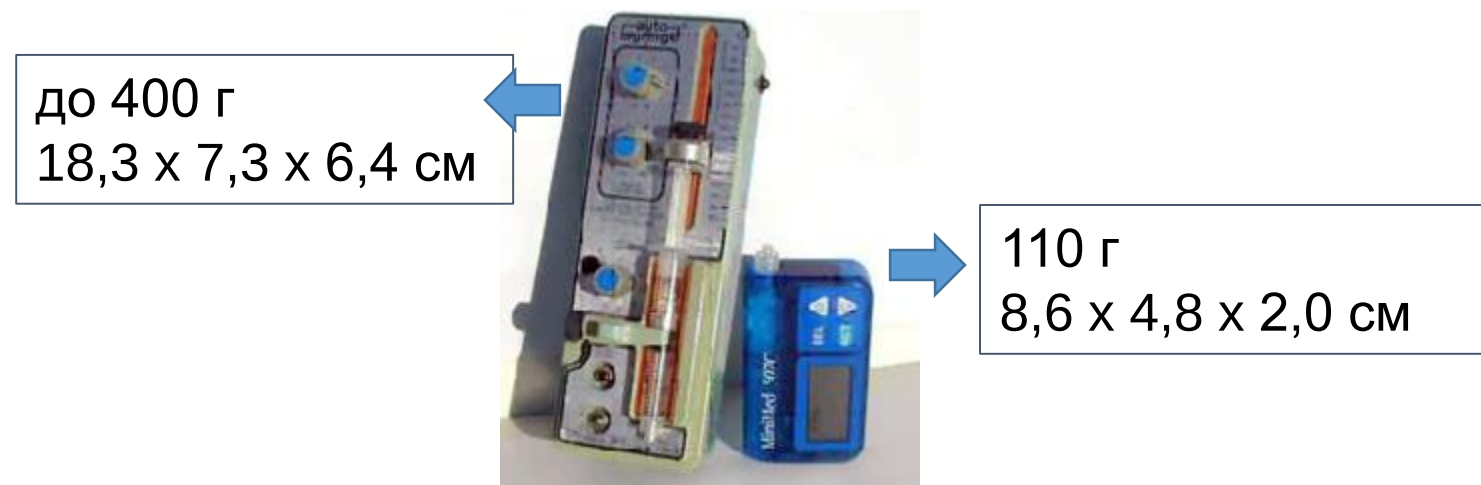
Арнольд Кадеш



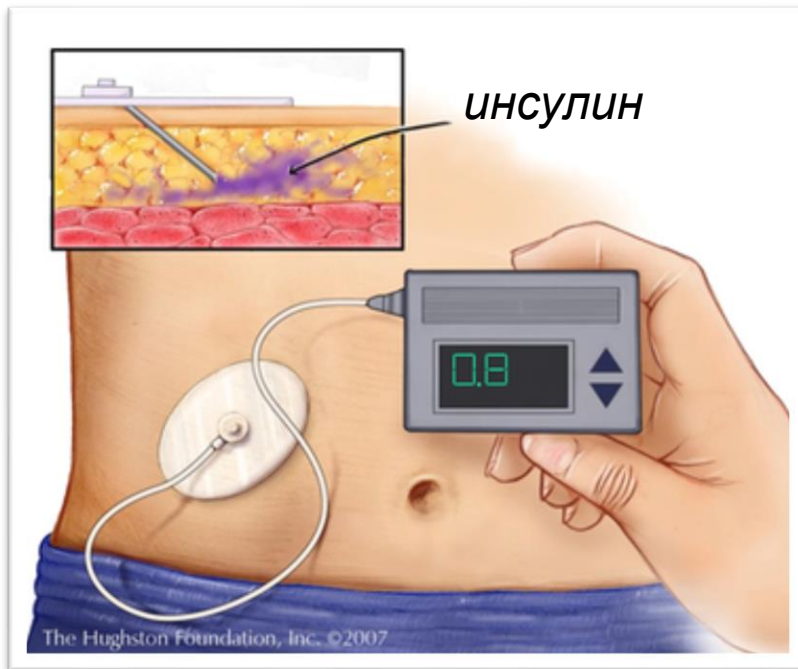
1976

“Biostator”





Инсулиновая помпа (insulin pump) или носимый дозатор инсулина — это электронно-механическое устройство для круглосуточного подкожного введения инсулина малыми дозами в соответствии с введенными в нее инструкциями (программой).



Это позволяет максимально точно имитировать секрецию инсулина здоровой поджелудочной железой.

Помповая инсулиноterapia является альтернативой режиму многократных инъекций

Преимущества и недостатки помповой инсулинотерапии по сравнению с МИИ

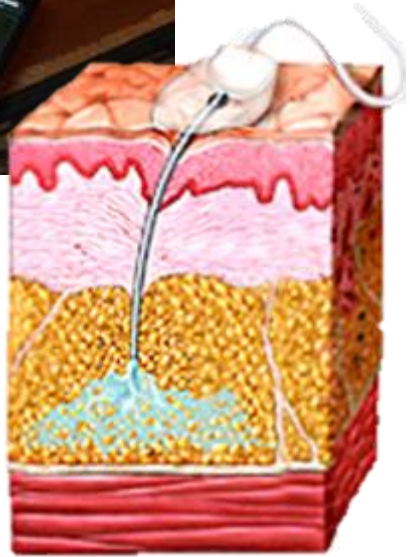
Преимущества

Меньшее количество инъекций
Гибкий режим подачи инсулина
Микродозы инсулина
Меньше вариабельность всасывания инсулина
Меньше вынужденных перекусов
Совершенствование навыков управления диабетом
Выше удовлетворенность лечением
Жизнь в мире современных технологий

Недостатки

Необходимость постоянного ношения устройства на себя
Отсутствие длительно-действующего депо инсулина
Процесс замены инфузионной системы
Проблемы с инфузионными системами
Проблемы с местами установки инфузионных систем
Необходимость усиленного обучения пациентов и врачей
Высокая стоимость

#NoPRICKS



Отличия помповой инсулинотерапии от МИИ

1. Максимально приближена к работе здоровой поджелудочной железы:

- более физиологичный способ введения инсулина
- постоянное введение малых доз инсулина (возможность введения 0,05–0,1 ЕД)
- отсутствие депо инсулина в подкожной клетчатке

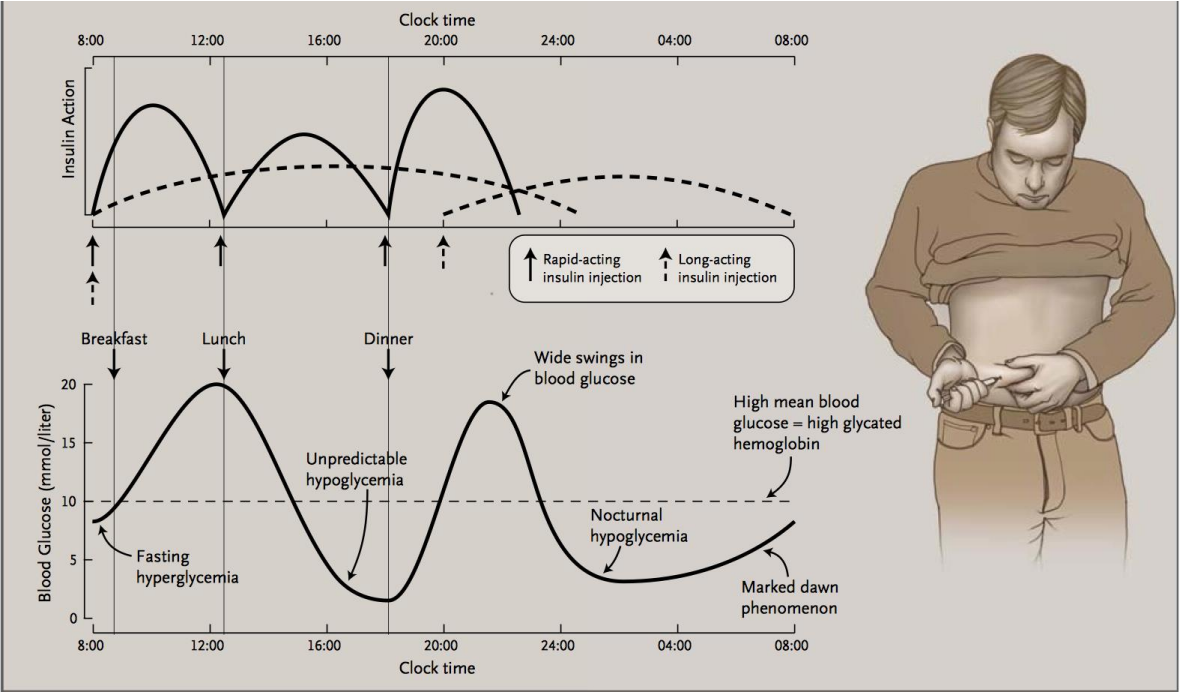
2. Более предсказуемая фармакодинамика и фармакокинетика инсулина

3. При переходе на ПИТ ежедневная потребность в инсулине снижается на 15–20%¹. При этом используется более экономичный короткий и ультракороткий инсулин.



1. Pickup J, Mattock M, et al. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. British Medical Journal. 2002 Mar;324(7339):705

Множественные ежедневные инъекции



Непрерывное подкожное введение инсулина

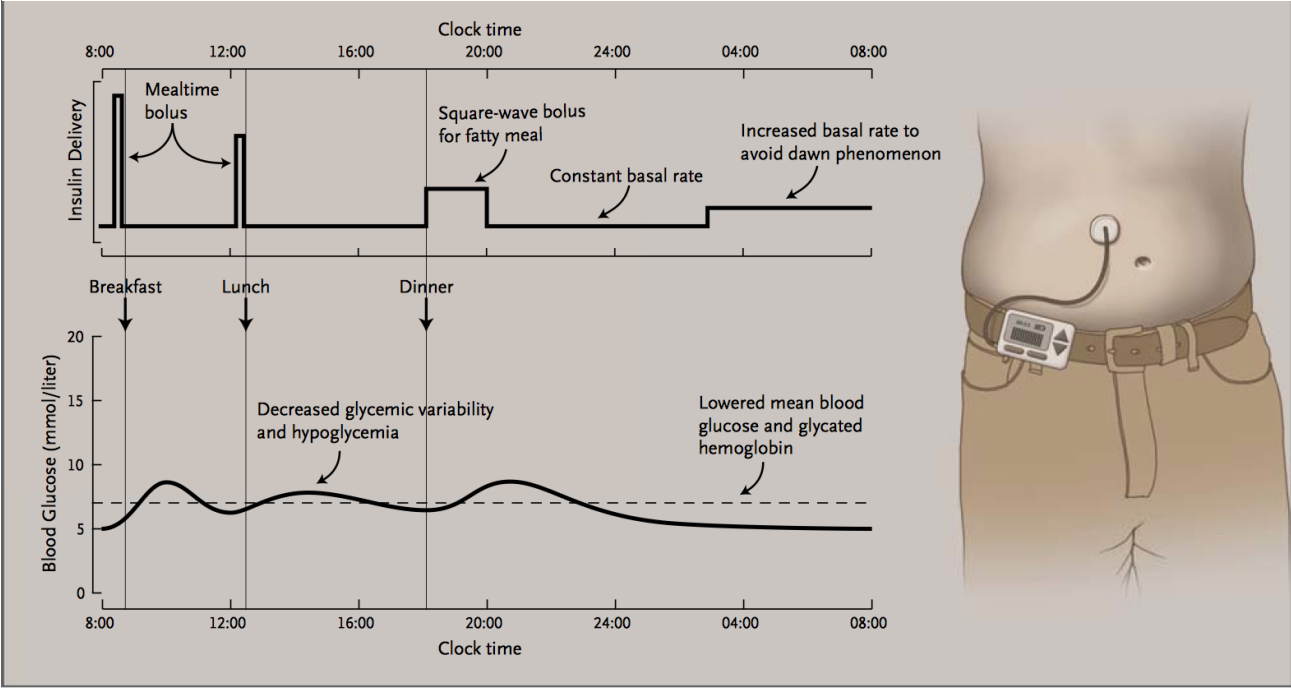
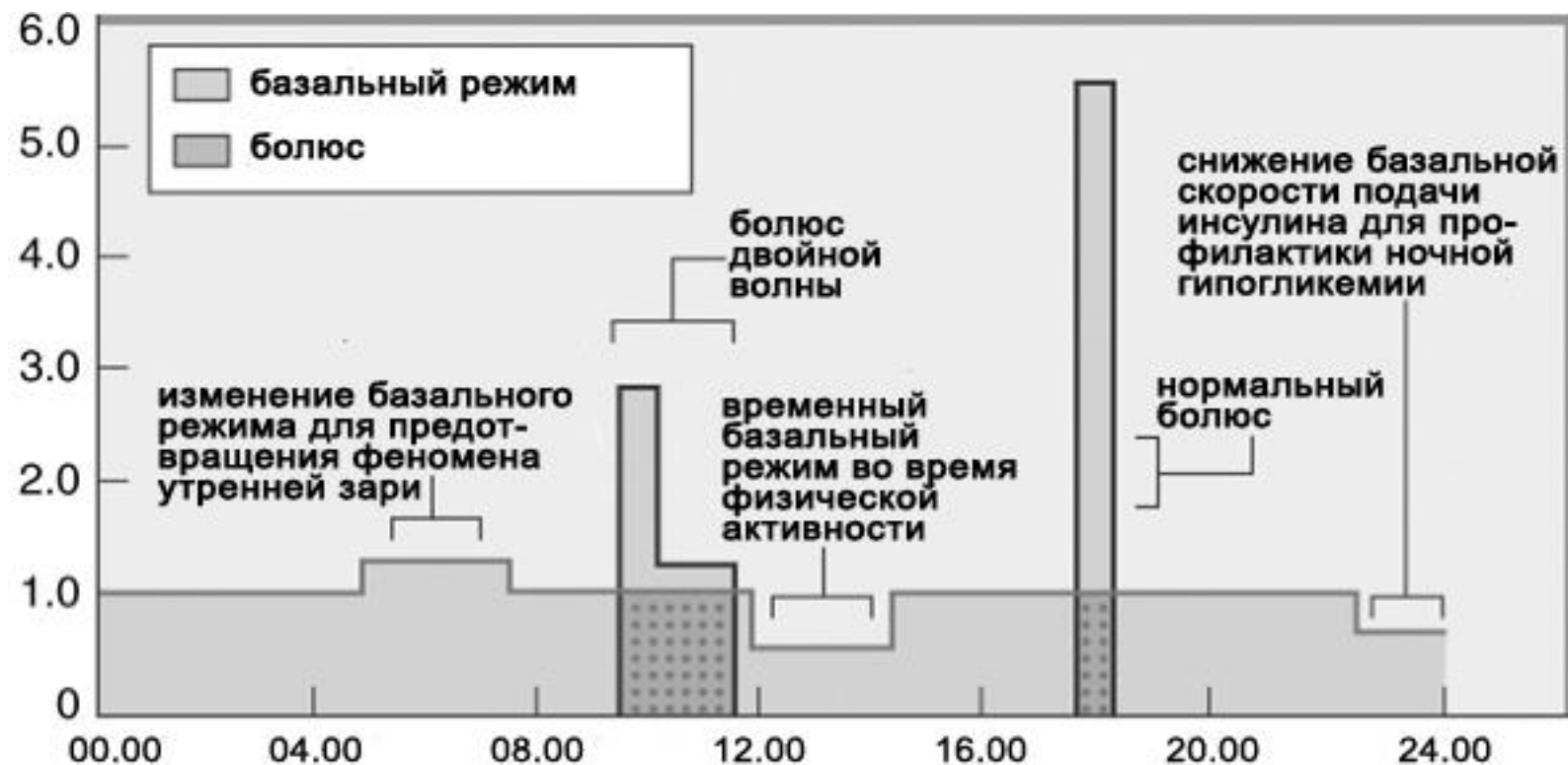


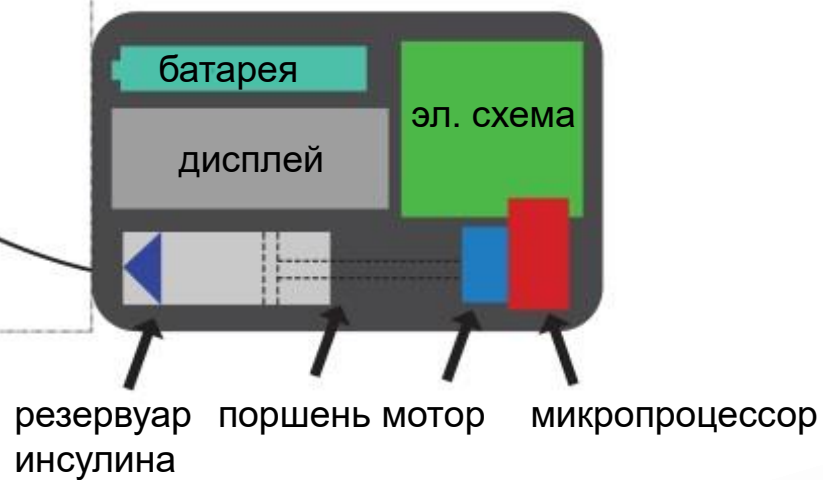
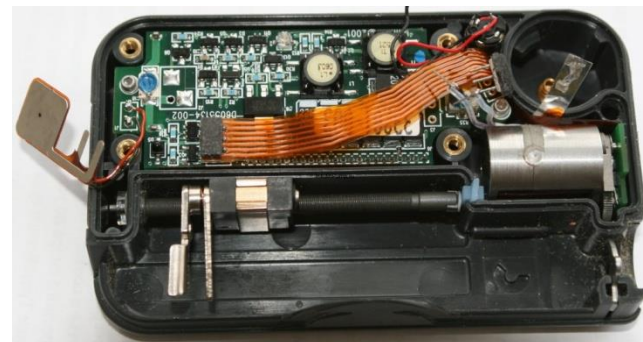
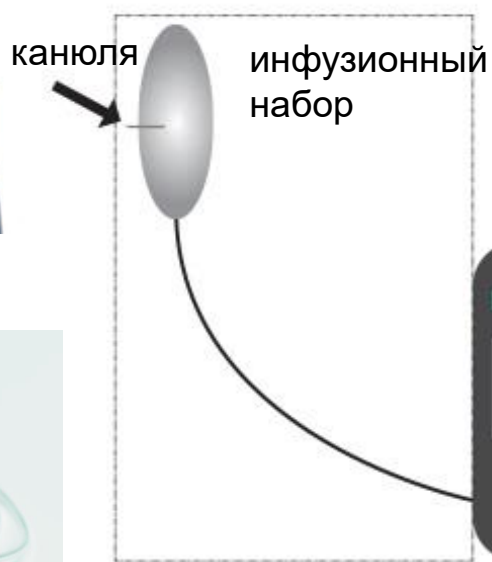
Схема режима введения инсулина при помощи инсулиновой помпы



Вводимые дозы инсулина в помпе можно разделить на:

- **Базальный режим** – круглосуточная автоматическая подача микродоз (по 0,025–0,100 ЕД) с определенной скоростью
- **Болюсы** - дополнительные дозы, вводимые при приёме углеводов
- **Коррекционные дозы**

Устройство инсулиновой помпы



Что такое инфузионный набор?

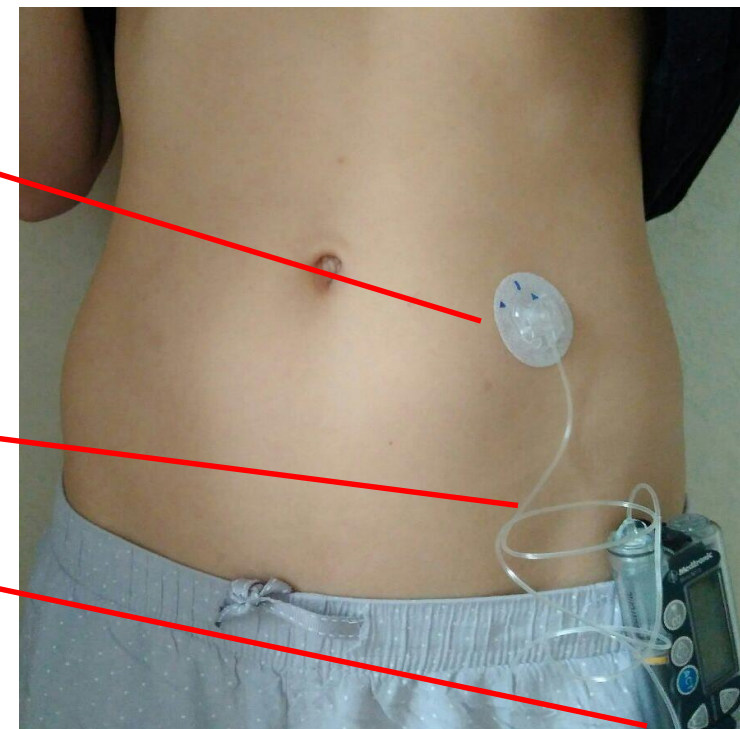
Это связь между инсулиновой помпой и телом пациента.



канюля, расположена под кожей.

мягкий катетер

Инсулиновая помпа
(резервуар расположен внутри)

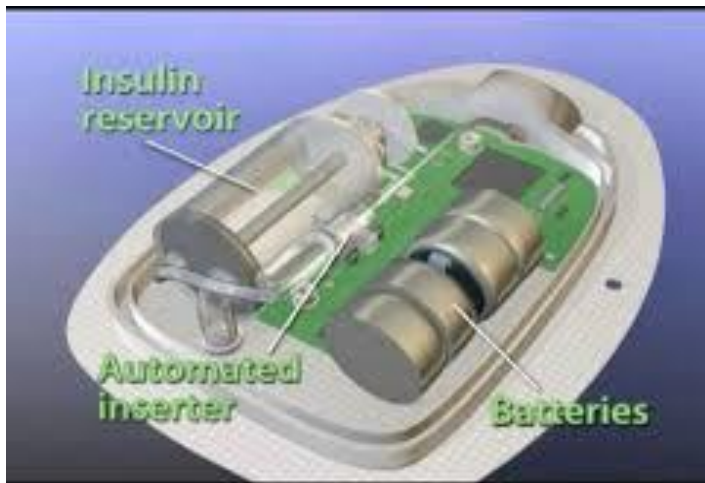
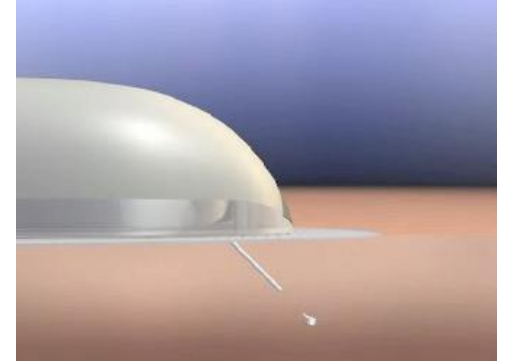


Что такое инфузионный набор?

Это связь между инсулиновой помпой и телом пациента.



Устройство беспроводной инсулиновой помпы



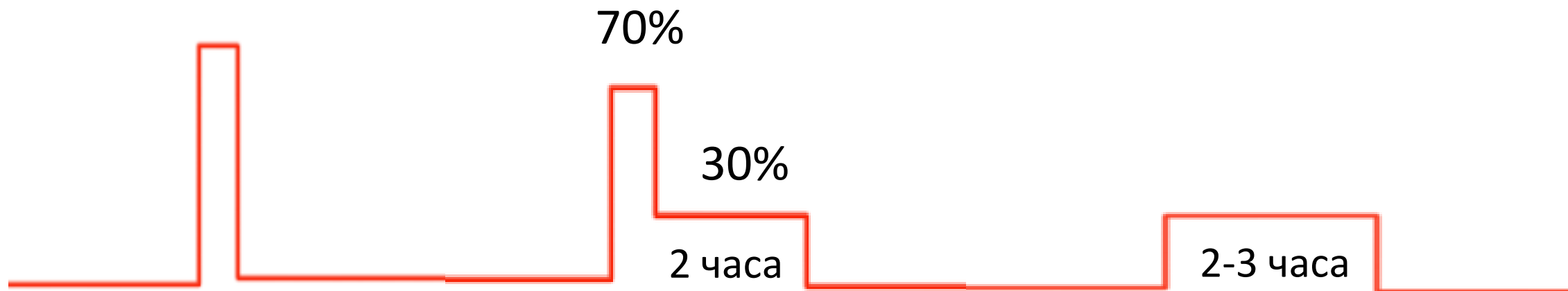
Отличия инсулиновых помп

- Минимальная доза инсулина (шаг)
- Помощник болюса (болюс-калькулятор)
- Пульт управления
- Возможность соединения в непрерывным мониторингом глюкозы
- Остановка подачи инсулина в ответ на гипогликемию
- Установка полностью на тело (отсутствует трубка инфузионной системы)

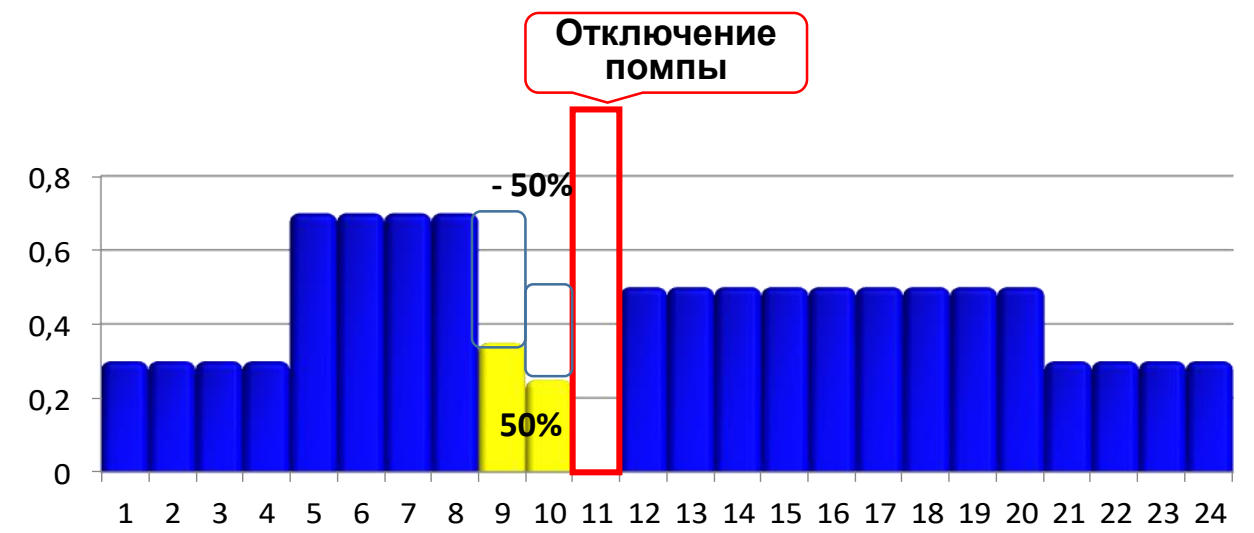
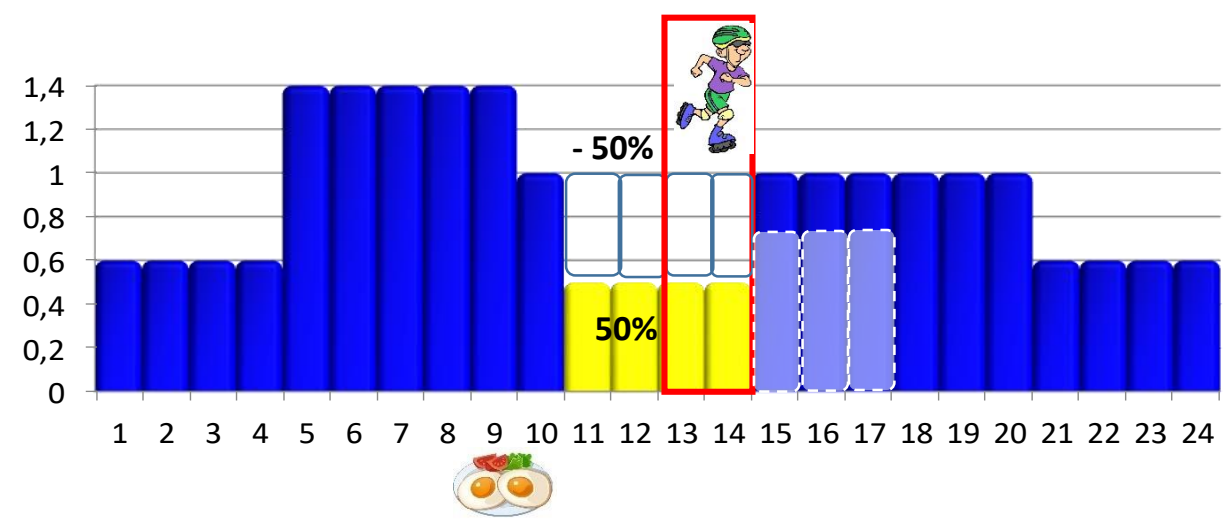
Варианты крепления и ношения инсулиновых помп



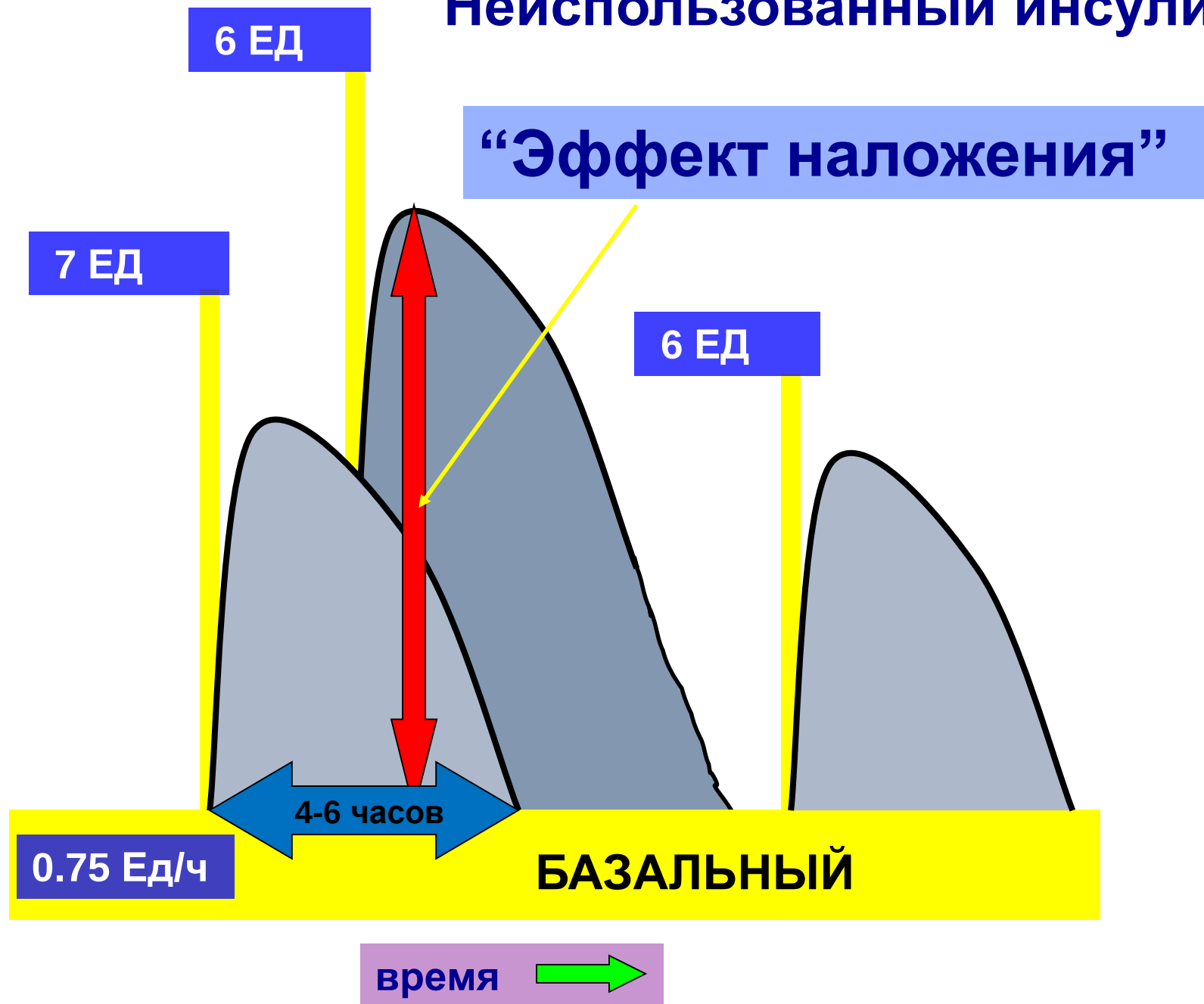
Виды болюсов:



Физические нагрузки



Неиспользованный инсулин



Преимущества помповой инсулинотерапии

- **Лучшая компенсация углеводного обмена**
(снижение HbA1c в среднем на **0,95%** по сравнению с интенсивной терапией на шприц-ручках).
- **Снижение частоты гипогликемий**
(ночных гипогликемий на 32%, тяжелых – на 37,5%)
- **Использование инсулиновых помп приводит к снижению: общей смертности на 29% и риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт) на 43%.**



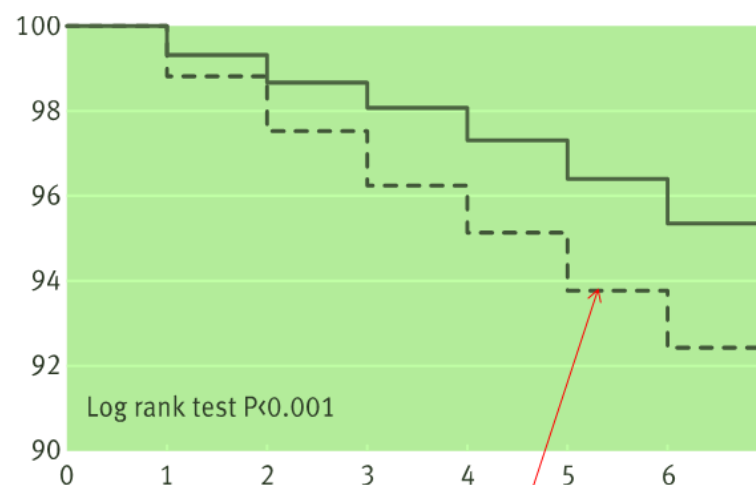
OPEN ACCESS



Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes:

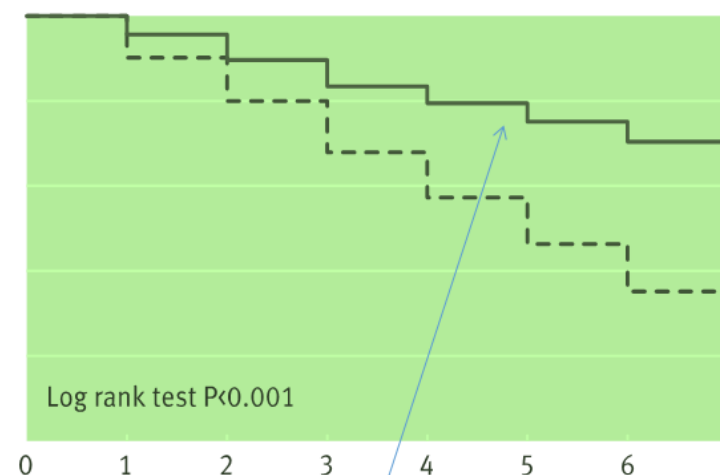
Фатальные и нефатальные СС-события

Выживаемость



ГОДЫ

множественные инъекции



помповая инсулиноterapia

¹Department of Endocrinology,
Aarhus University Hospital,
Aarhus Denmark

²Department of Public Health
and Caring Sciences/Family and
Preventive Medicine, Uppsala
University, Uppsala, Sweden

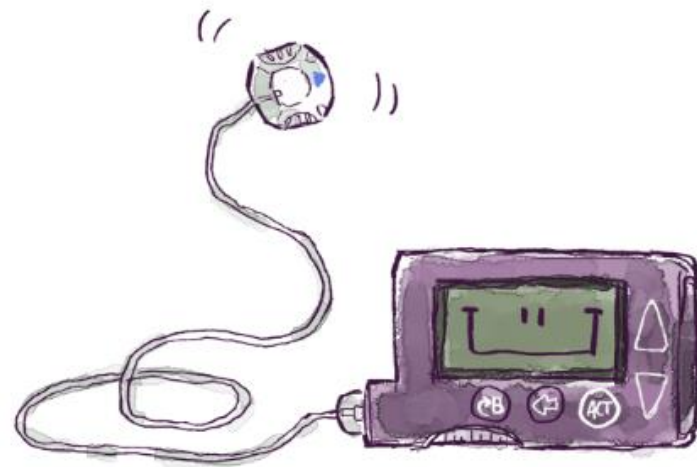
³Institute of Medicine,
Sahlgrenska University Hospital,
University of Gothenburg,
Gothenburg, Sweden

⁴National Diabetes Register,
Centre of Registers,
Gothenburg, Sweden

⁵Department of Public Health
and Caring Sciences/Geriatrics,
Uppsala University, Uppsala,
Sweden

Снижение общей смертности на 29% и риска фатальных СС- событий на 43 %

Что дальше?





Далеко ли до «закрытой петли»?

- Все еще необходимы:
 - Инсулины, действующие еще быстрее
 - Более точные CGM
 - Меньшее время задержки сенсора
- «Двойные» помпы с глюкагоном
- Алгоритмы контроля глюкозы, которые не ошибаются

Где мы сейчас?

Первое поколение

1

Отключение помпы при очень низких значениях глюкозы (когда пользователь не отвечает на сигнал низкой глюкозы)

2

Минимизатор гипогликемий: уменьшение или отключение подачи инсулина при прогнозируемой гипогликемии

3

Минимизатор гипо и гипергликемий: тоже что и №2, но с добавленной возможностью увеличить подачу инсулина при гликемии выше верхнего предела (например 11,1 ммоль/л)

4

Автоматизированный базальный/гибридная закрытая петля: «закрытая петля» с ручной установкой пищевого болюса

5

Полностью автоматизированная закрытая петля: подача инсулина на еду тоже в автоматическом режиме

6

Полностью автоматизированная мультигормональная закрытая петля



Что уже реализовано?

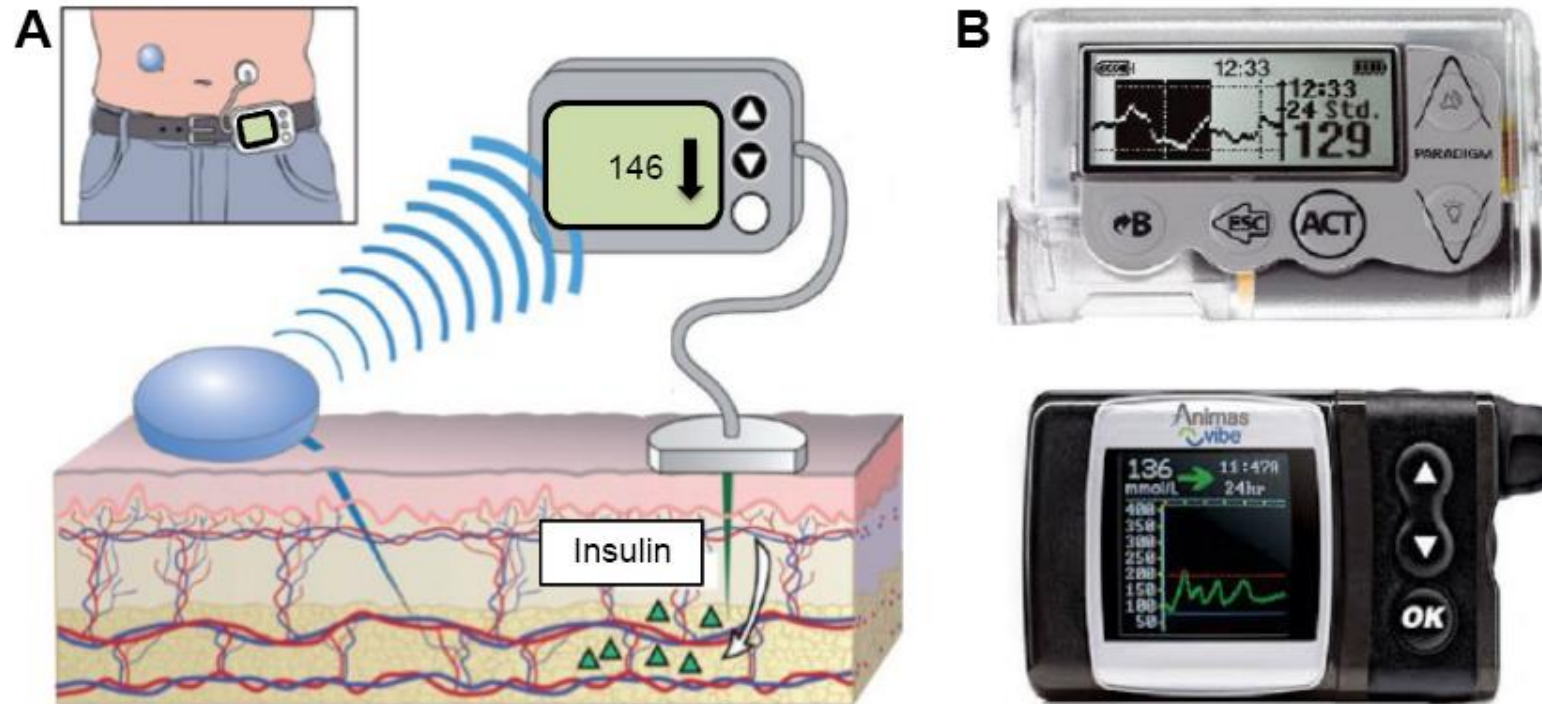


Figure 1 Sensor-augmented pump therapy.

Notes: (A) Real-time glucose sensor, sitting on the skin surface with its tip inserted in the tissue interstitial fluid, measures glucose levels. The glucose value is transmitted to the insulin pump by radio frequency. (B) Current available devices for sensor-augmented insulin pump therapy: Medtronic Paradigm VEO (Northridge, CA, USA) (top); Animas VIBE (West Chester, PA, USA) (bottom).

ORIGINAL ARTICLE

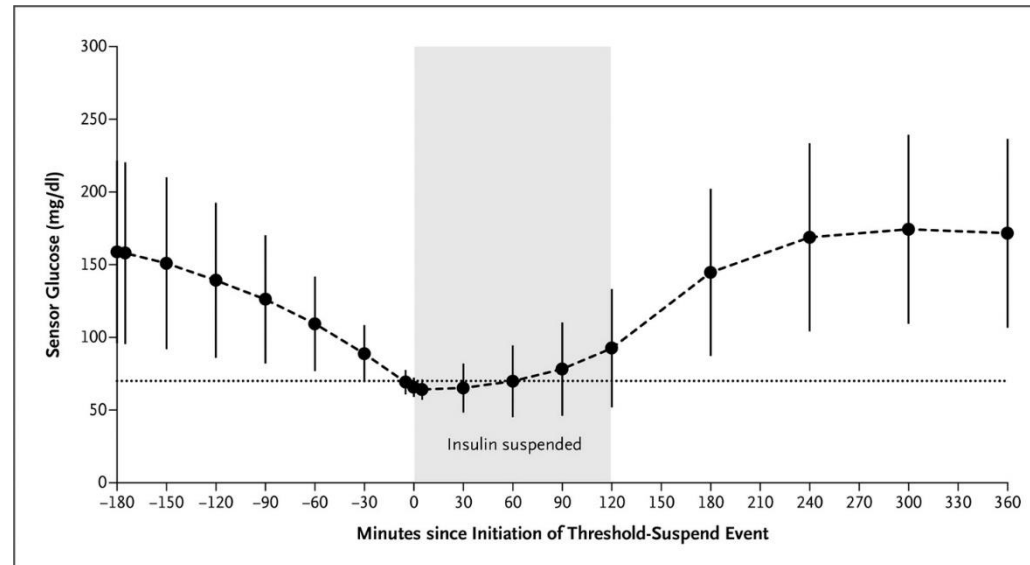
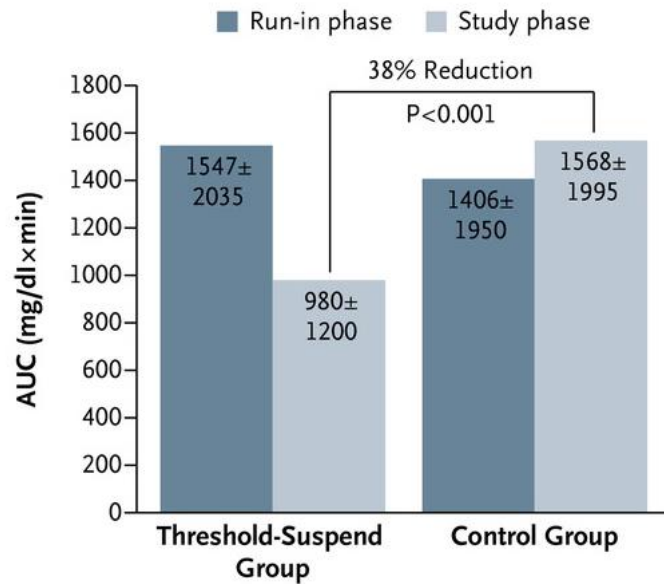
Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia

Richard M. Bergenstal, M.D., David C. Klonoff, M.D., Satish K. Garg, M.D., Bruce W. Bode, M.D., Melissa Meredith, M.D., Robert H. Slover, M.D., Andrew J. Ahmann, M.D., John B. Welsh, M.D., Ph.D., Scott W. Lee, M.D., and Francine R. Kaufman, M.D., for the ASPIRE In-Home Study Group*

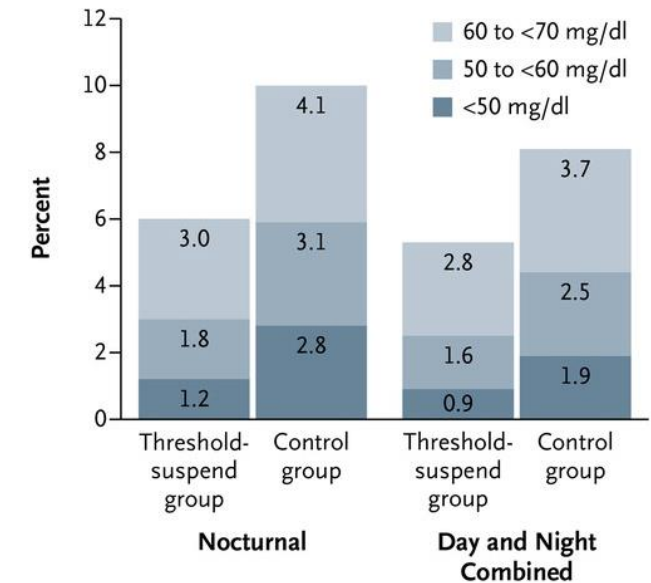
N Engl J Med 2013; 369:224-232 | July 18, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMoa1303576

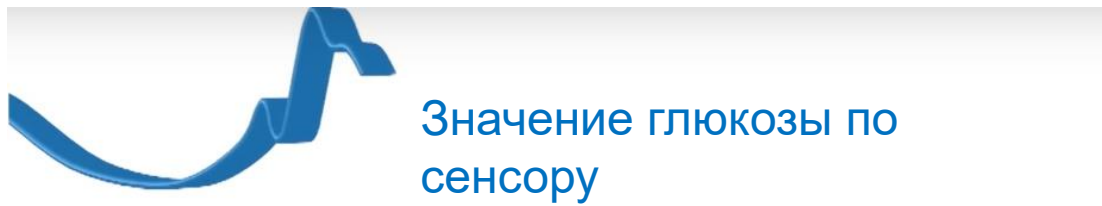


B Mean AUC for Nocturnal Hypoglycemic Events



C Sensor Glucose <70 mg/dl



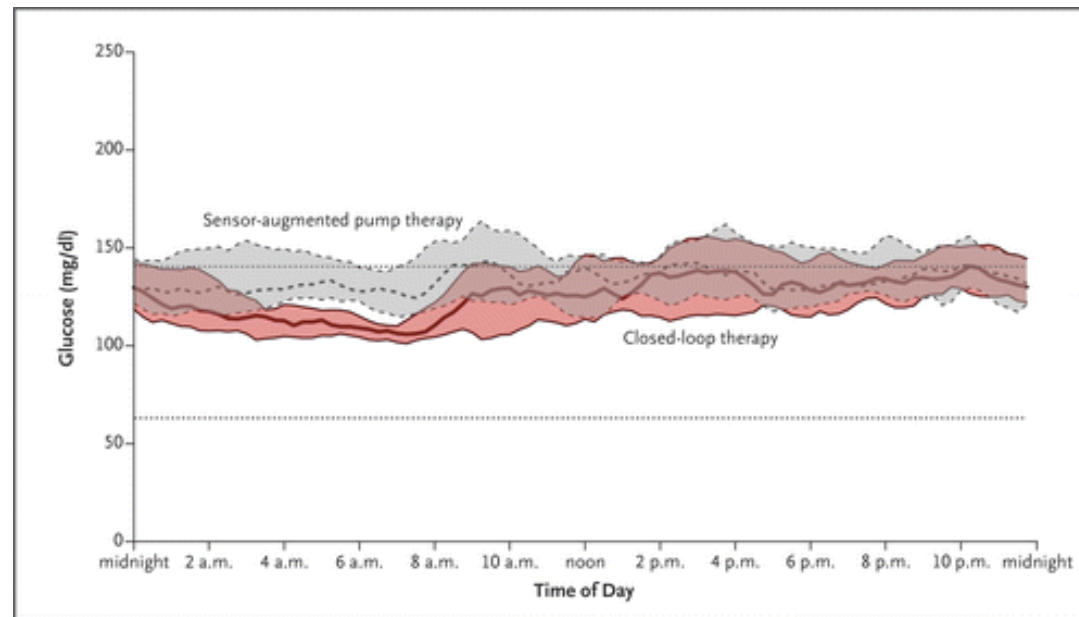


1. Предсказывает снижение

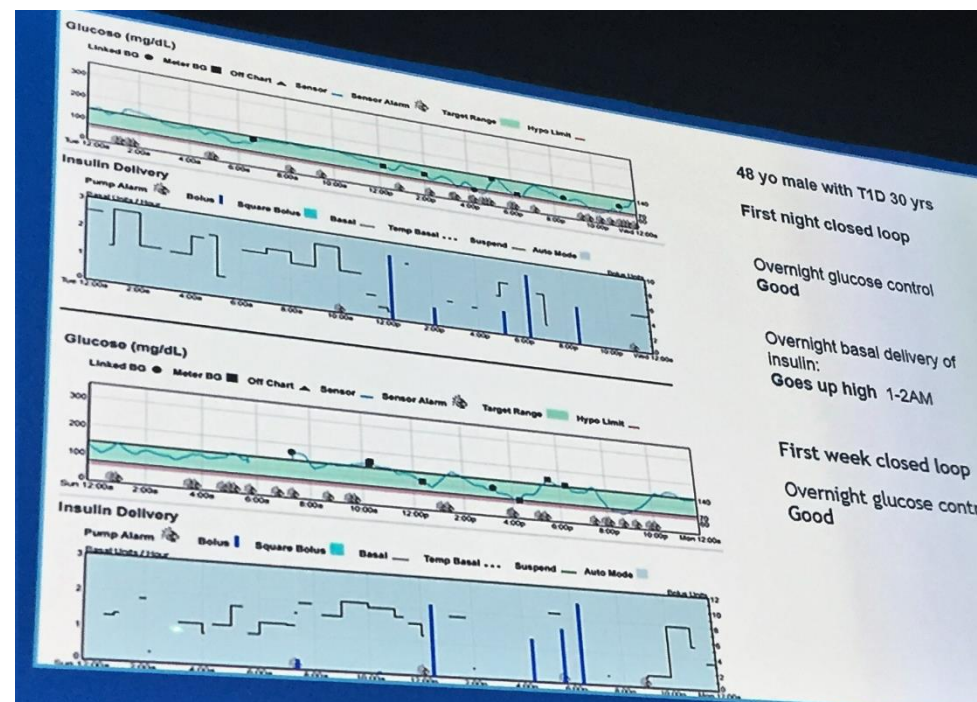


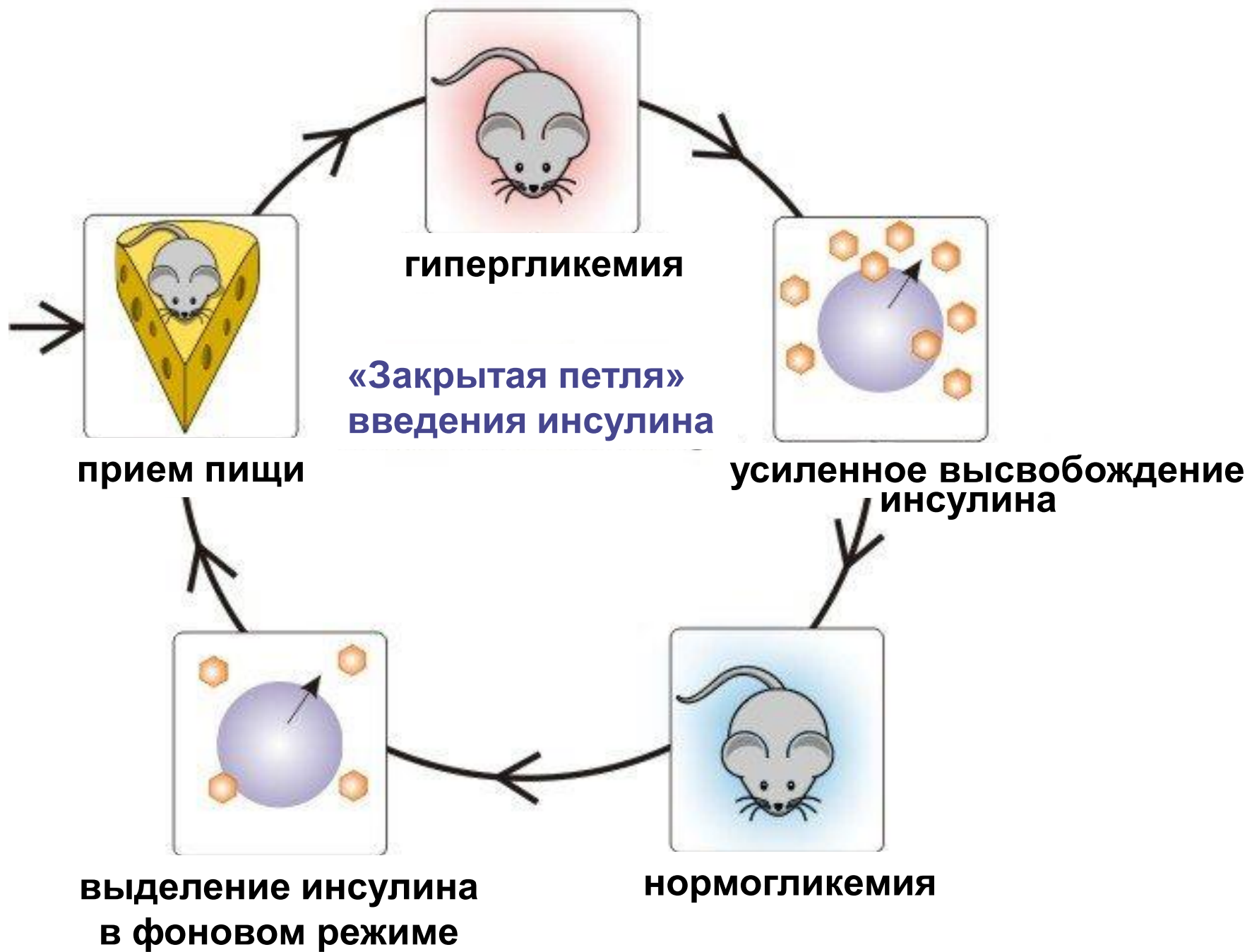


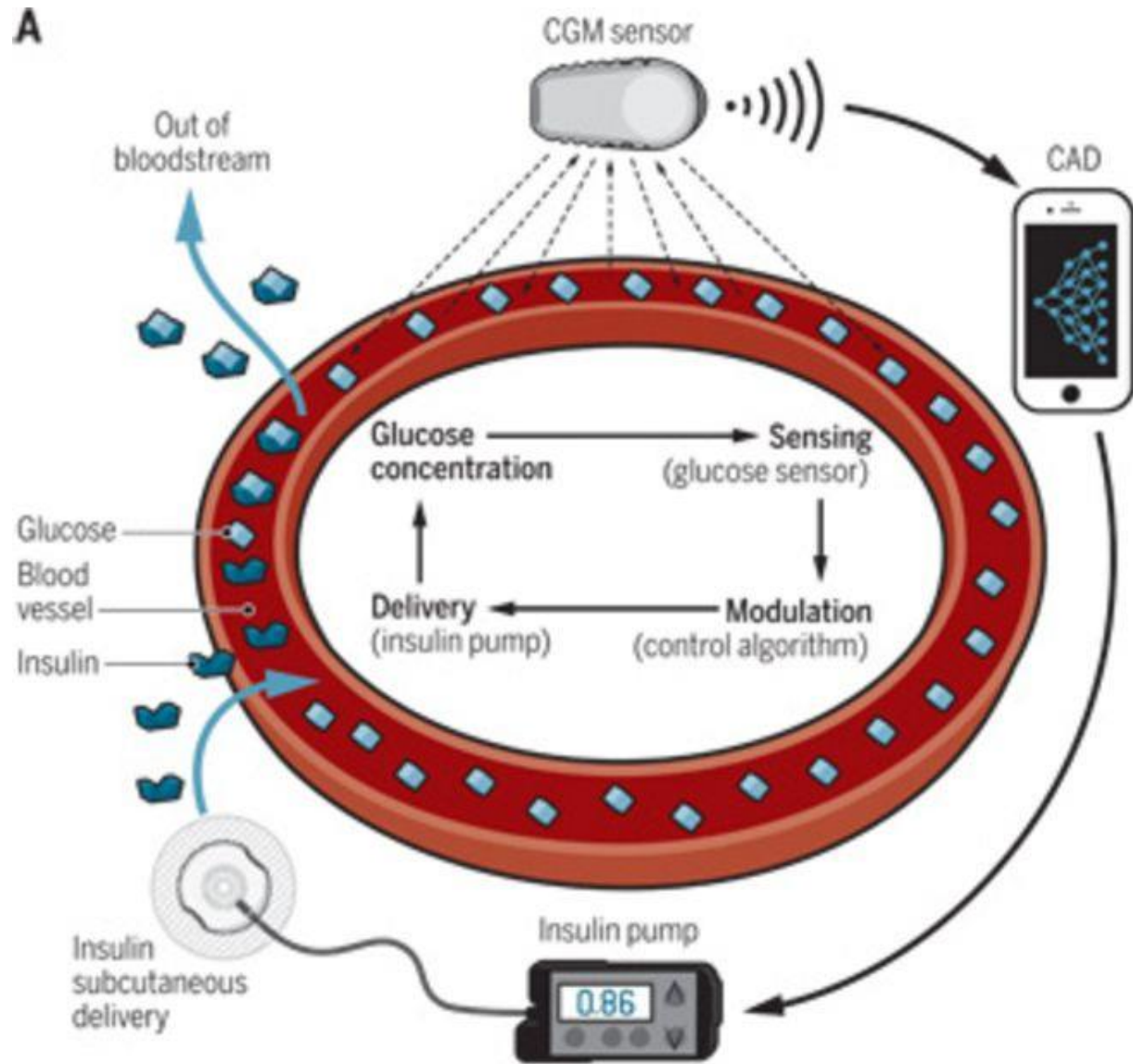
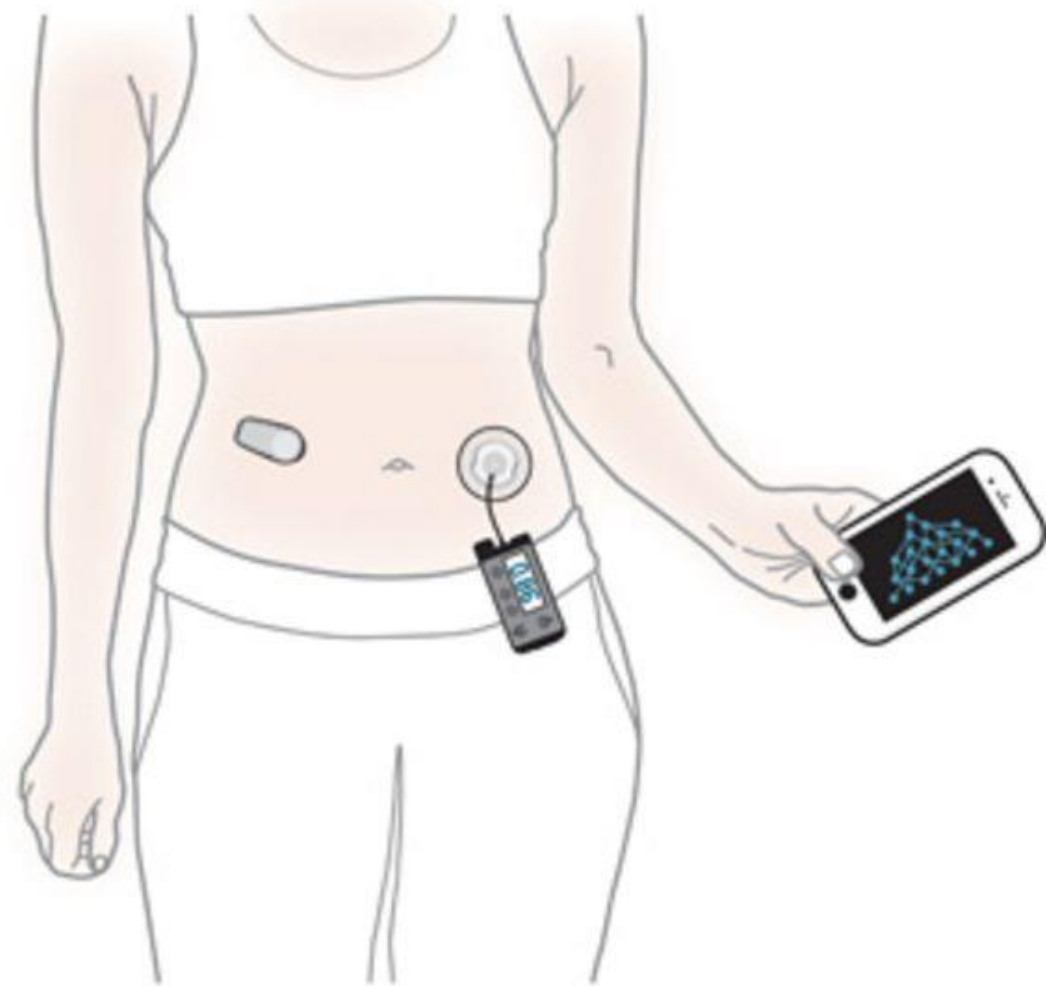
Medtronic MiniMed 670G

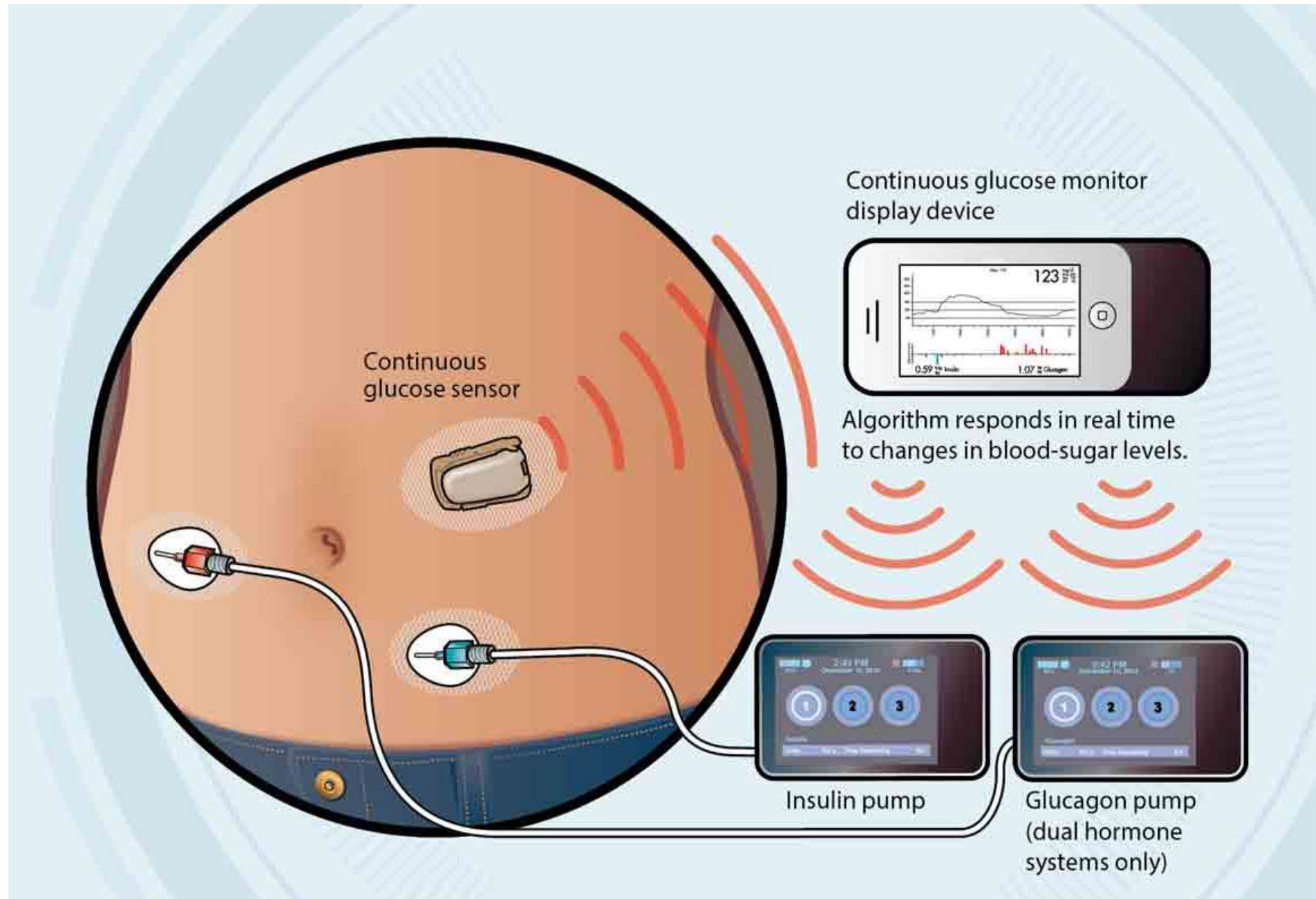


Medtrum A6 TouchCare





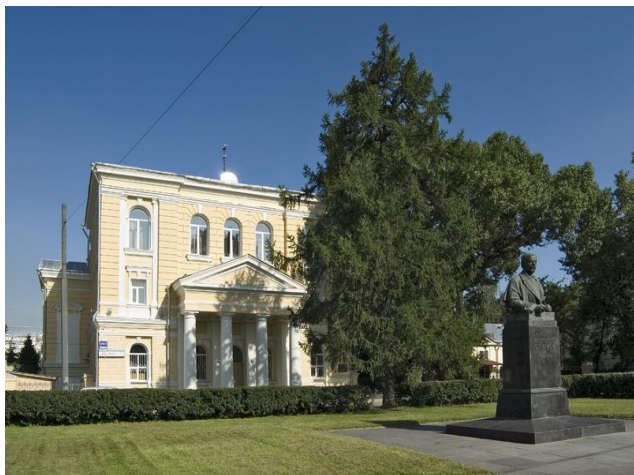
A**B**



Мультигормональная (бионическая) помпа



iLet, Beta Bionics



**Спасибо за
внимание!**

Клиника эндокринологии ПМГМУ им. И.М.Сеченова
Ул. Погодинская д.1, стр. 1



@endo1med



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Гестационный сахарный диабет

Берковская Марина Ароновна



Определение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) - это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям "манифестного" СД

Гипергликемия во время беременности

- 1 из 6 новорожденных во всем мире подвергается воздействию внутриутробной гипергликемии¹
- Из них >83% рождаются от матерей с ГСД¹
- Распространенность ГСД варьирует от 1 до 20%², в целом в мире составляя около 16,9%³

1 - IDF Diabetes Atlas, 8th Edition, 2017

2 - Клинические рекомендации (протокол лечения) "Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение", 2013 г.

3 – Farrar D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges, 2016

Физиологические изменения углеводного обмена во время беременности

I триместр:

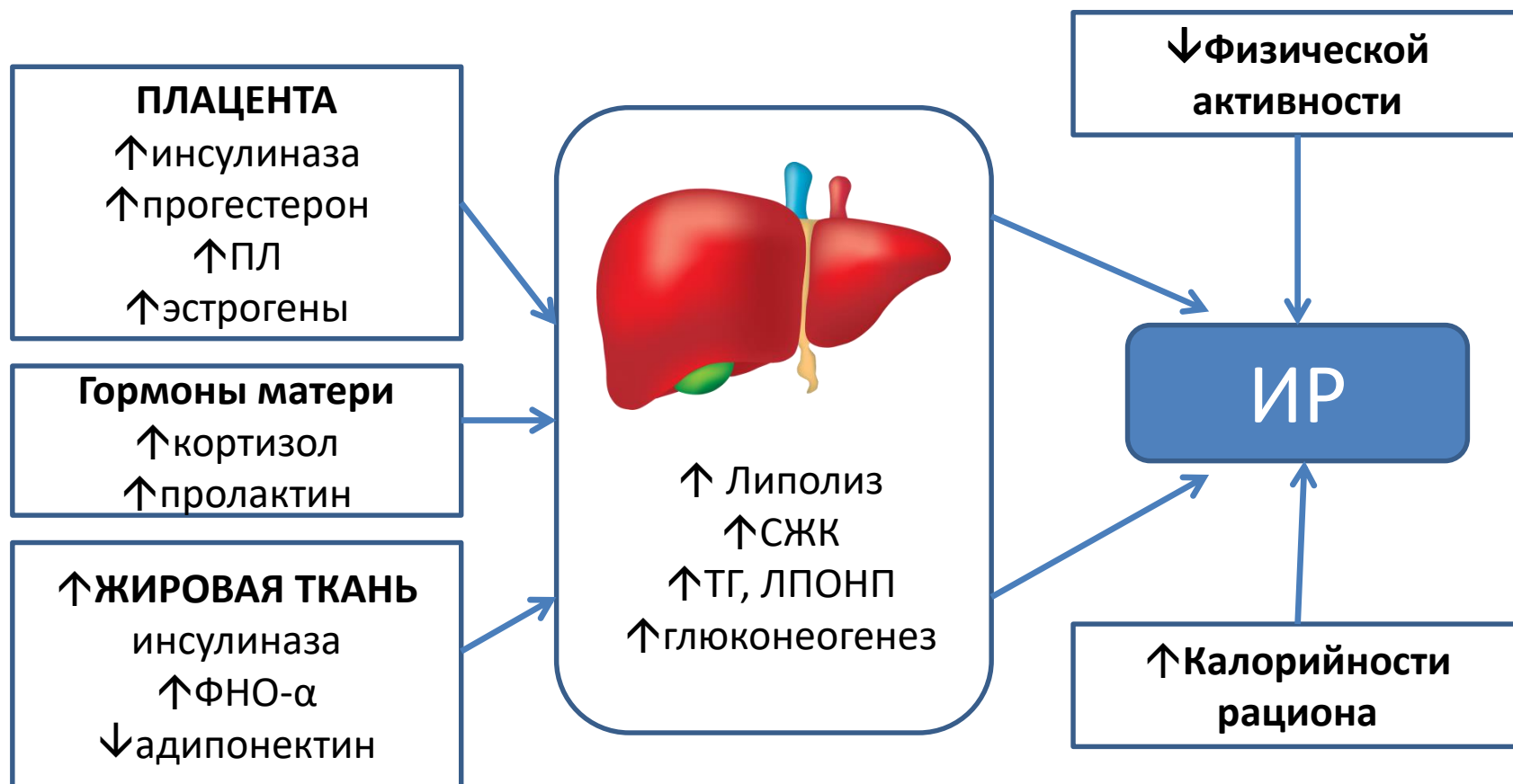
Снижение гликемии натощак на 0.5-1,0 ммоль/л

Причины: ↑ потребления глюкозы фетоплацентарным комплексом, ↑ клиренса глюкозы, ↓ глюконеогенеза печенью, ↓ катаболизма АК, ↑ переноса АК через плаценту

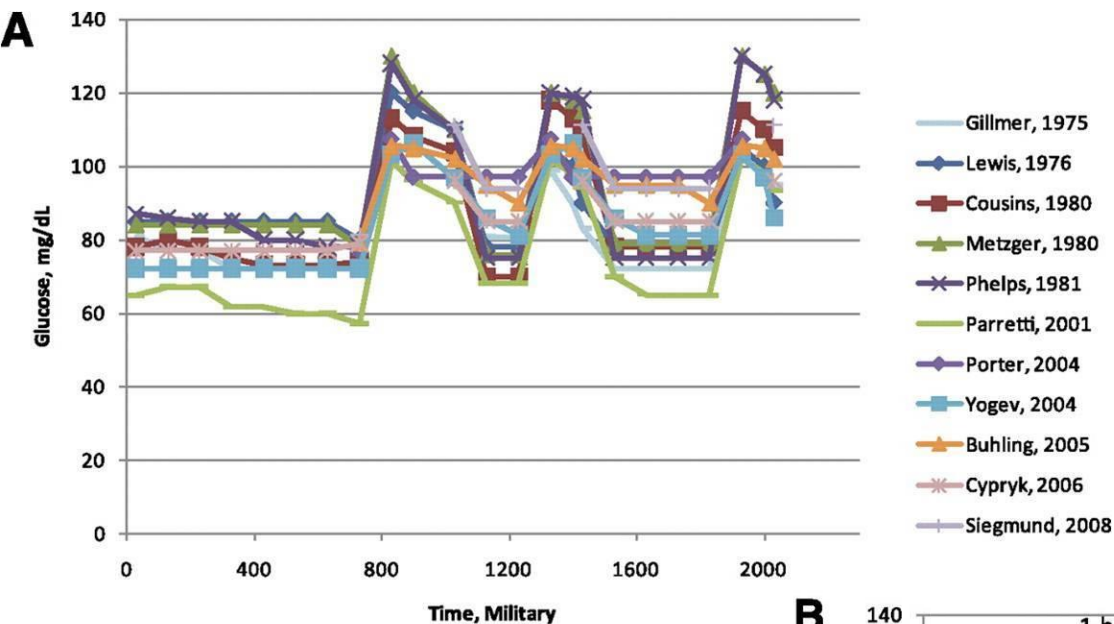
Физиологические изменения углеводного обмена во время беременности

II-III триместры:

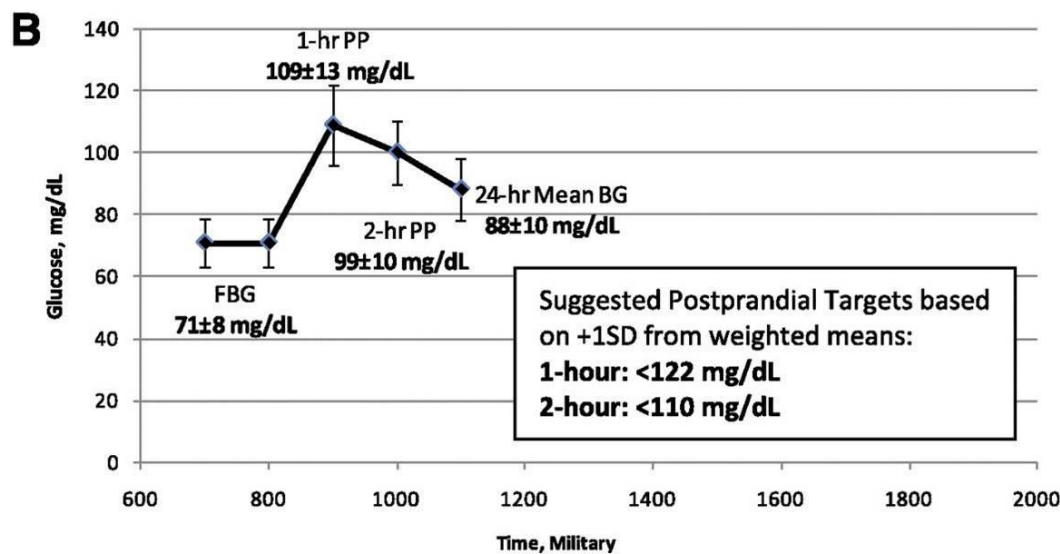
Физиологическая инсулинорезистентность и гиперинсулинемия



Гликемия у здоровых беременных в третьем триместре



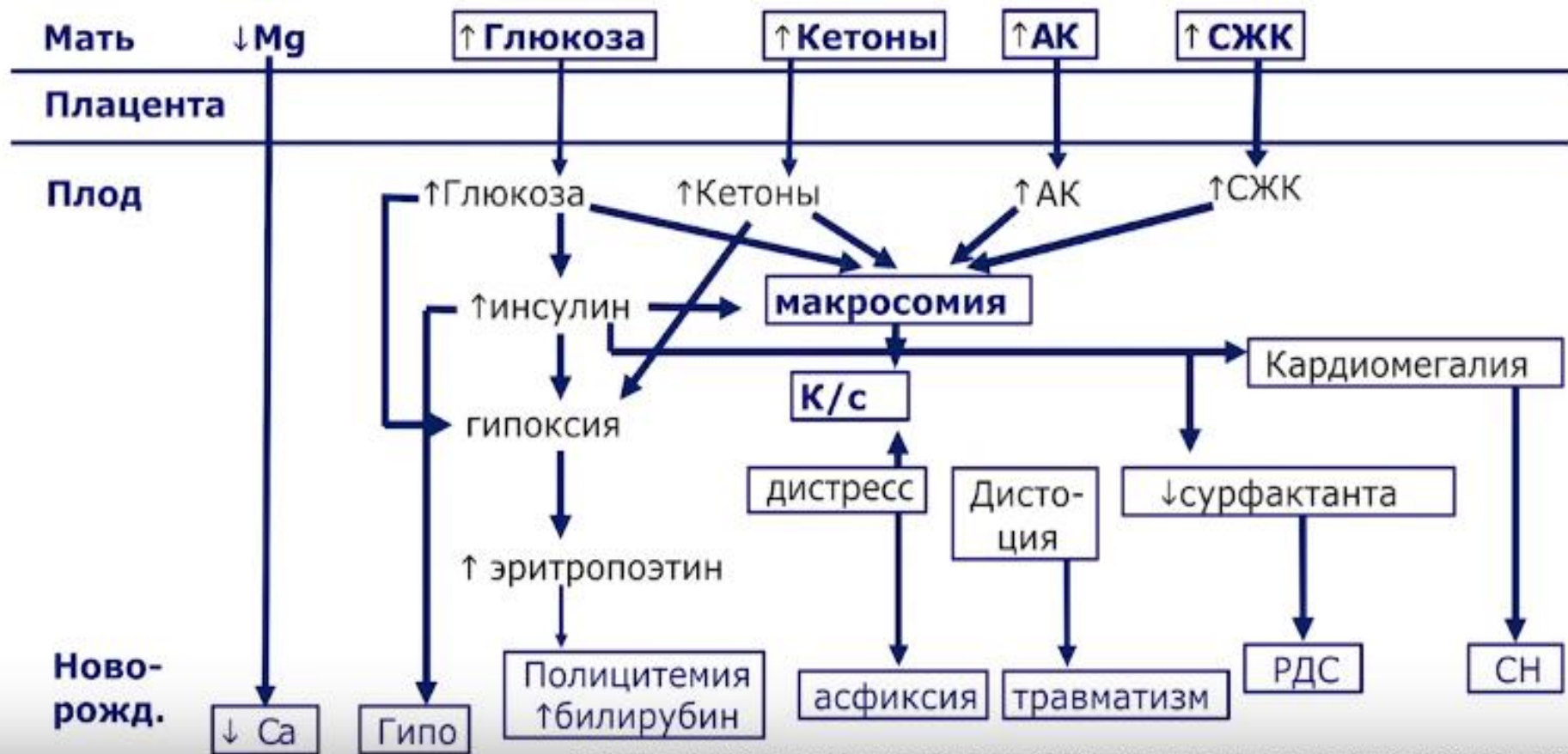
Натощак $3,4 \pm 0,43$ ммоль/л
 Через 1 час $5,9 \pm 0,7$ ммоль/л
 Через 2 часа $5,4 \pm 0,5$ ммоль/л



Факторы риска ГСД

- Избыточный вес/ожирение
- Малоподвижный образ жизни
- Возраст > 40 лет
- Наличие предшествующих нарушений углеводного обмена
- Наследственность по СД
- Этнические группы высокого риска по СД
- Предшествующие роды крупным плодом
- СПКЯ
- Гиперкалорийное питание (особенно углеводы с высоким ГИ и насыщенные жиры)
- Многоплодная беременность
- ВРТ

Схема развития диабетической фетопатии



Возможные последствия диабетической фетопатии у новорожденных

- Кардиомиопатия
- Респираторный дистресс-синдром
- Метаболические нарушения:
 - ✓ Гипогликемия
 - ✓ Гипокалиемия
 - ✓ Гипокальциемия
 - ✓ Гипербилирубинемия
 - ✓ Полицитемия, эритроцитоз
- Риск перинатальной смертности

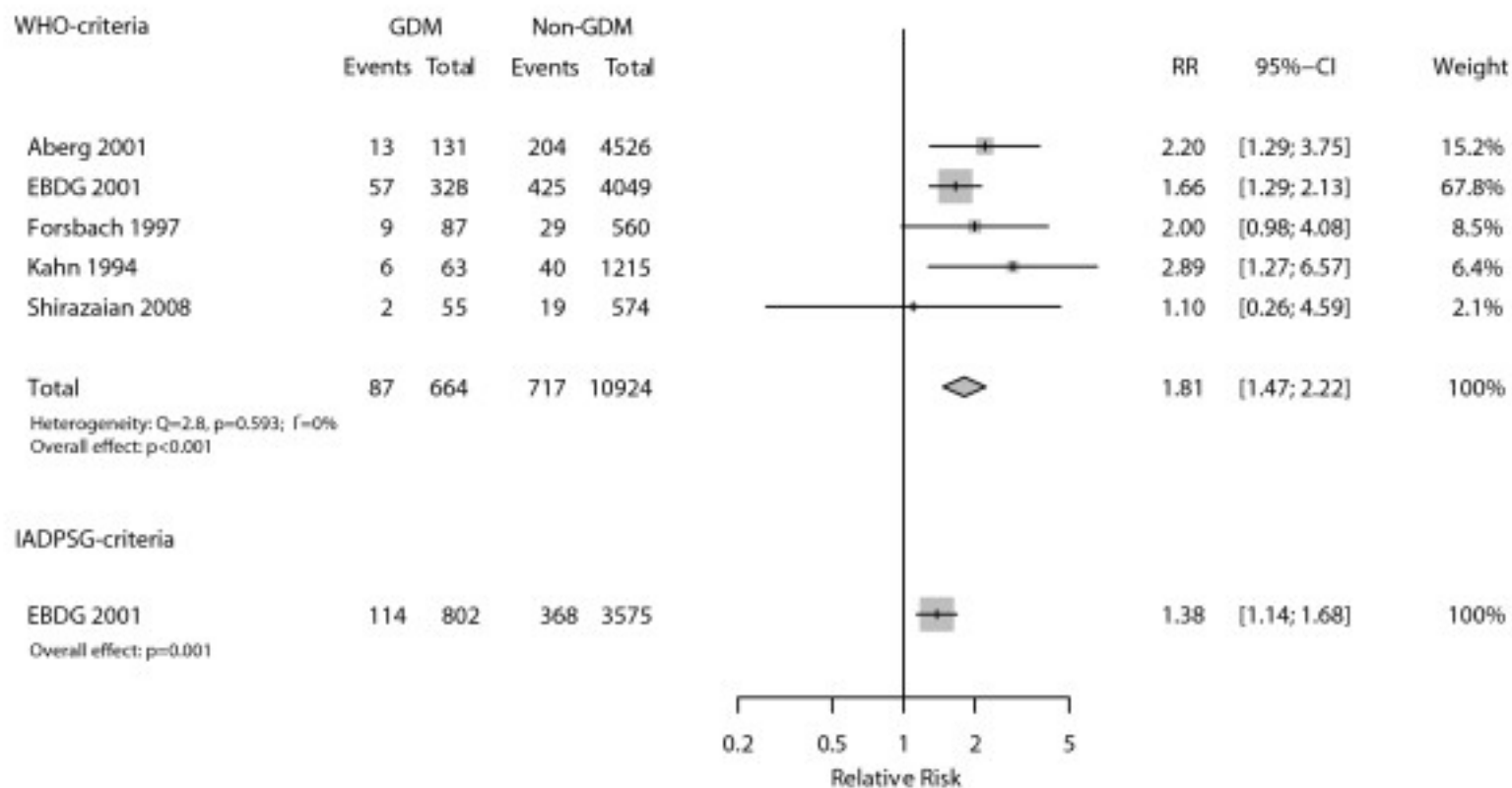


Возможные последствия ГСД для матери

- Преждевременные роды
- Артериальная гипертензия
- Гестоз, преэклампсия
- Кесарево сечение
- Дистоция плечиков
- Риск СД 2 в будущем

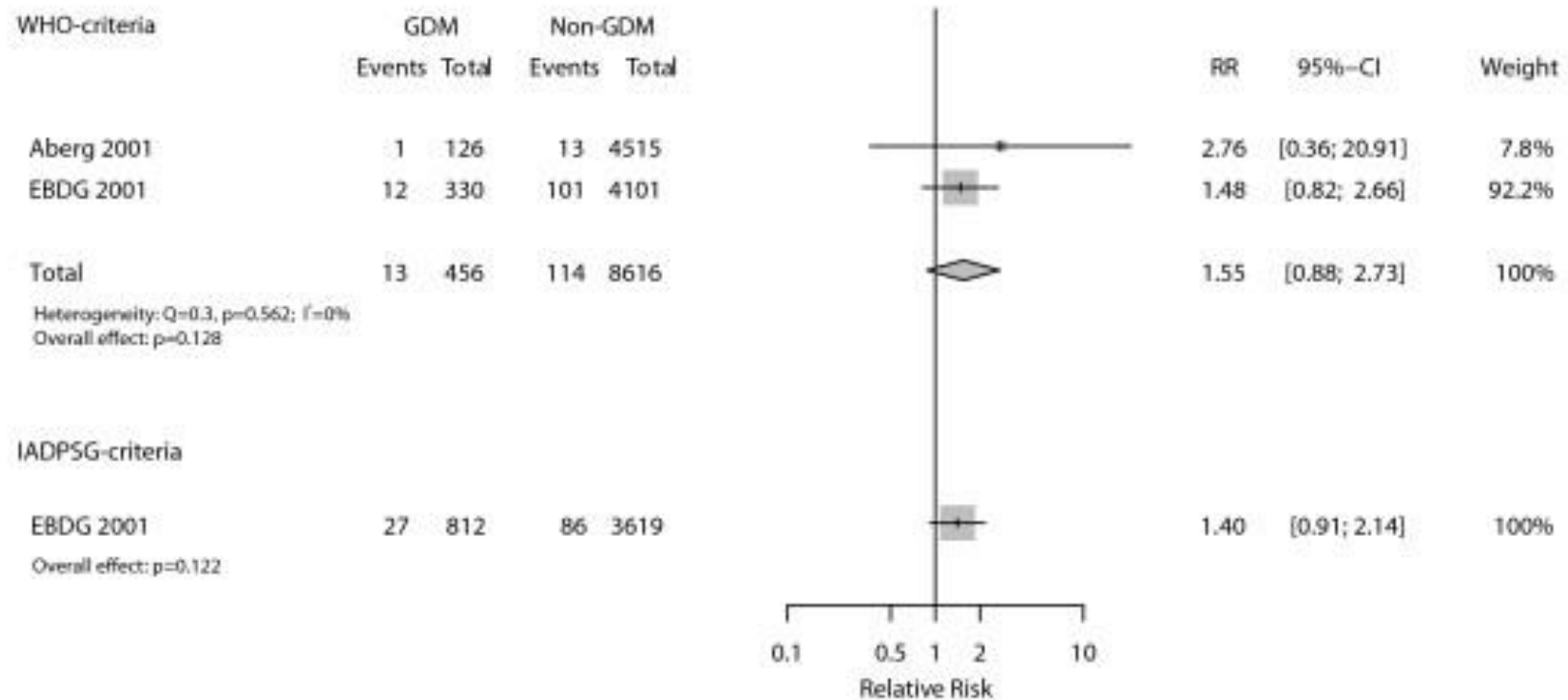


ГСД и макросомия



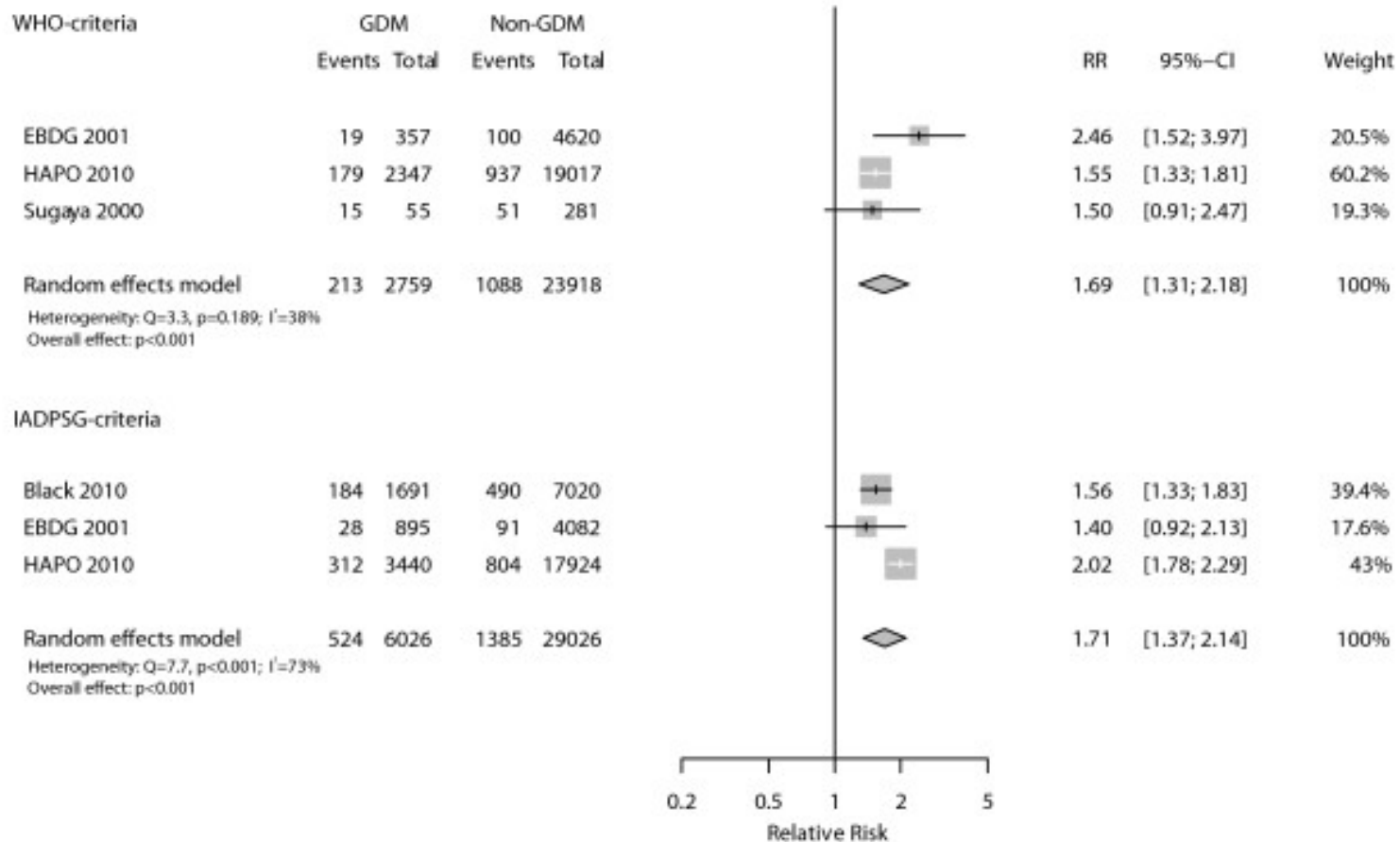
EM Wendland et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria/ BMC Pregnancy Childbirth. 2012

ГСД и перинатальная смертность



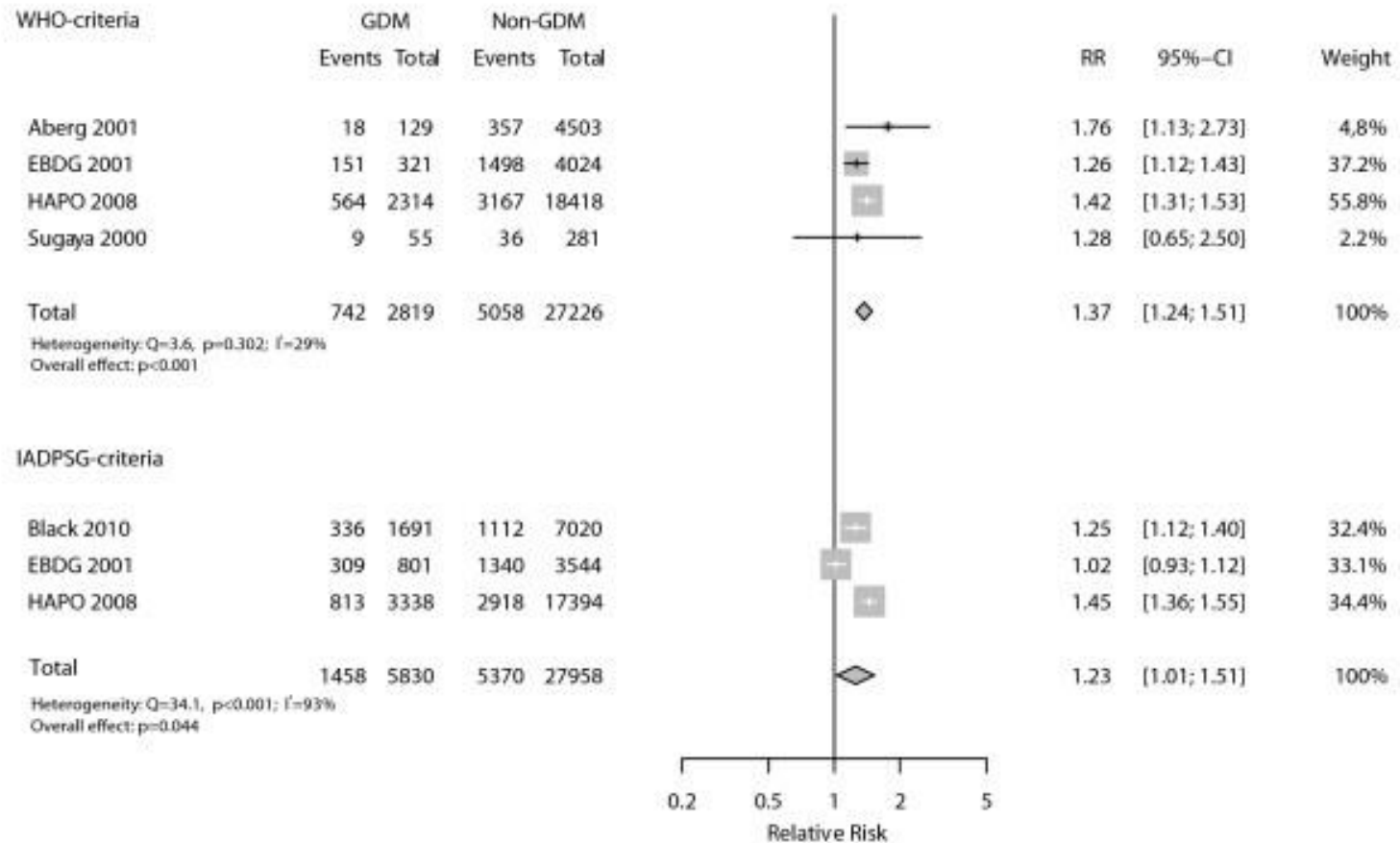
EM Wendland et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria/ BMC Pregnancy Childbirth. 2012

ГСД и преэклампсия



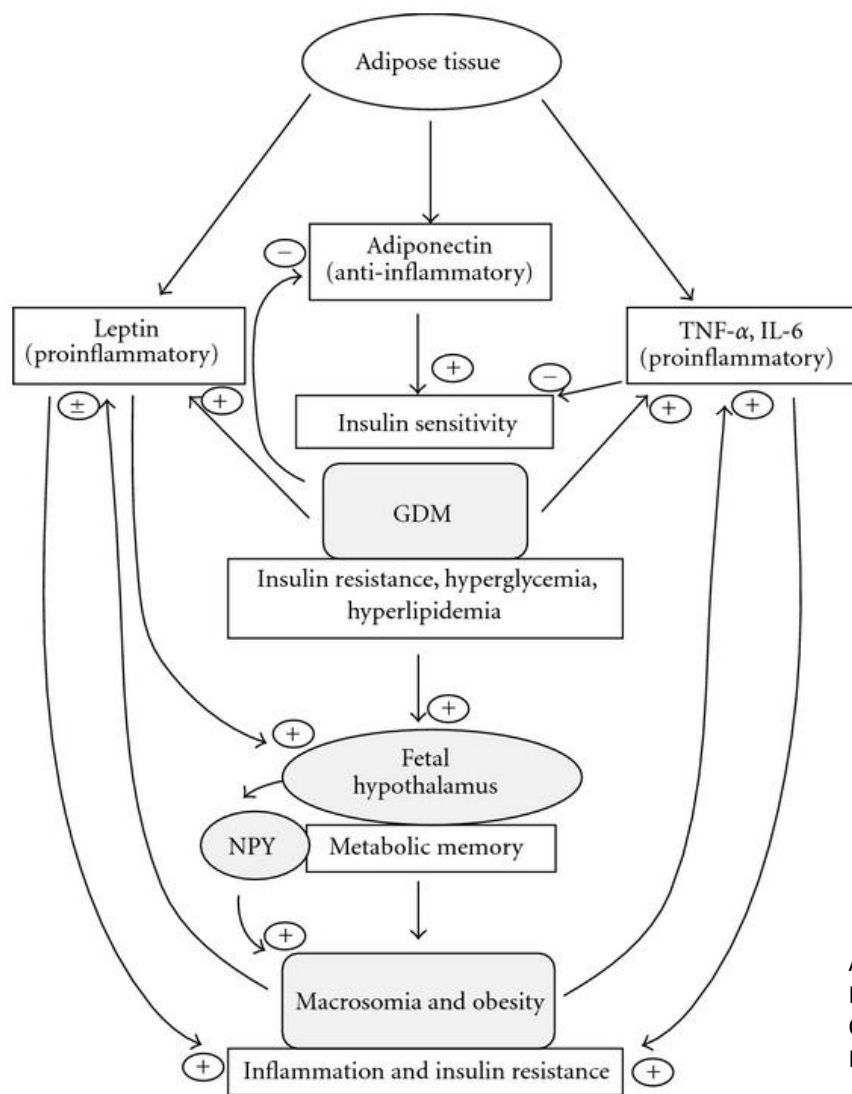
EM Wendland et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria/ BMC Pregnancy Childbirth. 2012

ГСД и КС



EM Wendland et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria/ BMC Pregnancy Childbirth. 2012

Чем грозит ГСД потомству?



Akadiri Yessoufou. Maternal Diabetes in Pregnancy: Early and Long-Term Outcomes on the Offspring and the Concept of "Metabolic Memory". Exp Diabetes Res. 2011

Отдаленные последствия внутриутробной гипергликемии

- Избыточная масса тела, ожирение (начиная с детского и подросткового возраста)
- Метаболический синдром
- СПКЯ
- Сахарный диабет 2 типа



Диагностика ГСД: I фаза

При первом обращении (до 24 недель гестации) возможно проведение:

1. Глюкоза венозной плазмы натощак
2. Гликированный гемоглобин HbA1c (стандарт DCCT)
3. Глюкоза в случайной точке

Диагностика ГСД: I фаза

ГСД: Глюкоза натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л
ОДНОКРАТНО

Правила:

- 8-12 часов голодания
- Прогрессирующая беременность (сердцебиение+)
- Отсутствие острых заболеваний (ОРВИ и т.п.)
- Отсутствие тяжелого токсикоза (рвота)
- Не принимать накануне ЛВ, влияющие на углеводный обмен (ГКС)

Манифестный СД, впервые выявленный во время беременности

Глюкоза венозной плазмы натощак	≥ 7 ммоль/л
HbA1c	$\geq 6,5\%$
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	≥ 11 ммоль/л

Беременные ведутся как пациентки с предгестационным диабетом

Диагностика ГСД: II фаза

ПГТТ на 24-28 неделе беременности (до 32 недели)

Правила:

- Голодание 10-12 (но не более 14) часов.
- Обычное питание, содержащие не менее 150 г углеводов в течение не менее 3 дней до исследования
- Последний вечерний прием пищи перед анализом должен содержать 30-50 г углеводов.
- Только венозная плазма!
- Кровь берется 3 раза: исходно, через 1 и через 2 часа после медленного приема (5 мин) раствора 75 г безводной глюкозы (82,5 г моногидрата глюкозы), растворенных в 250 — 300 мл воды.
- По возможности, немедленное определение глюкозы (при повышении пороговых значений тест дальше не проводится)
- Во время ПГТТ нельзя ходить, есть, пить, курить

ПГТТ не проводится:

- Токсикоз беременных (рвота)
- Острый воспалительный процесс
- Кратковременный прием лекарств, повышающих уровень глюкозы (глюкокортикоиды)
- Вынужденный постельный режим (угроза преждевременных родов)
- Обострение хронического панкреатита
- Демпинг-синдром или резекция желудка в анамнезе (ложноотрицательные результаты ПГТТ, предпочтительно ведение как ГСД)

Диагностика ГСД: критерии диагноза по ПГТТ

Глюкоза венозной плазмы натощак	$\geq 5,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л
Через 60 мин	$\geq 10,0$ ммоль/л
Через 120 мин	$\geq 8,5$ ммоль/л

Для установления ГСД достаточно одного значения глюкозы, превышающего пороговое

ГЛЮКОЗУРИЯ – ПОВОД ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ГСД!!!

**Информативен ли
HbA1c для
диагностики ГСД?**



Ведение пациенток с ГСД

- Контроль прибавки массы тела
- Контроль гликемии и кетонурии
- Контроль УЗИ плода (признаки фетопатии)
- Диетотерапия
- Физическая активность
- Инсулинотерапия по показаниям
- Наблюдение эндокринолога
- Родоразрешение в специализированном родильном доме

Рекомендации по прибавке веса при беременности

ИМТ до беременности	Общая прибавка за беременность, кг	Средняя прибавка в неделю во II и III триместрах, кг/нед
< 18,5	12,5-18	0,51 (0,44-0,58)
18,5-24,9	11,5-16	0,42 (0,35-0,5)
25-29,9	7-11,5	0,28 (0,23-0,33)
≥30	5-9	0,22 (0,17-0,27)

Диетотерапия при ГСД -

ОСНОВА терапии ГСД

1. Ограничение калорийности рациона

Нормальная МТ: 30 ккал/кг/сут

Избыточная МТ: 24-25 ккал/кг/сут

Ожирение: 12 ккал/кг/сут ИЛИ 1800 ккал/сут



Диетотерапия при ГСД

2. БЖУ = 1:1:2

б – 20-30%

ж – 20-30%

у – 40-50%



Рекомендации по макронутриентам для беременных

Нутриент	Суточная потребность (US Institute of Medicine, 2005)	Суточная потребность (Методические рек-и ФГНБУ ФИЦ Питания, Биотехнологии и безопасности пищи)
Ккал	I тр. без изменений* II тр. +340 ккал/сут III тр. +452ккал/сут Ожирение 1800 ккал/сут	2773 ккал
Углеводы	175 г	352 г
Белки	60-70 г	112 г
Жиры	Не > 30% суточной калорийности	97 г
Пищевые волокна	28 г	
Омега-3 ПНЖК	1-1,4 г	

*По формуле ВОЗ для женщин:

- от 18 до 30 лет $(0,062 \times \text{вес в кг} + 2,036) \times 240 \times \text{КФА}$;
- от 31 до 60 лет $(0,034 \times \text{вес в кг} + 3,538) \times 240 \times \text{КФА}$;

Диетотерапия при ГСД

ОСНОВА терапии ГСД

3. УГЛЕВОДЫ:

- Исключение легкоусвояемых углеводов
- Достаточное и регулярное употребление сложных углеводов с низким и средним гликемическим индексом, богатых **пищевыми волокнами** (контроль кетонурии!)
- Контроль гликемической нагрузки

Диетотерапия при ГСД

- Трудноусваиваемые (сложные) углеводы: 40-50% рациона по ккал
- Пищевые волокна не менее 20-30 г/сут



Оптимальное распределение углеводов в течение дня

- Завтрак 10-20%
- Перекус 10%
- Обед 30%
- Перекус 10%
- Ужин 30%
- Перекус 10%

Контроль гликемической нагрузки (ГН)

ГИ x Углеводы(г)

100

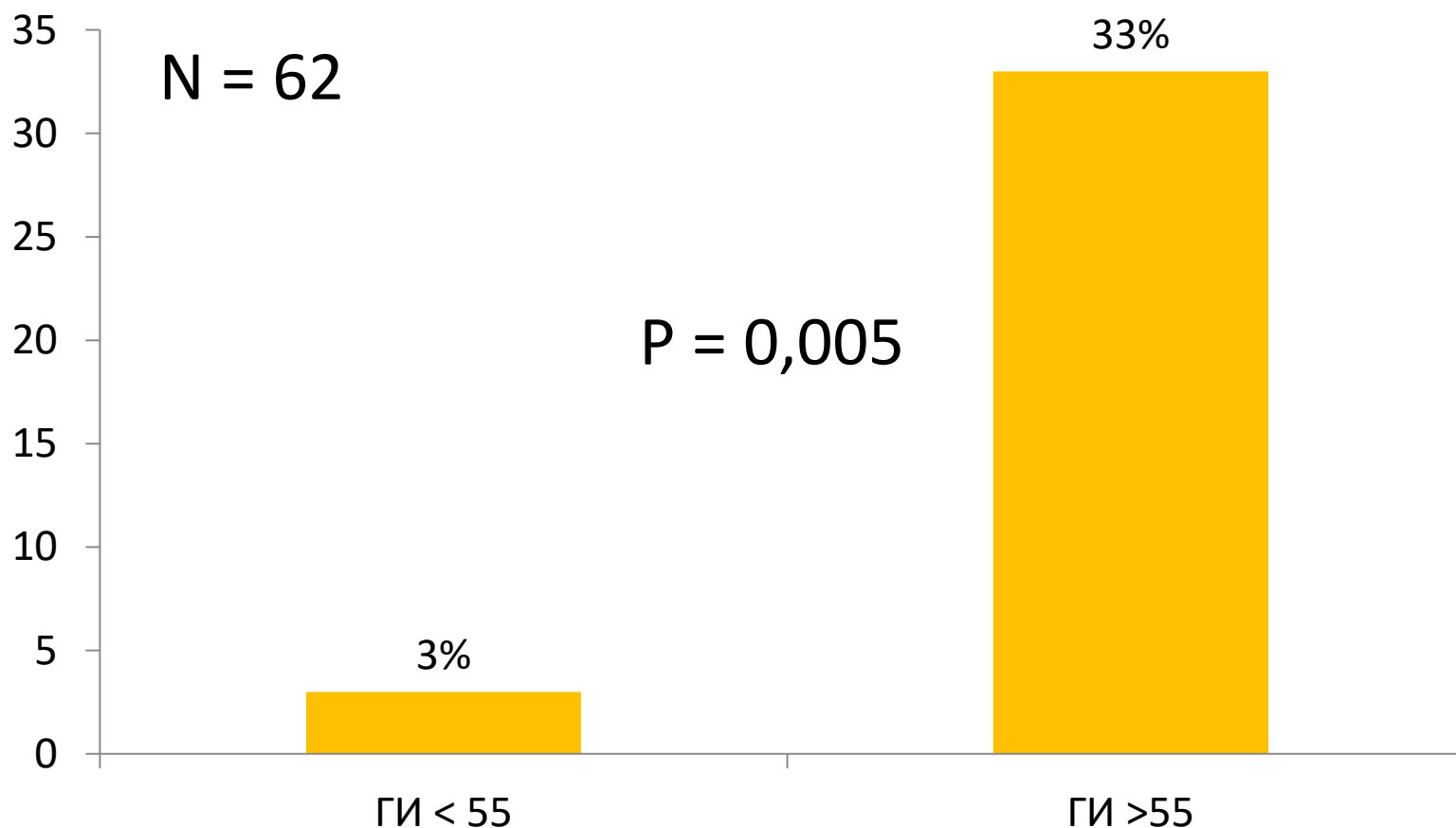
≤ 10 – низкая ГН

10-20 – средняя ГН

≥ 20 – высокая ГН

Продукт	ГИ	Масса (г)	Углеводы (г)	ГН
Мороженое	47	50	9	4
Макароны	47	180	48	23
Греча	60	200	44	26

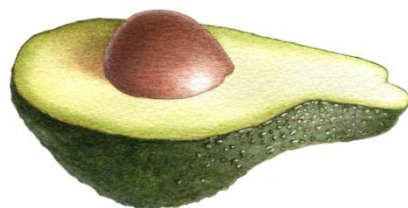
Диета с низким ГИ снижает вероятность рождения крупного плода у здоровых женщин



Пищевые волокна в продуктах



3 г



9 г



на 30 г орехов



16 г



5 г



5 г



8 г



5 г

Пищевые волокна в продуктах

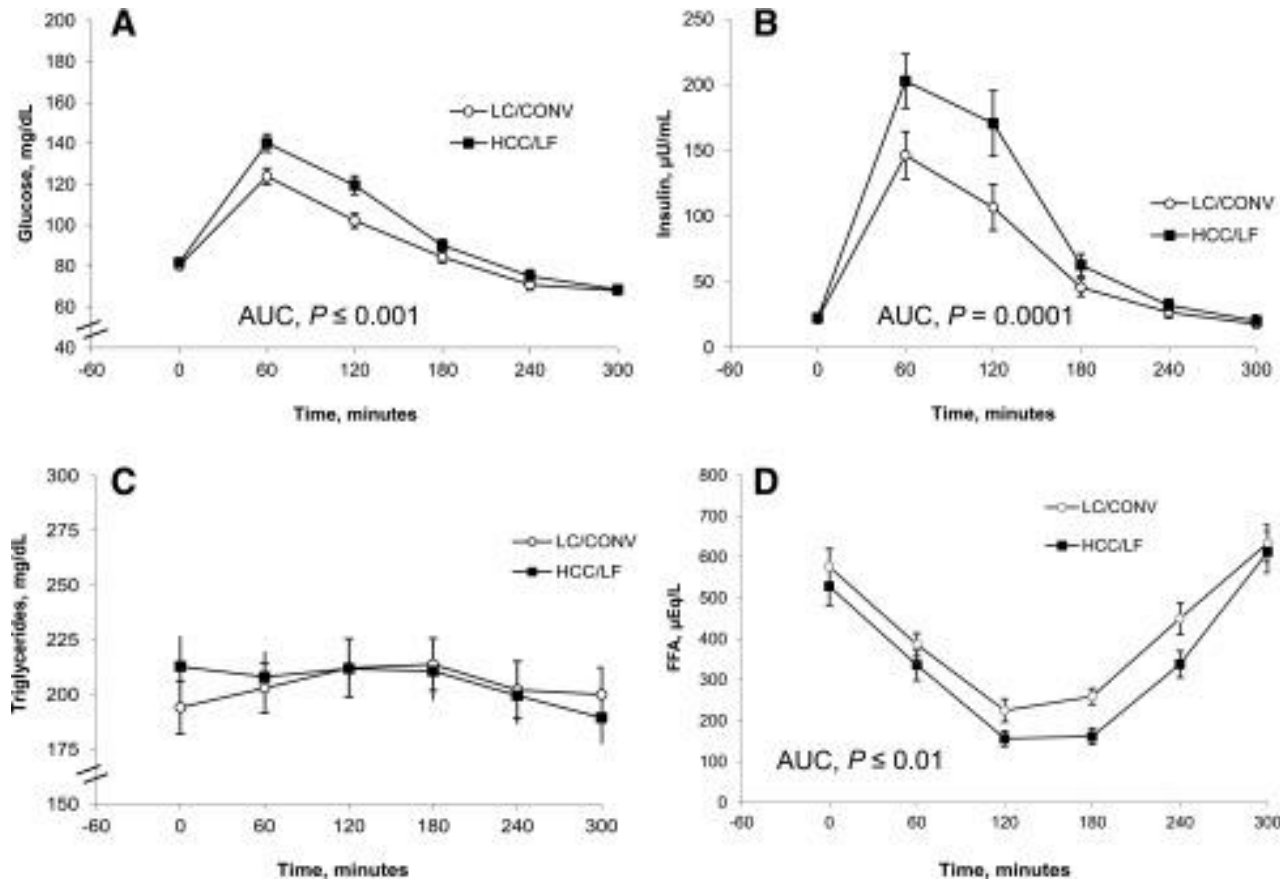
Вид пищи	Общее количество волокон (г/100 г пищи)	Целлюлоза (%)	Лигнин (%)
Латук, капуста, лук	1.5-2.8	24-69	Следы
Морковь, турнепс, картофель	2.2-3.7	29-40	Следы
Бобовые (горох, бобы)	3.4-7.8	19-38	2-6
Фрукты (яблоки, апельсины, помидоры)	1.5-2.0	14-33	1-21
Хлеб белый	2.7	26	Следы
Хлеб черный	5.1	26	3
Мука	8.5	15	14
Отруби	24-27	18-22	11
Пшеница	12	21	7
Овсяная мука	7.3	5-12	1

Ограничение жиров

- % жиров 20-30% по ккал
- Насыщенные жиры <10%



Ограничение жиров при ГСД снижает СЖК, что способствует уменьшению ИР в печени



Teri L. Hernandez et al. A Higher-Complex Carbohydrate Diet in Gestational Diabetes Mellitus Achieves Glucose Targets and Lowers Postprandial Lipids: A Randomized Crossover Study. Diabetes Care. 2014

LC / CONV: 40% углеводов / 45% жиров / 15% белков – СЖК < на 19% ($p < 0,01\%$)

HCC / LF: 60% углеводов / 25% жиров / 15% белков, обогащенных сложными углеводами - постпрандиальная гликемия > на 6% ($p > 0,05$)

Ограничение жиров при ГСД снижает СЖК, что способствует уменьшению ИР в печени

- Снижение СЖК и ЛПНП
- Повышение чувствительности к инсулину
- Замедление набора массы тела
- Снижение частоты назначения инсулинотерапии

LC / CONV: 40% углеводов / 45% жиров / 15% белков

HCC / LF: 60% углеводов / 25% жиров / 15% белков, обогащенных сложными углеводами

Физические нагрузки

- РЕГУЛЯРНЫЕ аэробные нагрузки умеренной интенсивности ≥ 150 мин/нед ($\geq 3-5$ р/нед), 30-60 мин в день!
- Ходьба, йога и аэробика для беременных, скандинавская ходьба, плавание
- Если бегала до беременности, может продолжить бег до 3-го триместра
- Контроль ЧСС: 50-70% от ЧСС_{max} (ЧСС_{max} = 220-возраст)



Преодоление инсулинорезистентности при беременности

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

- Контроль набора веса
- ↓ Риска ГСД
- Компенсация ГСД и СД 2

СОН

↓ На 1 час - ↑ ГК на 0,1-0,3 ммоль/л

↑ с 5 до 8 ч/сут - ↓ ГК на 0,3-1,0 ммоль/л

Противопоказания к физической активности

- Сердечная недостаточность
- Легочная гипертензия
- ХБП ≥ 3 стадии (СКФ < 44 мл/мин/1,73 м²)
- Истмико-цервикальная недостаточность
- Риск преждевременных родов
- Предлежание плаценты
- АД $> 150/100$ мм рт. ст.
- Преэклампсия

Цели лечения ГСД (РАЭ)

- **Гликемия (ммоль/л):**
 - ✓ натощак/перед едой/на ночь/ночь < 5,1
 - ✓ через 1 час после еды < 7,0
- **Отсутствие кетонурии**

САМОКОНТРОЛЬ

Гликемия:

- ✓ На диетотерапии – не менее 4 р/д (натощак и через час после еды)
- ✓ На ИТ: не менее 7 р/д (натощак/перед едой/на ночь/через час после еды)

Кетонурия: 1 раз в 2 нед

Цели лечения ГСД (ADA, 2020)

- Уровень глюкозы натощак <95 мг / дл
(5,3 ммоль / л)
- Через час после еды глюкоза <140 мг / дл
(7,8 ммоль / л)
- Через 2 часа после еды глюкоза <120 мг / дл
(6,7 ммоль / л)

70–85% женщин с диагнозом ГСД
достигают целей лечения только с
помощью модификации образа жизни

Показания к назначению инсулинотерапии при ГСД

- Невозможность достижения целевых показателей гликемии (2 и > нецелевых значений гликемии при соблюдении рекомендаций по диетотерапии) в течение 1–2 недель самоконтроля.
- Стойкая кетонурия на фоне ограничения углеводов
- Эхо-признаки фетопатии

Алгоритм инсулинотерапии (1)

Гипергликемия натощак $>5,1$ ммоль/л

БАЗАЛЬНЫЙ инсулин (НПХ, Гларгин, детемир)
однократно в 22-23:00

Стартовые дозы:

Без ожирения – до 20 недель гестации – $0,1$ МЕ/кг,
после 20 недель – $0,165$ МЕ/кг

С ожирением – до 20 недель гестации – $0,165$ МЕ/кг,
после 20 недель – $0,2-0,25$ МЕ/кг

Алгоритм инсулинотерапии (2)

Титрация базального инсулина:

- При гипергликемии натощак $>5,1$ ммоль/л - ↑ дозы на 2-4 МЕ каждые 2 дня на 3-й
- Если гликемия в 3:00 $>5,5$, но $<7,0$ ммоль/л – на 2 МЕ, если $>7,0$ ммоль/л – на 4 МЕ (в стационаре)
- При гликемии перед обедом или перед ужином $>5,0$ ммоль/л (>3 часов без еды) – добавить утреннюю инъекцию базального инсулина
- При дозе базального инсулина > 40 ЕД/сут - рассмотреть двукратный режим введения (30% дозы утром и 70% на ночь, если продолжительность действия препарата <20 часов).
- При гипогликемии:
 - ✓ Купировать
 - ✓ Установить и устранить причину
 - ✓ На следующий день - ↓ дозу на 2-4 МЕ
- На сроке >36 недель при гликемии натощак $<4,0$ ммоль/л – каждые 2 дня на 3-й ↓ дозы на 2-4 МЕ до поддержания гликемии натощак 4,0-5,0 ммоль/л.

• Blum A. Insulin Use in pregnancy. Spectrum diabetes J 2016

• California diabetes and pregnancy program insulin guidelines adapted from ADA 3dedition Medical management of pregnancy complicated by diabetes 2000

• Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск, 2019

Алгоритм инсулинотерапии (3)

Гипергликемия через 1 час после еды >7,0 ммоль/л

ПРАНДИАЛЬНЫЙ инсулин (регуляр, апспарт, лизпро) не менее 4 МЕ перед приемом пищи с постпрандиальной гипергликемией

Титрация: на 1-2 МЕ или 10-15% 1-2 р/нед до достижения целевой гликемии

При гипогликемии: установить и устранить причину; при отсутствии ошибки – на следующий день ↓ на 1-2 МЕ или 10-15%

ГСД: что кроме инсулина?

РАЭ, 2019	Во время беременности ПРОТИВОПОКАЗАНЫ любые пероральные сахароснижающие препараты (УУР С, УДД 5).
ADA, 2020	• Метформин и глибурид не следует использовать в качестве препаратов первой линии, так как они проникают через плаценту к плоду (A) • Другие пероральные и неинсулиновые инъекционные сахароснижающие препараты не имеют долгосрочных данных о безопасности. • Метформин, применяемый для лечения синдрома поликистозных яичников и стимуляции овуляции, должен быть отменен к концу первого триместра.

Метформин при ГСД: MiG Study, 2017

Open Access

Original research

BMJ Open
Diabetes
Research
& Care

Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age

Janet A Rowan,¹ Elaine C Rennie,² Lindsay D Boney,³ Jan Le,³ Miriam Chodosh,³ Suzette Coat,⁴ William M H

BMJ Open Diabetes Research & Care: first published as 10.1136/bmjopen-2017-006462 on 1 August 2017 in the first issue of the journal.

The author(s) Rowan JA, Rennie EC, Boney LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2017;doi:10.1136/bmjopen-2017-006462

Received 1 August 2017
Revised 12 March 2018
Accepted 26 March 2018

 Check for updates

¹Department of Obstetrics, National Women's Health at Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand
²Faculty of Health and Environmental Sciences, Auckland University of Technology, Auckland, New Zealand

³Department of Surgery, University of Auckland, Auckland, New Zealand
⁴Robinson Research Institute, University of Auckland, Auckland, New Zealand

ABSTRACT

Objective To compare body composition outcomes at 7–9 years in offspring of women with gestational diabetes (GDM) randomized to (–)insulin or insulin treatment during pregnancy.

Research design and methods Children at 7 years in Adelaide ($n=109/181$) and 9 Auckland ($n=99/296$) by anthropometry, analysis (BIA), dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), and magnetic resonance imaging (MRI) ($n=52$ bloods ($n=82/99$)).

Results In the Adelaide subgroup, mothers at enrollment. Women randomized to metformin had higher treatment glycaemia ($p=0.005$). At 7 years, there was no difference in offspring measures. In Auckland, at enrollment, women randomized to metformin had a higher BMI ($p=0.08$) but gained less weight during pregnancy ($p=0.07$). Offspring birth measures were similar between treatment groups. At 7 years, offspring were larger by mean arm and waist circumferences, waist:hip ratio, triceps skinfold ($p=0.05$), DEXA fat mass ($p=0.07$), MRI abdominal fat volume ($p=0.07$). Percent was similar between treatment groups. Abdominal fat percentages (visceral, subcutaneous adipose tissue) were similar by MRI. Fasting glucose, triglycerides, glycosylated haemoglobin (HbA1c), liver transaminases, leptin and adiponectin were similar.

Conclusions Metformin or insulin for GDM associated with similar offspring total and body fat percent and metabolic measures. Metformin-exposed children were larger. Metformin may interact with total antenatal influence offspring outcomes.

INTRODUCTION

- Метформин является безопасным средством лечения женщин с ГСД с точки зрения исходов беременности.
- У детей, рожденных от матерей с ГСД, рандомизированных для лечения метформином или инсулином во время беременности, наблюдался одинаковый процент общего и абдоминального жира в организме и метаболические показатели в возрасте 7–9 лет.
- Девятилетние дети из группы метформина, имели БОЛЬШЕЙ вес, чем из группы инсулина.
- Долгосрочное наблюдение за детьми от матерей с ГСД, особенно у женщин, подвергшихся воздействию метформина, определит, как состав тела и метаболические показатели в 7–9 лет связаны с более поздним метаболическим здоровьем.

Другие лекарственные средства при беременности

- Антигипертензивные:

Можно использовать - метилдопа, лабеталол, дилтиазем, клонидин, празозин

- Отмена статинов (тератогенный эффект)

Обратите внимание:

- Фолиевая кислота 5 мг
- Витамин D (цель - 25(OH)D >30 нг/мл)
- Йодид калия 250 мкг
- ТТГ <2,5 мМЕ/л
- Омега-3 ПНЖК
- Ликвидация железодефицита

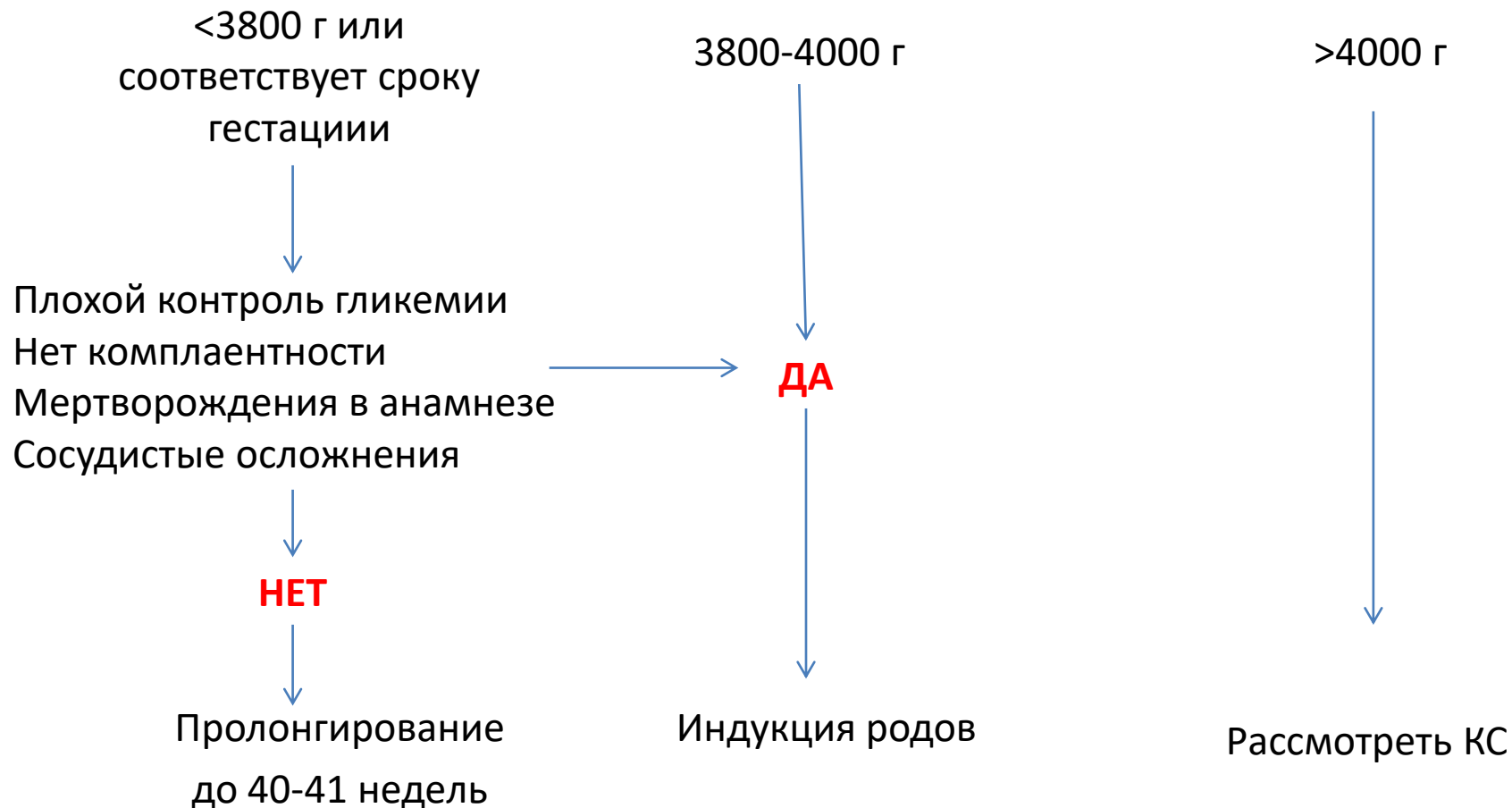
Пренатальное наблюдение беременных с ГСД



Посещение врача	Обследование
28 недель	УЗИ: размеры и масса плода, объем околоплодных вод
32 недель	УЗИ: размеры и масса плода, объем околоплодных вод, признаки фетопатии
36 недель	1. УЗИ: размеры и масса плода, объем околоплодных вод, признаки фетопатии 2. Информирование о родах и послеродовом периоде
37-38 недель	Индукция родов или КС по показаниям, в ином случае – ожидание спонтанных родов
38-39 недель	Оценка состояния плода

Пренатальное наблюдение беременных с ГСД

37-39 недель беременности



Родоразрешение и послеродовое наблюдение

- Родоразрешение в специализированном роддоме!
- Метод родоразрешения по акушерским показаниям!
- Диетотерапия – нет нужды в контроле гликемии в родах
- Инсулинотерапия – отменить плановое введение инсулина при начале родовой деятельности, ежечасный контроль гликемии, целевой диапазон 4,0-7,0 ммоль/л

После родов:

- Отменить инсулинотерапию, стол №9
- Гликемия натощак на 2-3 день после родов
- Гликемия $\geq 6,1$ ммоль/л – реклассификация нарушения углеводного обмена
- При гликемии $< 7,0$ ммоль/л – ПГТТ через 4-12 недель после родов
- Информирование педиатра
- Надежные методы контрацепции, планирование последующих беременностей

Клинические случаи

Случай 1

- Мария, 35 лет, 1-я беременность
- ИМТ до беременности 29
- СД 2 у матери
- ПГТТ на 24 неделе:
5,0-11,2-9,2 ммоль/л
- В н.в. 25 недель беременности,
прибавка массы тела 15 кг



ДИАГНОЗ?

ТАКТИКА?

Первый визит - через неделю

Дата	ГЛК натошак	завтрак	ГЛК после завтрака	перекус	обед	ГЛК после обеда	перекус	ужин	ГЛК после ужина	ГЛК на ночь
03.09	4,9	Яичница из 2 яиц, 1 кусок черного хлеба, огурец, кофе с молоком	6,7	яблоко	Щи 1 половник, куриная котлета, картофельное пюре, Виноград 1	7,5	Йогурт без сахара	Лосось на пару Картофель отварной Салат греческий	6,3	4,7
04.09	4,5	Геркулесовая каша на воде/молоке со сливочным маслом, Даниссимо с шоколадными шариками	Что делать?					Суп том-ям, Роллы калифорния - 6 штук	7,2	6,0
06.09	5,0	Сырники со сметаной -4 штуки Чай б/с						Палтус и брокколи, запеченные в духовке Макароны	6,5	4,7
08.09	4,3	2 тоста с авокадо и красной рыбой Яйцо-пашот	5,9	Эклер Капучино	Легман с бараниной, Помидор Огурец	7,3	персик	Творожная запеканка с изюмом без сахара Кефир	6,7	4,6

Второй визит - через 2 недели

Дата	ГЛК натошак	завтрак	ГЛК после завтрака	перекус	обед	ГЛК после обеда	перекус	ужин	ГЛК после ужина	ГЛК на ночь
10.09	4,7	Омлет из 2 яиц с зеленью, 1 кусок зернового хлеба, чай б/с	6,4	апельсин	Борщ 2 половника со сметаной, курица-гриль, стручковая	6,2	банан	Творожная запеканка с изюмом без сахара, ряженка 1 стакан	6,2	5,0
11.09	4,6	Гречневая каша со сливочным маслом, сыр полутвердый 40 г, кофе с молоком	Что делать?					Паста с томатным соусом и куриной грудкой, огурец	6,4	5,0
12.09	4,6	Блинчики с мясом и сметаной – 2 штуки						Ряженка, 2 сушки	6,2	4,6
13.09	4,2	Геркулесовая каша с орехами и бананом	6,8	Ряженка	Шашлык из баранины, лаваш, помидор, болгарский перец	6,5	персик	2 тоста с авокадо и красной рыбой Яйцо-пашот	6,4	4,4

Случай 2

- Екатерина, 37 лет , 2-я беременность
- Первая беременность: ГСД на диетотерапии, масса плода при рождении 4200 г
- ИМТ до беременности 36,2
- Глюкоза плазмы натощак в 12 недель беременности – 5,7 ммоль/л
- С 12 до 20 недели – на диетотерапии.
- Глюкоза плазмы натощак в 20 недель беременности – 5,9
- В н.в. 21 неделя беременности, прибавка массы тела 5 кг , вес 90 кг



ДИАГНОЗ?

ТАКТИКА?

Первый визит - через 1 неделю

Дата	ГЛК натощак	завтрак	ГЛК после завтрака	перекус	обед	ГЛК после обеда	перекус	ужин	ГЛК после ужина	ГЛК на ночь
10.09	5,7	Омлет из 2 яиц с зеленью, 30 г сыра, 1 хлебец	6,9	яблоко	Суп- минестроне 1 половник курица, овощи-гриль	6,9	Миндаль 30 г	Творожная запеканка с изюмом без сахара, ряженка 1 стакан	6,8	5,6
11.09	5,6	Геркулесовая каша со сливочным маслом, сыр полутвердый 40 г, чай	Что делать?					Паста с томатным соусом и куриной грудкой, огурец	6,5	5,6
12.09	6,2	2 яйца-пашот, 2 тоста из зернового хлеба, творожный сыр, зеленый салат	6,7	Салат из помидор ов и огурцов, 1 сухарик	Суп-пюре грибной, рыба под маринадом	6,6	2 киви	Кабачковые оладьи со сметаной	6,8	5,7
13.09	6,3	Творог, огурец, авокадо, зеленый лук, 1 хлебец, кофе с молоком	6,5	Овсяное печенье – 2 штуки, чай	Щи 1 половник, куриная котлета, гречка 4 ст.л.	7,5		Салат из помидоров и огурцов с оливковым маслом, куриная грудка запеченая	6,4	5,8

Кетоны в моче ++

Второй визит - через 2 недели

Инсулин гларгин 0,2 Ед на кг – 18Ед в 22:00

Повышение доли сложных углеводов

Кетоновые тела в моче отсут.

Дата	ГЛК натошак	завтрак	ГЛК после завтрака	перекус	обед	ГЛК после обеда	перекус	ужин	ГЛК после ужина	ГЛК на ночь
10.09	4,7	Омлет из 2 яиц с зеленью, 1 кусок зернового хлеба, чай б/с	6,4	Апельсин	Борщ 2 половника со	6,2	банан	Творожная запеканка с изюмом без сахара, ряженка 1 стакан	6,2	5,0
11.09	4,6	Гречневая каша со сливочным маслом, сыр полутвердый 40 г, кофе с молоком					ль	Паста с томатным соусом и куриной грудкой, огурец	6,4	5,0
12.09	4,6	Блинчики с мясом и сметаной – 2 штуки	6,5	Яблоко	Рассольник 1 половник, котлета из говядины, булгур	6,6	Ряженка, 2 сушки	Греческий салат, 2 тоста из зернового хлеба	6,2	4,6
13.09	4,2	Геркулесовая каша с орехами и бананом	6,8	Ряженка	Шашлык из баранины, лаваш, помидор, болгарский перец	6,5	персик	2 тоста с авокадо и красной рыбой Яйцо-пашот	6,4	4,4

Что делать?

Благодарю за внимание!



Диабетическая нейропатия: определение, классификация, диагностика.

Максимова Надежда Викторовна

*к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии
врач-эндокринолог кабинета «Диабетическая стопа»
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова*



ТЕРАПИЯ

www.therapy-journal.ru
www.rnmot.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российское общество по изучению боли
Российская ассоциация эндокринологов
Российское научное медицинское общество терапевтов

ДИАГНОСТИКА И РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕВОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ¹

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА ПО ПОДГОТОВКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

председатели экспертной группы: акад. РАН Г.А. Мельниченко, акад. РАН Н.Н. Яхно, академик РАН А.И. Мартынов.

ответственные исполнители: проф. Г.Р. Галстян, проф. Е.Г. Старостина, проф. И.В. Гурьева, д.м.н. А.Ю. Токмакова, к.м.н. М.В. Чурюканов

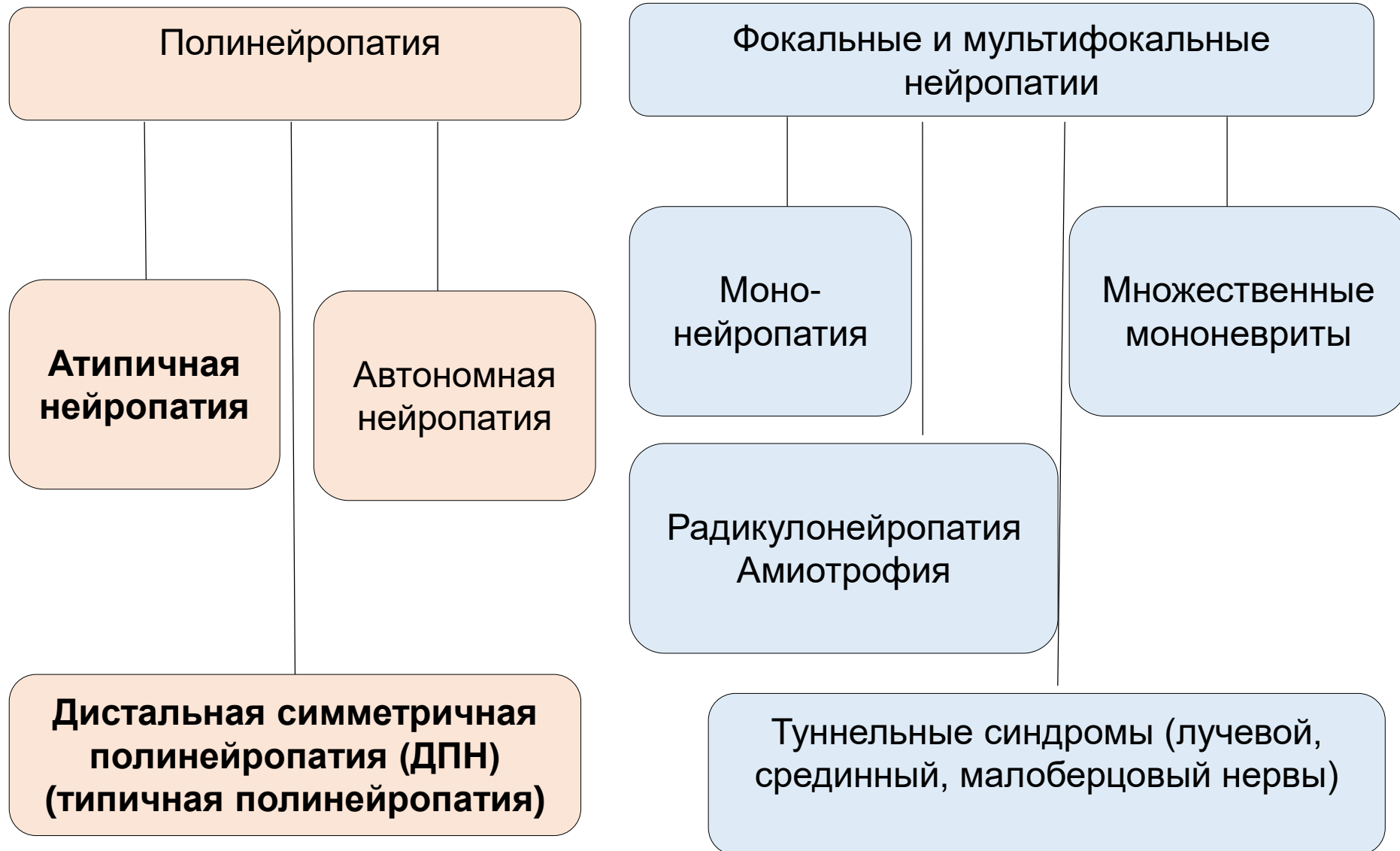
Состав экспертной группы: Г.А. Мельниченко – зам. директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр», директор Института клинической эндокринологии, председатель Московской ассоциации эндокринологов, вице-президент Российской ассоциации эндокринологов, академик РАН, проф., д.м.н.; М.В. Шестакова – зам. директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» по научной работе, директор Института диабета, академик РАН, проф., д.м.н.; Н.Н. Яхно – профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, президент Российского общества по изучению боли, академик РАН, проф., д.м.н.; А.И. Мартынов – профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, академик РАН, проф., д.м.н.; Г.Р. Галстян – зав. отделением диабетической стопы, главный научный сотрудник ФГБУ «Эндокринологический научный центр», проф., д.м.н.; Е.Г. Старостина – профессор кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», проф., д.м.н.; И.В. Гурьева – профессор кафедры эндокринологии терапевтического факультета ГБУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заведующая сектором медико-социальной экспертизы и реабилитации при эндокринных заболеваниях ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России, проф., д.м.н.; М.Л. Кукушкин – руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, ответственный секретарь Российского общества по изучению боли, проф., д.м.н.; М.В. Чурюканов – доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.С. Сеченова, к.м.н.; И.А. Строков – доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.С. Сеченова, к.м.н.; А.Ю. Токмакова – главный научный сотрудник отделения диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр», д.м.н.

Журнал «Терапия» №3, 2018
Междисциплинарный
консенсус экспертов по
результатам экспертного
совещания 23.01.2018, Москва

Диабетическая нейропатия – это комплекс симптомов и/или диагностических признаков дисфункции периферической нервной системы на фоне сахарного диабета (СД) при исключении других причин.

Boulton AJM et al. Diabetic Med 15 : 508 -514, 1998

Основные виды диабетической нейропатии



Диабетическая дистальная симметричная
полинейропатия (типичная полинейропатия) (ДПН)

хроническая, симметричная сенсомоторная
полинейропатия с поражением **длинных нервных
волокон**, развивающаяся в результате
метаболических и микрососудистых нарушений на
фоне хронической гипергликемии и факторов
сердечно-сосудистого риска.

Атипичная нейропатия

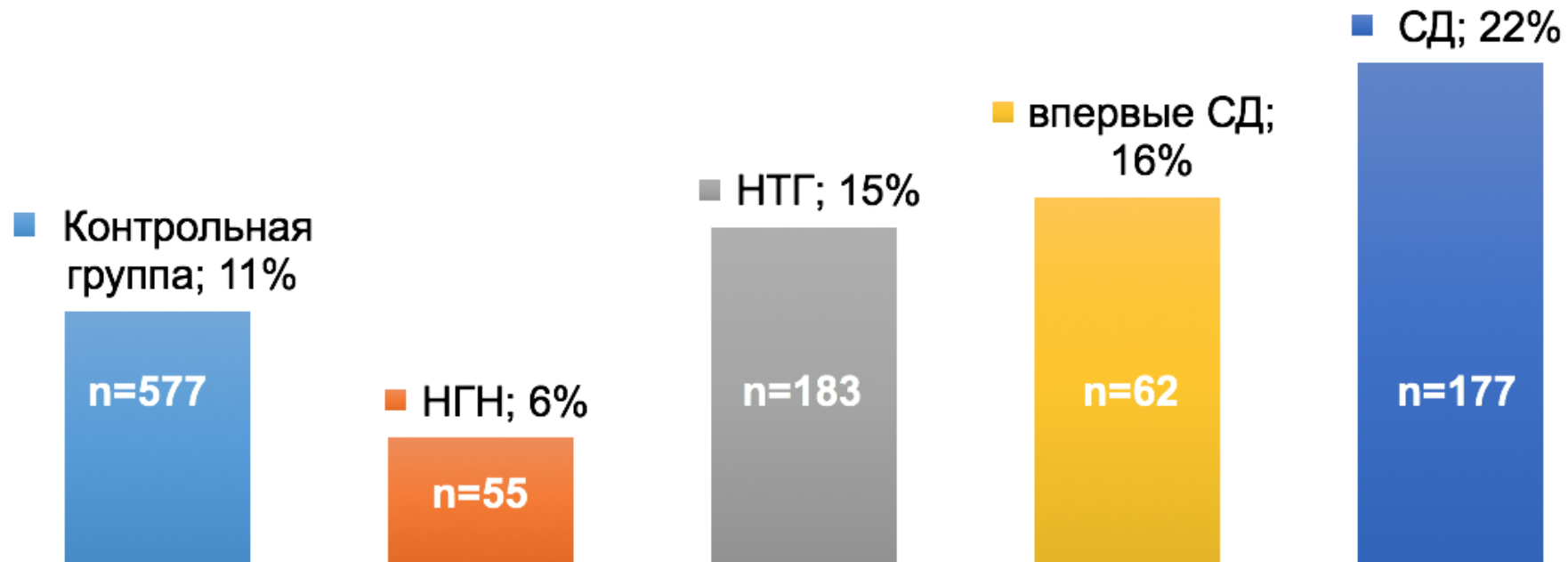
вариант полинейропатии, представляющий собой комплекс симптомов болевой нейропатии и/или признаков автономной дисфункции в сочетании с нормальными результатами оценки нервной проводимости, обусловленный поражением **тонких нервных волокон**.

Имеет различный характер течения (острый, подострый или хронический), монофазный или волнообразный.

Распространенность ДПН (1)

(MONICA/KORA Augsburg Surveys F4 (Возраст 61-82 года), n=1100)

Снижение вибрационной и/или тактильной видов чувствительности



НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет

Распределение частоты осложнений при СД 1 и 2 типов, 78 регионов РФ, 2016

СД 1 типа



N=216 808 чел.

СД 2 типа



N=3 525 494 чел.

Клиническое значение ДПН

✓ Среди пациентов с СД у 7,5 - 24% ДПН проявляется значительно выраженной болью,



✓ ДПН в 50-75% случаев является причиной образования язв на стопах и ампутаций нижних конечностей. Ежегодный риск образования язв на стопах при наличии ДПН 5-7% (у пациентов без ДПН <1%).



Патогенез ДПН

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Метаболическая теория

- ✓ Оксидативный стресс/свободные радикалы
 - ✓ Гликирование белка
 - ✓ Полиоловый путь
 - ✓ Полиморфизм генов
- ✓ Активация протеинкиназы C
- ✓ Повреждение митохондрий
- ✓ Экспрессия стрессорных генов
- ✓ Перекисное окисление липидов
 - ✓ Апоптоз

Сосудистая теория (Микроангиопатия)

- ✓ Микротромбоз
- ✓ Дефицит тромбомодулина
- ✓ Изменения в базальной мембране
 - ✓ Снижение NO зависимой вазодилатации
- ✓ Перекисное окисление липидов
 - ✓ Гипоксия нервов

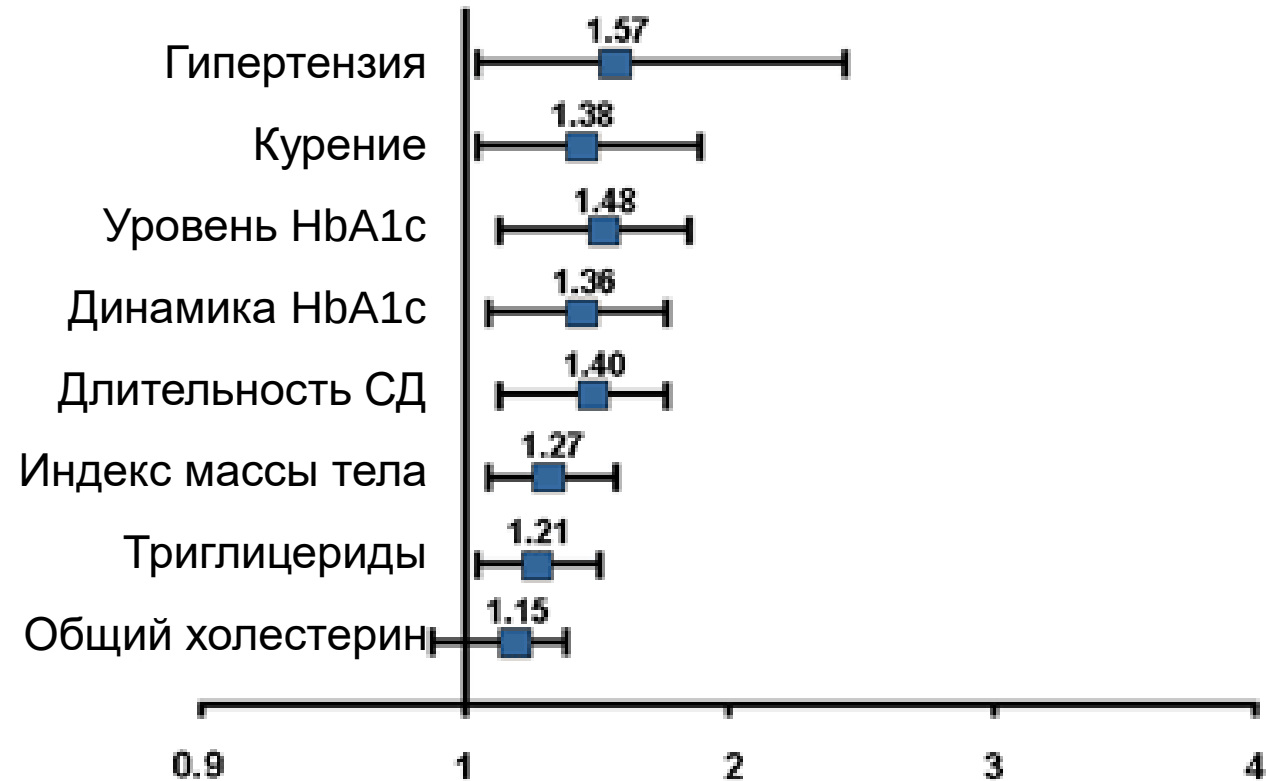
Образ жизни
Окружающая среда

Дегенерация, демиелинизации и атрофия волокон периферического нерва

Факторы риска возникновения ДПН

EURODIAB Prospective Complications Study

Отношение шансов (95% CI),
n=1101 с СД 1 типа, длительность наблюдения 7,3±0,6 лет
При отсутствии сердечно - сосудистых заболеваний и ретинопатии.



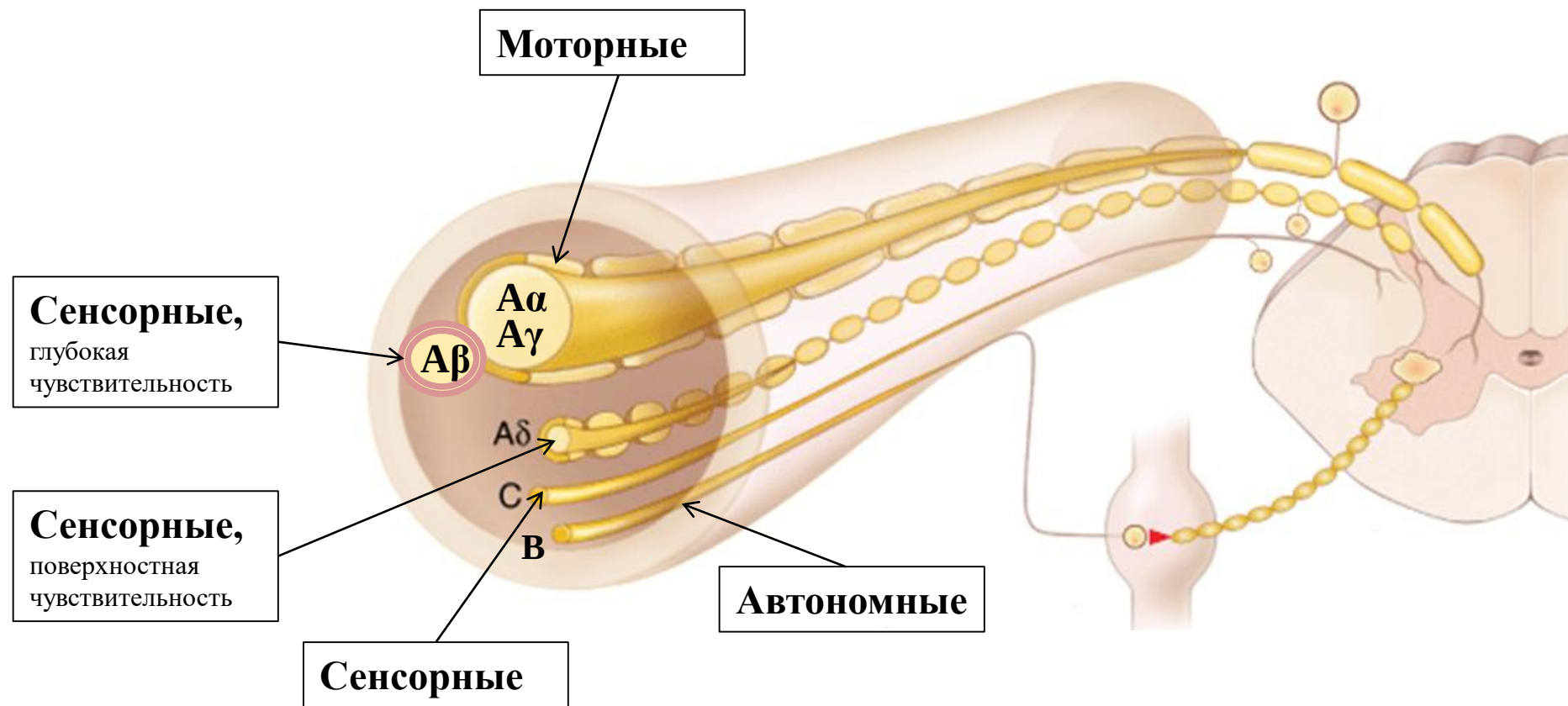
Диагностика ДПН

1. Оценка субъективных симптомов
2. Оценка объективных симптомов
3. Количественная оценка чувствительности и выраженности симптомов нейропатии
4. Оценка результатов электронейромиографии (ЭНМГ)
5. Количественное сенсорное тестирование, биопсия нерва (кожи), конфокальная микроскопия роговицы

NB!

- ✓ *Нейропатия не может быть диагностирована без тщательного клинического обследования,*
- ✓ *Отсутствие симптомов никогда не приравнивается к отсутствию нейропатии,*
- ✓ *Диагноз ДПН должен быть подтвержден данными как минимум двух из перечисленных методов диагностики.*

Типы волокон периферического нерва



Боль (1)

Ноцицептивная (от лат. *nocere* – повреждать) -

возникает, когда раздражитель действует на периферические болевые рецепторы (ноцицепторы), расположенные в различных тканях организма.

- ✓ является острой и выполняет защитную функцию;
- ✓ индуцирует работу антиноцицептивных эндогенных систем;
- ✓ быстро регрессирует после окончания действия раздражающего фактора или применения болеутоляющих средств;
- ✓ может быть хронической, не выполняя защитной функции, например, при артритах.



Боль (2)

Нейропатическая - возникает при органическом поражении различных отделов нервной системы, ответственных за контроль и проведение боли. Различают периферическую и центральную нейропатические боли.

Смешанная боль включает в себя ноцицептивный и нейропатический компоненты.



Диагностика ДПН

- 1. Оценка субъективных симптомов**
2. Оценка объективных симптомов
3. Количественная оценка чувствительности и выраженности симптомов нейропатии
4. Оценка результатов электронейромиографии (ЭНМГ)
5. Количественное сенсорное тестирование, биопсия нерва (кожи), конфокальная микроскопия роговицы

1. Оценка субъективных симптомов ДПН

Толстые миелинизированные Аβ - волокна	Немиелинизированные С - волокна	Волокна автономной нервной системы
Боль тянущего характера, схваткообразная, онемение. Сенсорная атаксия.	Жжение, гиперстезия, парестезии, аллодиния, колющие боли.	Снижение потоотделения, нарушение ритма сердца, ортостатическая гипотензия, гастропарез, нейропатическая диарея, эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция.
Снижение вибрационной и проприоцептивной видов чувствительности. Ослабление рефлексов.	Снижение болевой и температурной чувствительности. Снижение нервной проводимости.	Подтверждается функциональными тестами и инструментальными методами обследования.

*Симметричный, дистальный характер симптомов
Усиление симптомов в покое и ночью, купирование при ходьбе, массаже
Сопутствующие микрососудистые осложнения СД*

Вопросы для определения субъективных симптомов моторной, сенсорной или автономной нейропатии:

1. Моторная

Испытываете ли Вы какие-либо непривычные для Вас затруднения в следующих ситуациях?

- При поднимании предметов?
- При манипуляции небольшими предметами?
- При ходьбе?
- При подъеме по лестнице?

2. Сенсорная

Испытываете ли Вы:

- Какие-либо затруднения при идентификации предметов на ощупь?
- Неустойчивость при ходьбе?
- Онемение и снижение чувствительности в ногах?
- Ощущения покалывания или ползания мурашек в ногах?
- Глубинные и жгучие боли в ногах?

3. Автономная

Отмечаете ли Вы:

- Головокружение при вставании из положения лежа?
- Проблемы с мочеиспусканием?
- Ночные поносы?
- Какие-либо затруднения при половом акте?
- Проблемы с достижением полноценной эрекции?
- Ночные и утренние эрекции?



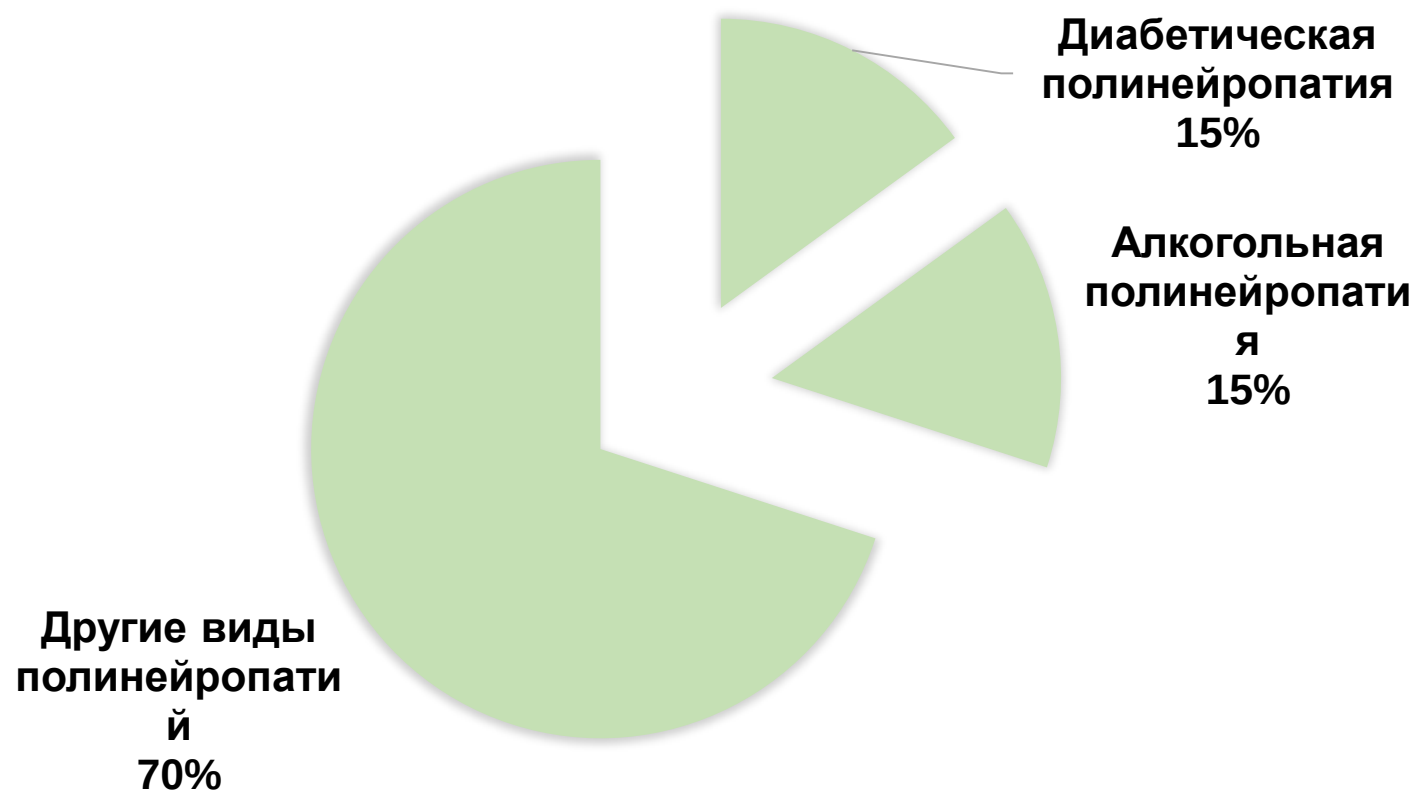
Признаки других неврологических заболеваний

1. Ассиметричные симптомы,
2. Доминирование симптомов поражения моторных нейронов,
3. Быстрое прогрессирование клинической картины,
4. Боль в области шеи или спины,
5. Семейный анамнез нейропатии.

Требуется консультация невролога!

Дифференциальная диагностика

Распространенность различных видов полинейропатии в популяции



У 10% пациентов с СД полинейропатия недиабетическая.

Dyck PJ. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology. 1993; 43: 817-824

Нозологические формы полинейропатий (1)

Формы	Заболевания
Токсические полинейропатии	✓ Злоупотребление алкоголем ✓ Состояния, сопровождающиеся уреимией и печеночной недостаточностью ✓ Отравление солями тяжелых металлов (свинец, мышьяк, талий, кадмий) ✓ Отравление другими промышленными соединениями (фосфорорганические, акриламид, сероуглерод, метилбромид, алилхлорид, диоксины, этиленгликоль, N-гексан, триортокрезилфосфат) ✓ Отравление лекарственными препаратами (амиодарон, изониазид, соли лития, нитрофураны, закись азота, никотинамид, статины и др.)
«Дефицитные» полинейропатии	✓ Пернициозная анемия (дефицит витамина B₁₂)
Нейропатии при эндокринных заболеваниях	✓ Гипотиреоз ✓ Акромегалия

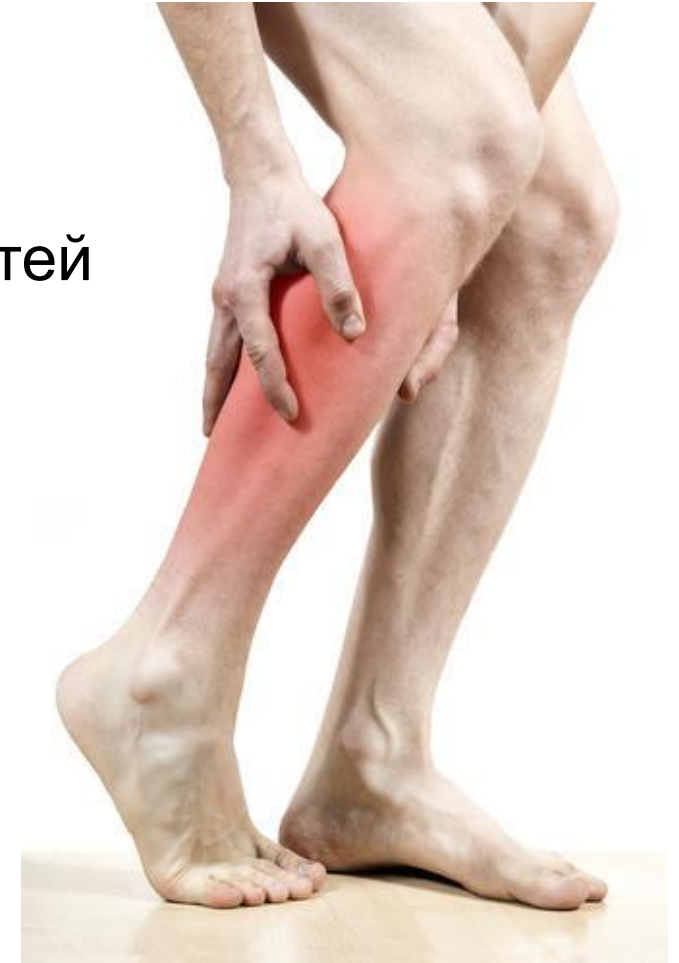
Нозологические формы полинейропатий (2)

Формы	Заболевания
Боли и парестезии без неврологического дефицита	✓ Депрессия, истерия
Инфильтративные и воспалительные изменения	✓ Амилоидоз, ✓ Саркоидоз, ✓ Узелковый периартериит, ✓ Дегенерация позвоночных дисков, ✓ Синдром Гийена-Барре, ✓ Синдром Миллера-Фишера
Полинейропатии при инфекционных заболеваниях	✓ Вирусные гепатиты А,В,С, ✓ Клещевой боррелиоз, ✓ ВИЧ-инфекция, ✓ Лептоспироз, ✓ Болезнь Чагаса
Наследственные моторно-сенсорные полинейропатии	✓ Моторно-сенсорные полинейропатии I – VII типов

Дифференциальная диагностика (2)

Диабетическая полинейропатия

- ✓ Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей
- ✓ Заболевания суставов
- ✓ Радикулопатии
- ✓ Хроническая венозная недостаточность
- ✓ Локальные боли в стопах
- ✓ Неврома Мортона
- ✓ Подошвенный фасциит (+ «пяточная шпора»)
- ✓ Тарзальный тунельный синдром



Дифференциальная диагностика (3)

Типичная практика

Диабетическая полинейропатия

Симметричные ночные боли в стопах, пальцах, ноющего характера, с положительной и негативной симптоматикой. Устраняются массажем, движениями ног и при ходьбе.

Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей

Боли в икроножных мышцах, бедрах при ходьбе, вынуждающие остановиться (перемежающаяся хромота). Боли в положении лежа, купируемые опусканием ног постели (ишемия покоя).

Дифференциальная диагностика (4)

Типичная практика

Заболевания суставов

Боли в области суставов, «стартовые боли», возможны утренняя скованность, периартикулярный отек.

Радикулопатии

Боли по задне-наружной поверхности бедра, голени; редко симметричные, усиливаются при ходьбе и стоянии, наклоне вперед, после сна в неудобной позе.

Хроническая венозная недостаточность

Парестезии в голених, чувство «распираания», отеки на нижних конечностях к вечеру. Симптомы усиливаются при длительной статической нагрузке или в положении стоя.

Локальные боли в стопах

Вызваны болезненными гиперкератозами, предъязвенными изменениями (гиперкератоз с гематомой и возможным нагноением) и/или глубокими травматическими повреждениями кожи.

Дифференциальная диагностика (5)

Типичная практика

Неврома Мортона

Доброкачественная опухоль (фиброзное перерождение) оболочки III пальцевого нерва стопы. Как правило, одностороннее поражение. Чаще встречается у женщин. Боль возникает при надавливании на область между III и IV головками плюсневых костей.

Подошвенный фасциит

Боль в подошвенной области стопы. Стреляющая или жгучая боль в пятке при ходьбе. Усиление боли при длительной нагрузке. Часто выявляются остеофиты на рентгенограмме.

Тарзальный туннельный синдром

Сдавление заднего большеберцового нерва. Боль и онемение иррадирует от медиальной лодыжки к подошве. Обследование включает в себя исследование нервной проводимости и МРТ.

Диагностика ДПН

1. Оценка субъективных симптомов
2. **Оценка объективных симптомов**
3. Количественная оценка чувствительности и выраженности симптомов нейропатии
4. Оценка результатов электронейромиографии (ЭНМГ)
5. Количественное сенсорное тестирование, биопсия нерва (кожи), конфокальная микроскопия роговицы

2. Оценка объективных симптомов ДПН

- ✓ Осмотр нижних конечностей
- ✓ Оценка мышечной силы
- ✓ Оценка сухожильных рефлексов (ахилловых, коленных)
- ✓ Оценка чувствительности:
 - температурной
 - тактильной
 - болевой
 - вибрационной

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Обувь



Ксероз - сухость кожи, прурит – зуд кожи



Диабетическая дермопатия



Липоидный некробиоз



Диабетические пузыри



Отеки (нейроостеоартропатия (стопа Шарко))



Кожа стоп, отеки (критическая ишемия)



Ногти



Ониходистрофия



Подногтевая гематома



Онихокриптоз (вросший ноготь)

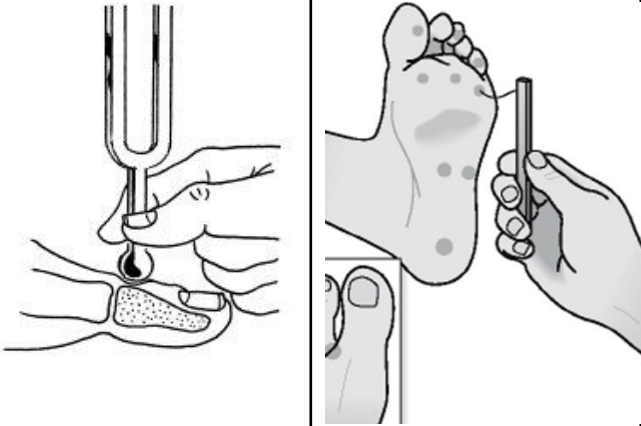
Межпальцевые промежутки



Деформации стоп при СД («стопа риска»)



Инструментальная диагностика ДПН

Толстые миелинизированные Аβ - волокна	Тонкие миелинизированные Аδ	Немиелинизированные С - волокна
Вибрационная (камертон Rydel-Seiffer), тактильная чувствительности (монофиламент Semmes-Weinstein)	Болевая чувствительность (неврологическая игла)	Температурная чувствительность (термический цилиндр Thip-term)
 The diagram is split into two parts. The left part shows a hand holding a tuning fork (Rydel-Seiffer) against the heel of a foot. The right part shows a hand holding a monofilament (Semmes-Weinstein) against the heel of a foot, with a small inset showing a close-up of the filament tip.	 A black and white photograph showing a hand holding a thin, needle-like instrument (neurologic needle) against the sole of a foot.	 A black and white photograph showing a hand holding a cylindrical device (Thip-term) against the sole of a foot.



Рекомендации Международной рабочей группы по диабетической стопе (IWGDF) по скринингу ДПН

Обязательная оценка:

Тактильная чувствительность - Монофиламент (10 грамм) в трех точках (проекция головок 1,5 плюсневых костей и подошвенная поверхность 1 пальца)

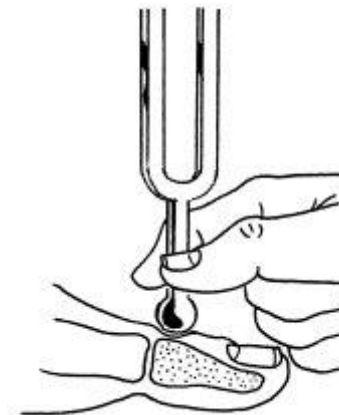


Дополнительно один из перечисленных методов:

Вибрационная чувствительность - Камертон 128 Гц или Биотезиометрия

Болевая чувствительность – неврологическая игла или «зубочистка»

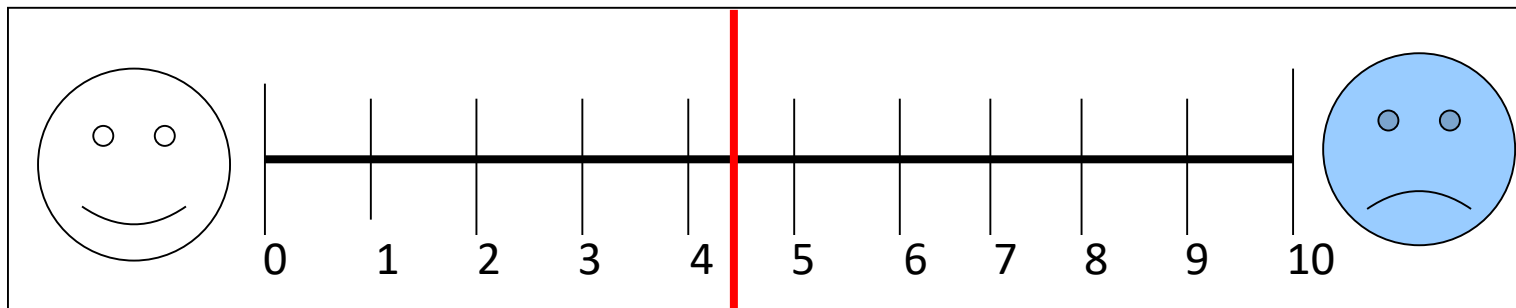
Сухожильный рефлекс – Ахиллов



Нормальные значения вибрационной чувствительности в области I плюснефалангового сустава для разного возраста

Возраст, годы	Нижняя граница нормы, условные единицы
10-19	7,0
20-29	6,5
30-39	6,0
40-49	5,5
50-59	5,0
60-69	4,0
>70	3,0

Визуально-аналоговая шкала боли



Оценка мышечной силы

Исследуют силу основных групп мышц нижних конечностей:

- сгибателей и разгибателей пальцев стопы,
- сгибателей и разгибателей стопы,
- пронаторов и супинаторов стопы,
- сгибателей и разгибателей голени,
- сгибателей, разгибателей, абдукторов и аддукторов бедра.

Силу мышц оценивают по шкале:

- **0 баллов** – полное отсутствие движений
- **1 балл** – чуть заметное движение
- **2 балла** – сила не достаточная для удержания соответствующего сегмента конечности при противодействии силе тяжести
- **3 балла** – сила достаточная для противодействия силе тяжести
- **4 балла** – заметное снижение силы в сравнении со здоровым человеком
- **5 баллов** – нет снижения силы

Оценка глубоких сухожильных рефлексов

Название рефлекса	Метод исследования	Нервы	Корешки
Коленный	Удар по сухожилию четырехглавой мышцы бедра ниже коленной чашечки вызывает разгибание голени (нога должна быть расслаблена и подвешена на руке врача или свисать с кушетки)	Бедренный	L2, L3, L4
Ахиллов	Удар по пяточному сухожилию выше пяточного бугра вызывает подошвенное сгибание стопы (стопы должны быть расслаблены и поддерживаться рукой врача или свисать с кушетки)	Большеберцовый (седалищный)	S1, S2

3. Количественная оценка чувствительности и выраженности симптомов полинейропатии

Используются следующие опросники:

- Общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS)
- Шкала неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS)
- Шкала нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS)
- Шкала неврологического дефицита в ногах (NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limb))

Шкала неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS)

<i>ПРИЗНАК</i>	<i>БАЛЛ</i>
ЖЖЕНИЕ, ОНЕМЕНИЕ, ПОКАЛЫВАНИЕ	2
СУДОРОГИ	1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ: СТОПЫ	2
ГОЛЕНЬ	1
ДРУГАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ	0
УСИЛЕНИЕ НОЧЬЮ	2
ДЕНЬ И НОЧЬ (ОДИНАКОВО)	1
ТОЛЬКО ДЕНЬ	1
СНИЖАЕТСЯ ПРИ ХОДЬБЕ	2
ВЕРТИКАЛЬНОМ ПОЛОЖЕНИИ ТЕЛА	1
В ПОЛОЖЕНИИ СИДЯ ИЛИ ЛЕЖА	0

Шкала неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS)

<i>БАЛЛЫ НСС</i>	<i>ИНТЕРПРЕТАЦИЯ</i>
3-4	ЛЕГКАЯ СТЕПЕНЬ
5-6	СРЕДНЯЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ
7-9	ТЯЖЕЛАЯ СТЕПЕНЬ

Диагностика ДПН

1. Оценка субъективных симптомов
2. Оценка объективных симптомов
3. Количественная оценка чувствительности и выраженности симптомов нейропатии
4. **Оценка результатов электронейромиографии (ЭНМГ)**
5. Количественное сенсорное тестирование, биопсия нерва (кожи), конфокальная микроскопия роговицы

Электронейромиография

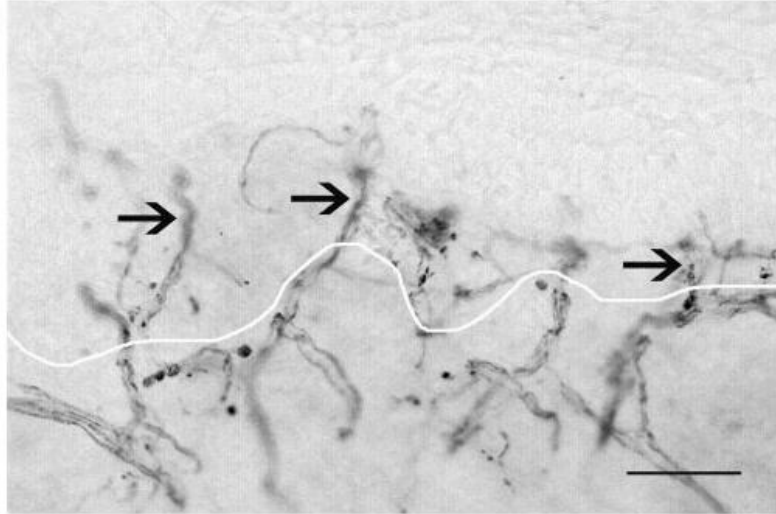
- ✓ Основной метод функциональной диагностики диабетической сенсорно-моторной нейропатии
- ✓ Оценивает скорость распространения нервного импульса **по миелинизированным нервным волокнам**
- ✓ Используется при минимальных или сомнительных симптомах у больных с СД

Диагностика ДПН

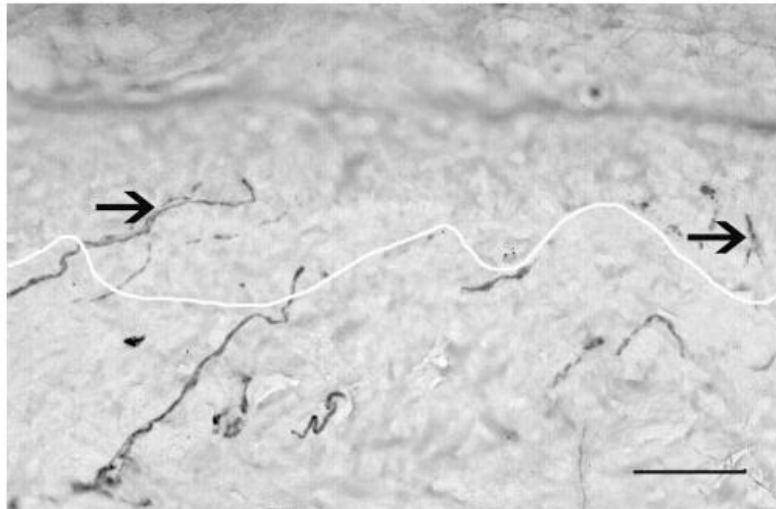
1. Оценка субъективных симптомов
2. Оценка объективных симптомов
3. Количественная оценка чувствительности и выраженности симптомов нейропатии
4. Оценка результатов электронейромиографии (ЭНМГ)
5. **Биопсия нерва (кожи), количественное сенсорное тестирование, конфокальная микроскопия роговицы**

БИОПСИЯ КОЖИ

количество интраэпидермальных нервов – сурогатный признак
нейропатии



НОРМА



**ТЯЖЕЛАЯ
НЕЙРОПАТИЯ**

Количественное сенсорное тестирование

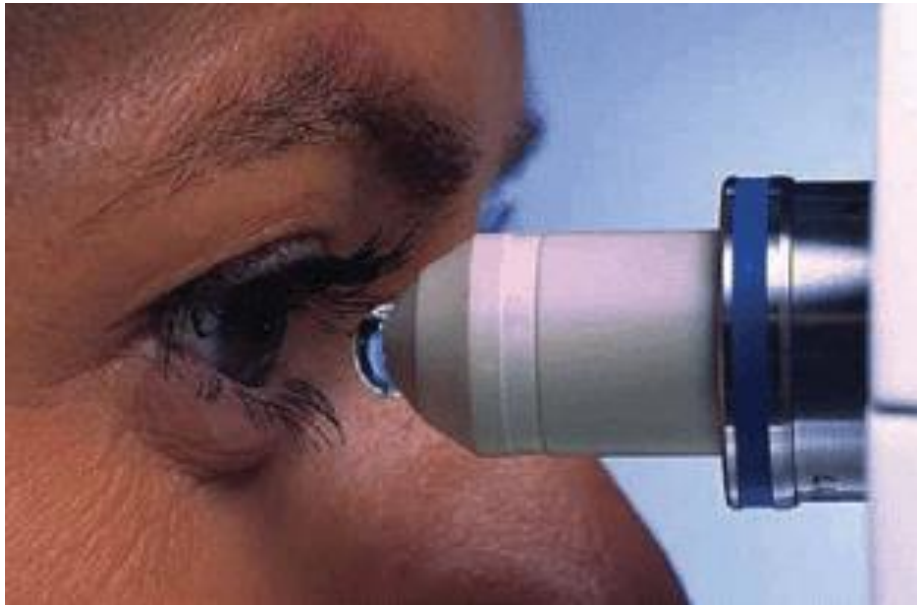


Термосенсотестер методом Количественного сенсорного тестирования (QST) позволяет проводить исследования в четырех сенсорных модальностях:

- **Тепловая чувствительность** - чувствительность, определяемая функциональным состоянием С волокон.
- **Холодовая чувствительность** - чувствительность, определяемая функциональным состоянием А-дельта волокон.
- **Болевая тепловая чувствительность** - чувствительность, определяемая функциональным состоянием в основном С волокон с некоторым участием А-дельта волокон.
- **Болевая холодная чувствительность** - чувствительность, определяемая функциональным состоянием С и А-дельта волокон.

Конфокальная микроскопия роговицы

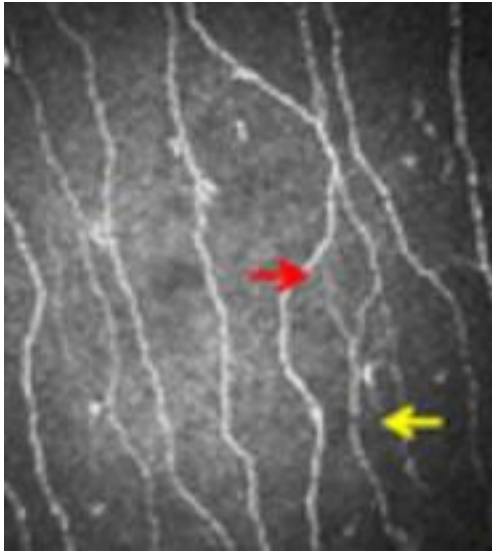
Объективная оценка состояния нервов роговицы при развитии сахарного диабета еще на доклинической стадии.



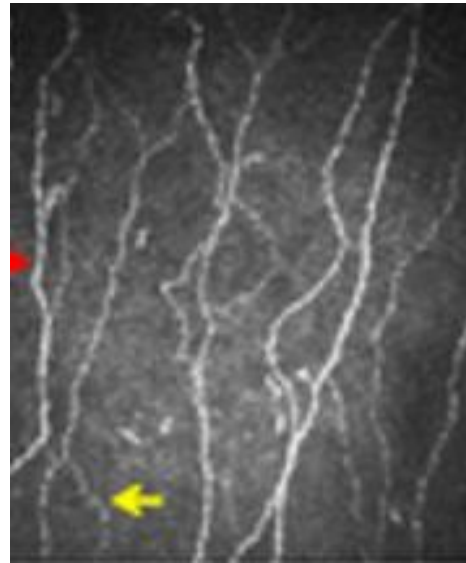
С помощью специального программного обеспечения проводится количественная оценка:

- ✓ плотности нервных волокон в роговице,
- ✓ общее число основных нервов на квадратный миллиметр ткани роговицы,
- ✓ плотность ветвей нервов роговицы,
- ✓ количество ветвей, исходящих из всех основных нервных стволов на квадратный миллиметр ткани роговицы;
- ✓ длины нервных волокон роговицы,
- ✓ общая длина всех нервных волокон и ветвей в пределах исследуемой области роговичной ткани.

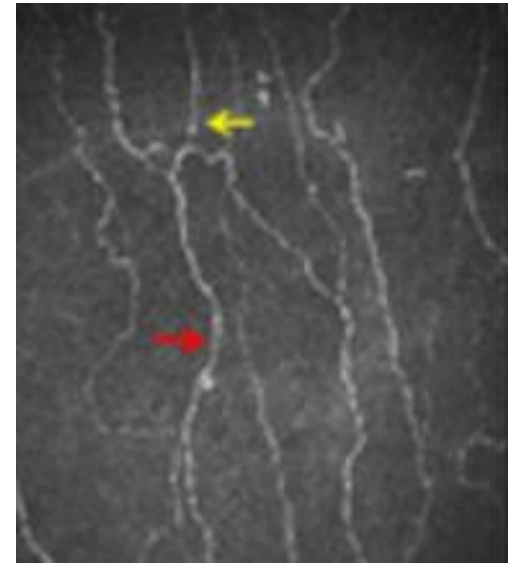
Изображение нервных волокон роговицы при конфокальной микроскопии



Норма



Нарушенная толерантность
к глюкозе



Сахарный диабет 2 типа

Диагностика автономной нейропатии

Клинические проявления	Методы	
	Обязательные	Дополнительные
Кардиоваскулярная форма	- Ортостатическая проба (снижение систолического АД > 30 мм рт. ст. при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное) - Отсутствие ускорения ЧСС на вдохе и его урежения на выдохе более чем на 10 уд/мин. - Проба Вальсальвы (отсутствие увеличения ЧСС при натуживании) более чем на 10 уд/мин	- Суточное мониторирование АД (отсутствие ночного снижения) - Холтеровское мониторирование ЭКГ (разница между макс. и мин. ЧСС в течение суток ≥ 14 уд/мин) - ЭКГ в пробе Вальсальвы (отношение макс. RR к мин. RR $\geq 1,2$)
Гастроинтестинальная форма	Опрос и осмотр (дисфагия, боли в животе, чередование диареи и запоров; ночная диарея; ощущение переполнения желудка; боли и тяжесть в правом подреберье, тошнота)	- Рентгенография желудочно-кишечного тракта - Эзофагогастродуоденоскопия - Сцинтиграфия желудка - Электрогастрография
Урогенитальная форма	Опрос и осмотр (отсутствие позывов к мочеиспусканию, проявления эректильной дисфункции; ретроградная эякуляция)	- Урофлоуметрия - УЗИ мочевого пузыря (объем остаточной мочи) - УЗДГ и дуплексное сканирование сосудов полового члена
Нераспознаваемая гипогликемия	Опрос и анализ дневника самоконтроля гликемии (больной не чувствует проявлений гипогликемии)	Непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови (CGM)

Критерии установления диагноза ДПН

Возможна ДПН

Симптомы или признаки

Вероятная ДПН

Симптомы и 2 признака

Подтвержденная ДПН

Симптомы и/или признаки и нарушение нервной проводимости

Субклиническая ДПН

Только нарушение нервной проводимости

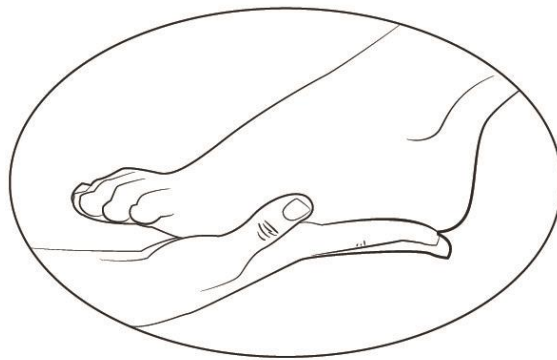
Формулировка диагноза ДПН

Диабетическая нейропатия дистальная сенсорная
(сенсомоторная) симметричная форма.

Стадии и клиническая картина ДПН

Стадии ДПН	Характеристика
Нейропатии нет	Симптомов и признаков нет
Клиническая ДПН	
хроническая болевая форма (30-35%)	Симптомы увеличивающиеся ночью: жжение, острая боль, пронзающая боль, покалывание; отсутствие или нарушение чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов.
острая болевая форма (3-30%)	Симптомы сходны с хронической болевой формой, но более выражены. Может быть ассоциирована с началом инсулинотерапии и гипергликемией. Нарушения чувствительности минимальны или отсутствуют
безболевая форма в сочетании с частичной или полной потерей чувствительности (50%)	Симптомов нет или имеется онемение стоп, снижение болевой и температурной чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов
Поздние осложнения	Нейропатическая деформация стоп, язвы, ампутации

Благодарю за внимание!



Диабетическая полинейропатия:
патофизиологические аспекты развития и
возможности патогенетической терапии.
Симптоматическая терапия
нейропатической боли.

Максимова Надежда Викторовна
к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии
врач-эндокринолог кабинета «Диабетическая стопа»
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова



ТЕРАПИЯ

www.therapy-journal.ru
www.rnmot.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российское общество по изучению боли
Российская ассоциация эндокринологов
Российское научное медицинское общество терапевтов

ДИАГНОСТИКА И РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕВОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ¹

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА ПО ПОДГОТОВКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

председатели экспертной группы: акад. РАН Г.А. Мельниченко, акад. РАН Н.Н. Яхно, академик РАН А.И. Мартынов.

ответственные исполнители: проф. Г.Р. Галстян, проф. Е.Г. Старостина, проф. И.В. Гурьева, д.м.н. А.Ю. Токмакова, к.м.н. М.В. Чурюканов

Состав экспертной группы: Г.А. Мельниченко – зам. директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр», директор Института клинической эндокринологии, председатель Московской ассоциации эндокринологов, вице-президент Российской ассоциации эндокринологов, академик РАН, проф., д.м.н.; М.В. Шестакова – зам. директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» по научной работе, директор Института диабета, академик РАН, проф., д.м.н.; Н.Н. Яхно – профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, президент Российского общества по изучению боли, академик РАН, проф., д.м.н.; А.И. Мартынов – профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, академик РАН, проф., д.м.н.; Г.Р. Галстян – зав. отделением диабетической стопы, главный научный сотрудник ФГБУ «Эндокринологический научный центр», проф., д.м.н.; Е.Г. Старостина – профессор кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», проф., д.м.н.; И.В. Гурьева – профессор кафедры эндокринологии терапевтического факультета ГБУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заведующая сектором медико-социальной экспертизы и реабилитации при эндокринных заболеваниях ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России, проф., д.м.н.; М.Л. Кукушкин – руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, ответственный секретарь Российского общества по изучению боли, проф., д.м.н.; М.В. Чурюканов – доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.С. Сеченова, к.м.н.; И.А. Строков – доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.С. Сеченова, к.м.н.; А.Ю. Токмакова – главный научный сотрудник отделения диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр», д.м.н.

Журнал «Терапия» №3, 2018
Междисциплинарный
консенсус экспертов по
результатам экспертного
совещания 23.01.2018, Москва

При нейропатической боли отсутствует прямая корреляция между степенью неврологического сенсорного дефицита и выраженностью болевого синдрома.

Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. - М.: Боргес, 2007.-192 с.

Объективизация нейропатической боли

Затрудняется:

- ✓ Разноплановостью клинической картины,
- ✓ Отсутствием четких диагностических критериев,
- ✓ Не все пациенты могут описать свои симптомы, пользуясь терминами и описаниями, характерными именно для этого патологического состояния, что может приводить к постановке ошибочного диагноза и выбору неправильной терапии.

Рекомендации:

- ✓ Использовать анкетирование,
- ✓ Учитывать, что ни один из вопросников не подменяет детального клинического обследования пациента.

Методы оценки боли

- Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) - 11-балльная шкала Ликерта
- Болевой вопросник МакГилла (MPQ) и его краткая форма (SF-MPQ)
- Вопросник pain DETECT
- Лидсская шкала оценки нейропатической боли (LANSS)
- Лидсская шкала оценки нейропатической боли для самостоятельного заполнения пациентом (S-LANSS)
- Вопросник нейропатической боли (NPQ)
- Диагностический вопросник нейропатической боли (DN4)
- Шкала нейропатической боли (NPS)
- Перечень симптомов нейропатической боли (NPSI)
- Краткая форма вопросника нейропатической боли (NPQ-SF)

Стадии и клиническая картина ДПН

Стадии ДПН	Характеристика
Нейропатии нет	Симптомов и признаков нет
Клиническая ДПН	
хроническая болевая форма (30-35%)	Симптомы увеличивающиеся ночью: жжение, острая боль, пронзающая боль, покалывание; отсутствие или нарушение чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов.
острая болевая форма (3-30%)	Симптомы сходны с хронической болевой формой, но более выражены. Может быть ассоциирована с началом инсулинотерапии и гипергликемией. Нарушения чувствительности минимальны или отсутствуют
безболевая форма в сочетании с частичной или полной потерей чувствительности (50%)	Симптомов нет или имеется онемение стоп, снижение болевой и температурной чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов
Поздние осложнения	Нейропатическая деформация стоп, язвы, ампутации

Эпидемиология нейропатической боли (2)

Англия, г. Ливерпуль, поперечное исследование,
пациенты с сахарным диабетом, $n = 350$

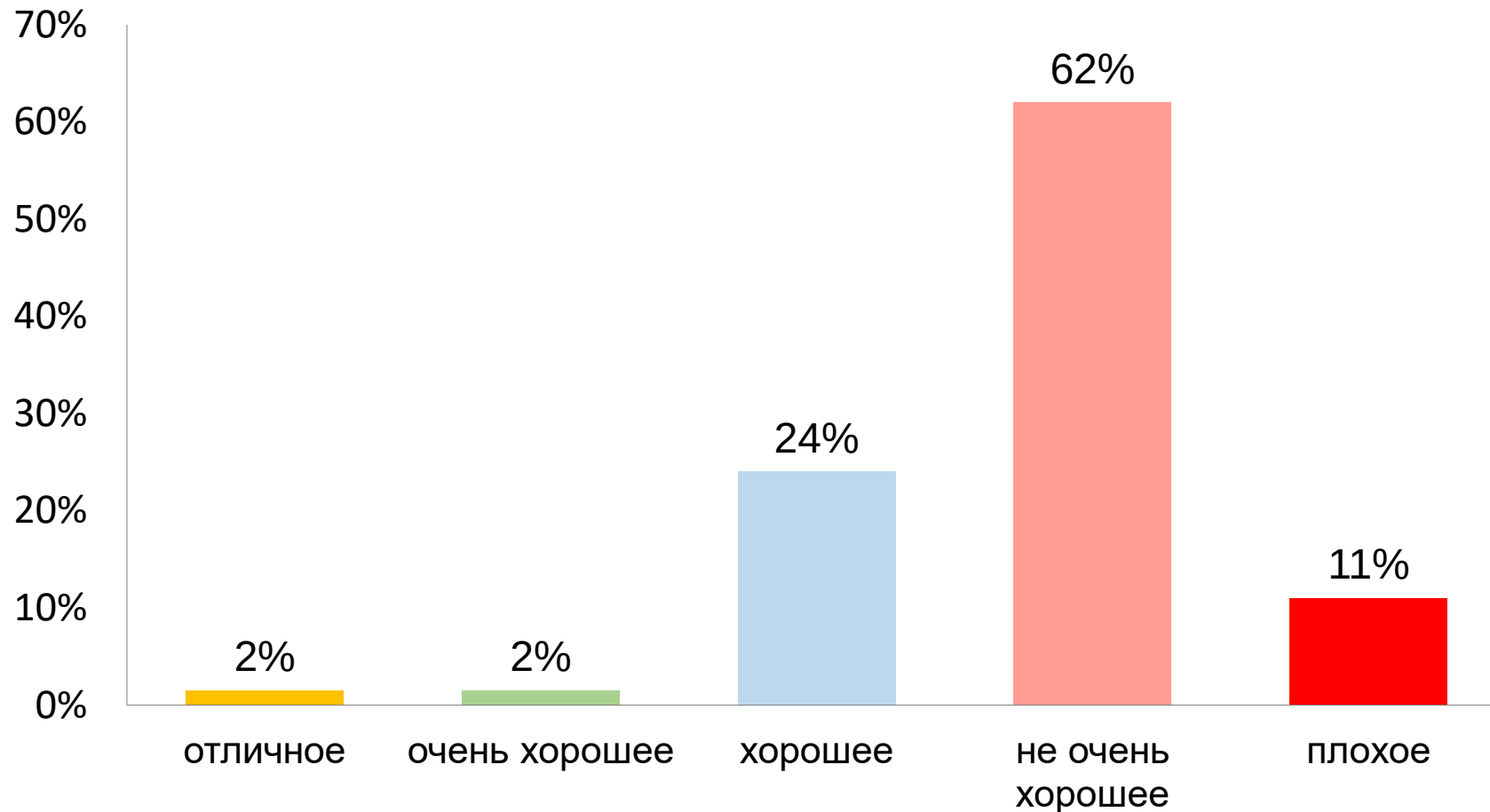
Результаты:

- ✓ Жалобы на боль в стопах у 16% пациентов с СД,
- ✓ Из них 12,5% никогда не сообщали о своих жалобах врачу и 39,3% никогда не получали никакого лечения по поводу боли в стопах.



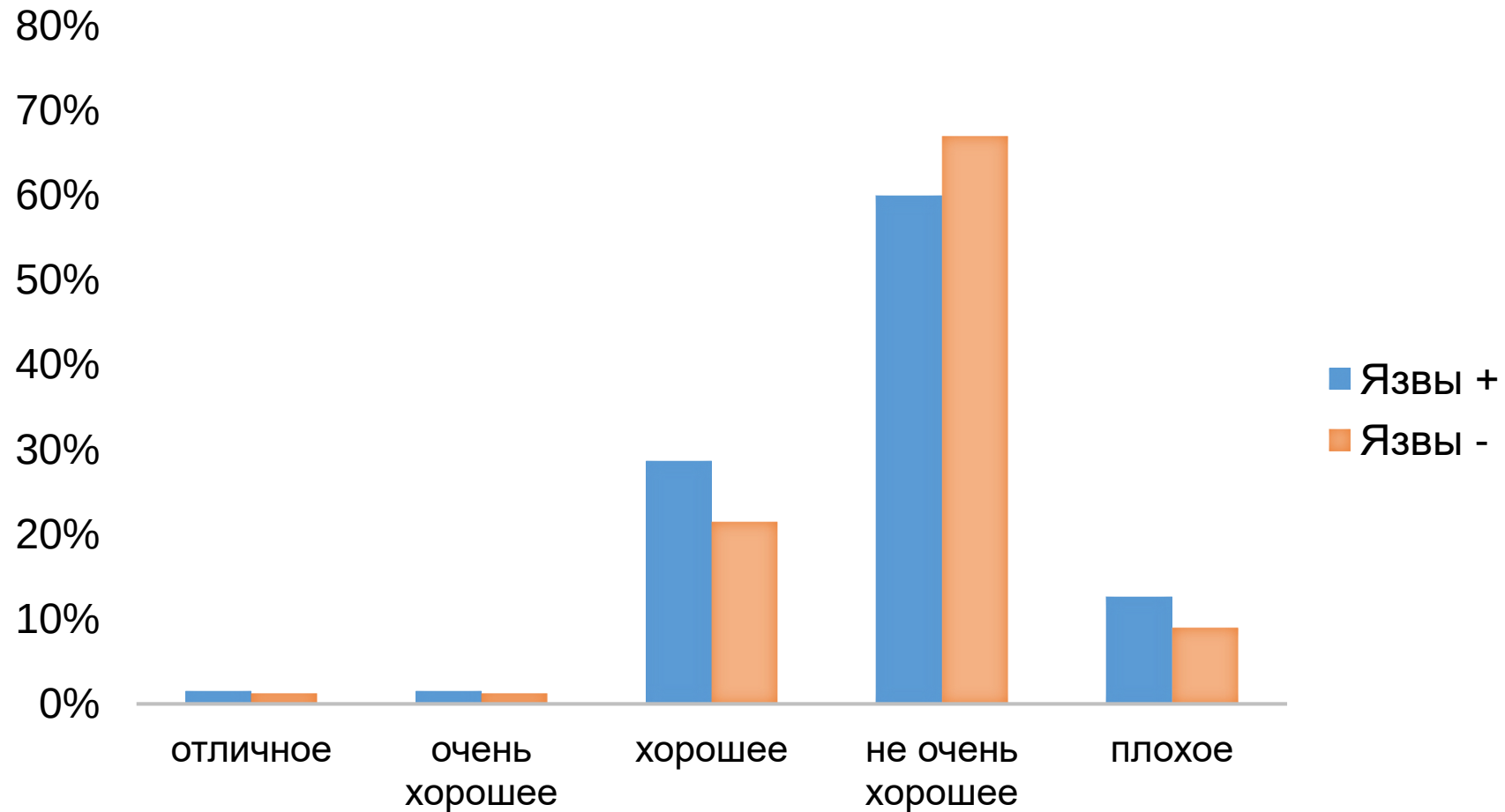
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (1)

Специализированный опросник NeuroQoI,
в исследование вошли пациенты с Диабетической Полинейропатией, n = 371



КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (2)

Показатели у больных с открытыми язвенными дефектами
и без них согласно опроснику NeuroQoI



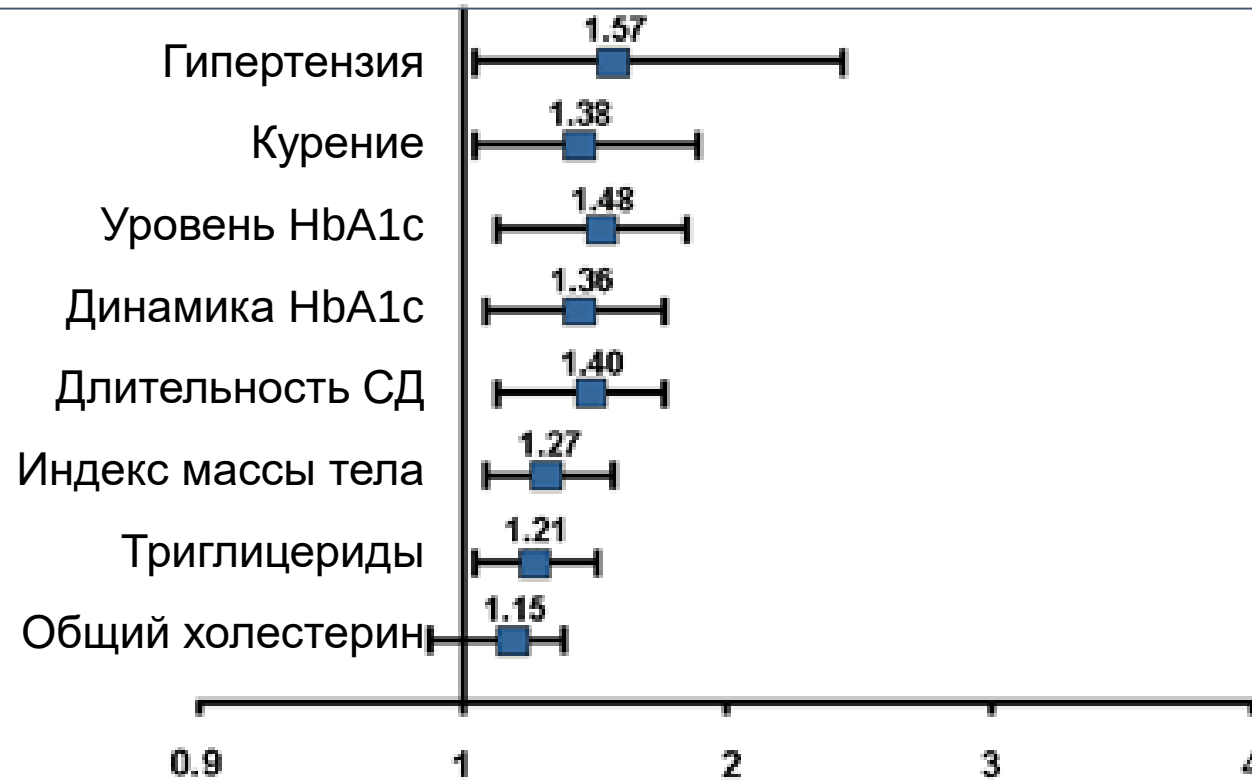
ЗАВИСИМОСТЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОТ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ

ФАКТОР	р
«БОЛЬ»	,03
«СНИЖЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ»	,589
«НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА»	,875
«АКТИВНОСТЬ И ВЗАИМООТНОШЕНИЯ»	,002
«ЭМОЦИИ»	,001
«НЕУВЕРЕННОСТЬ»	,166

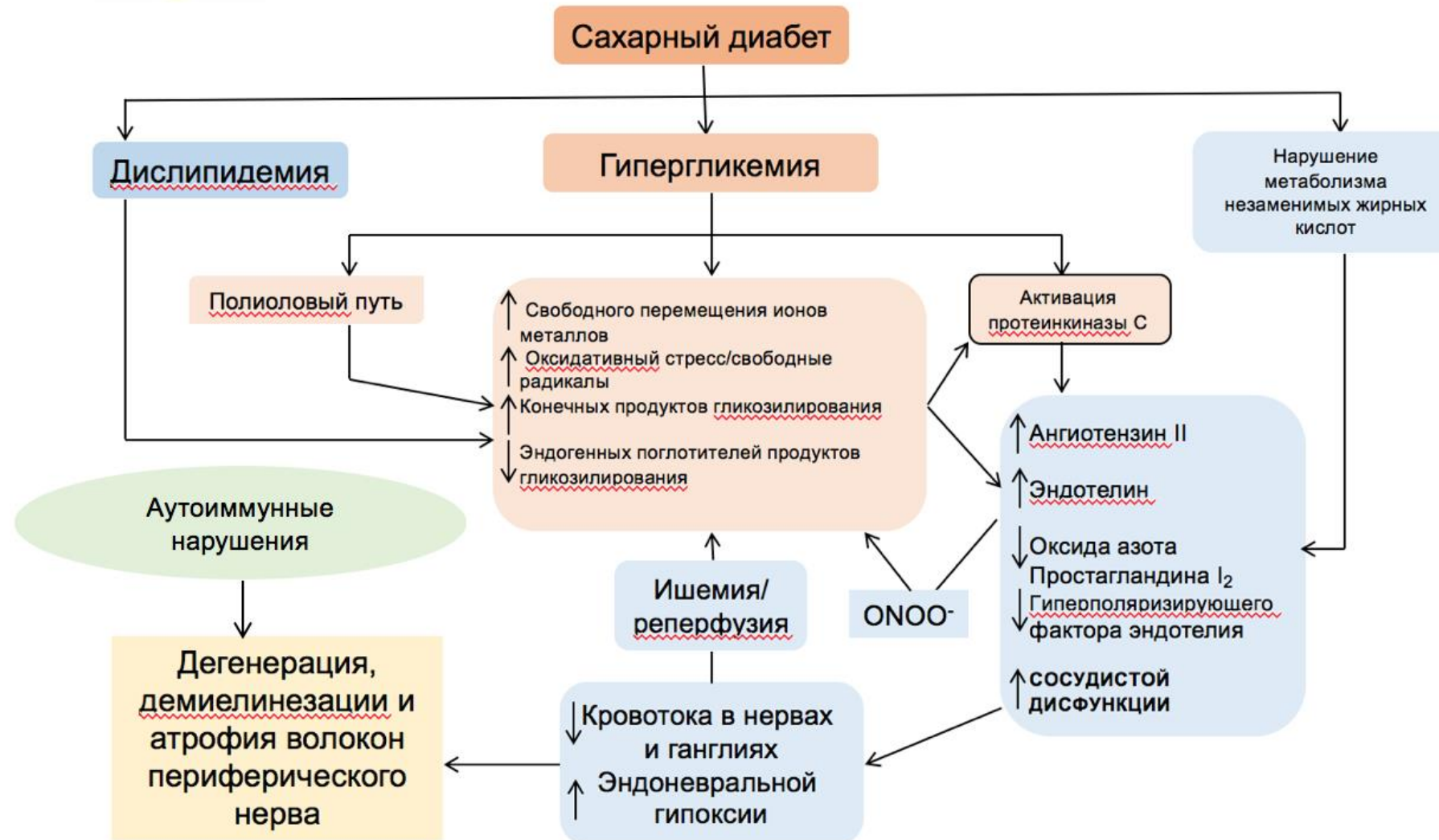
Факторы риска возникновения ДПН

EURODIAB Prospective Complications Study

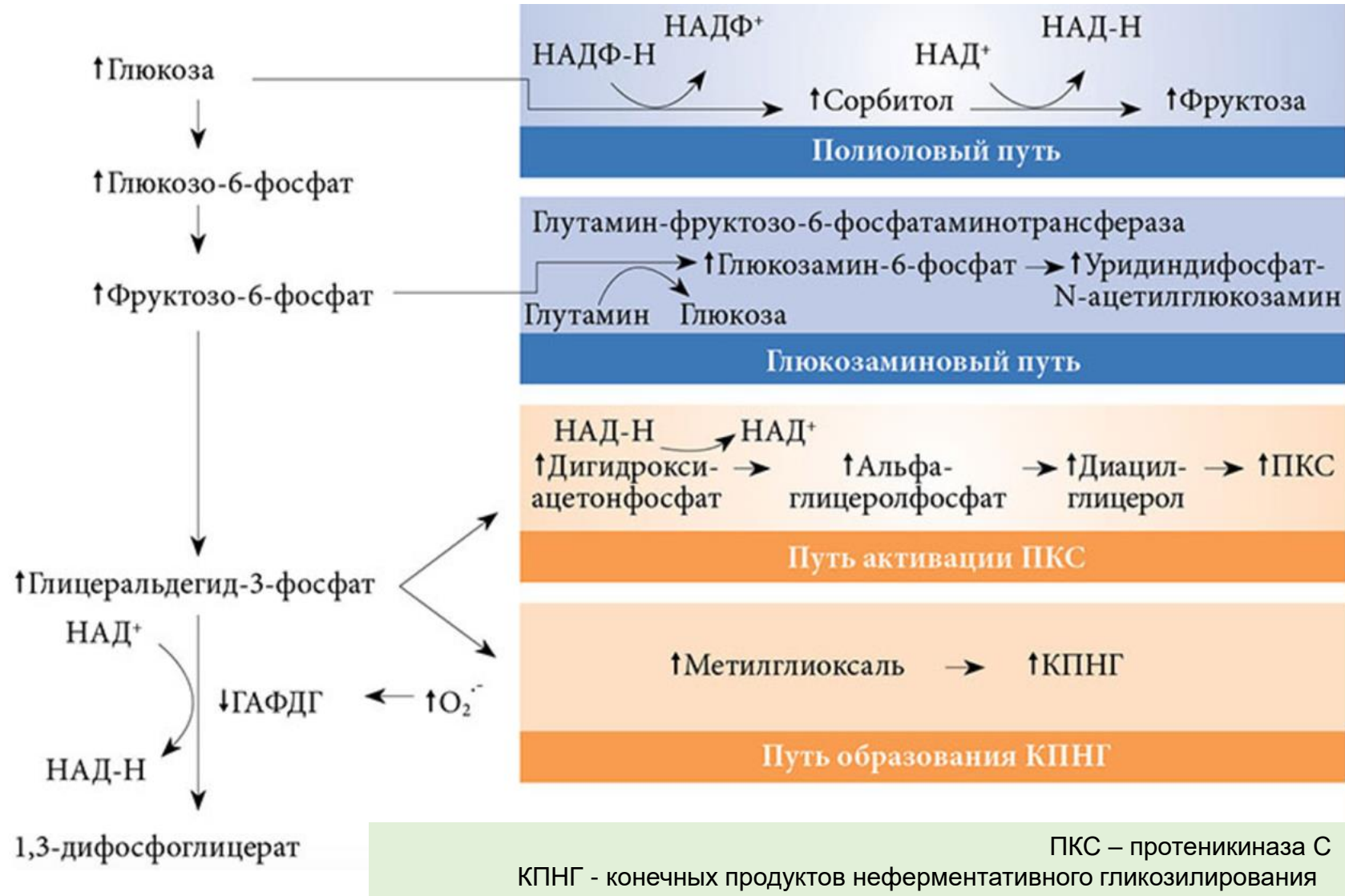
Отношение шансов (95% CI),
n=1101 с СД 1 типа, длительность наблюдения 7,3±0,6 лет
При отсутствии сердечно - сосудистых заболеваний и ретинопатии.



Патогенез диабетической полинейропатии (многофакторный, многокомпонентный)

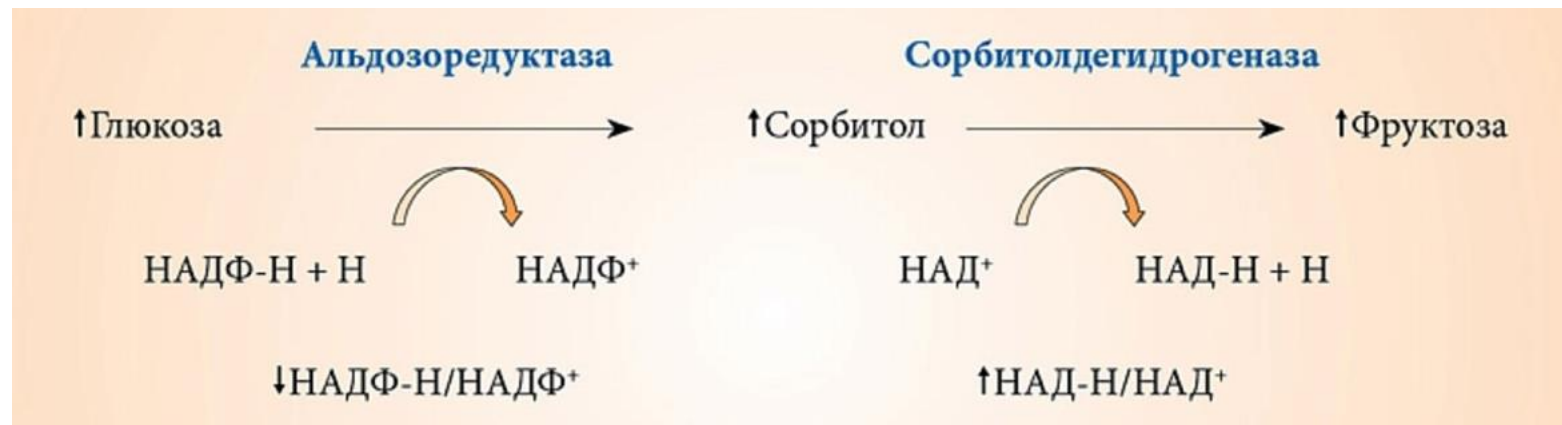


Основные пути гипергликемического повреждения тканей



Активация полиолового пути утилизации глюкозы

- ✓ Нервная ткань является независимым от инсулина потребителем глюкозы, что в условиях гипергликемии приводит к чрезмерной активации полиолового пути.



- ✓ Трансформация глюкозы по полиоловому пути в различных тканях увеличивается на 11–33%,
- ✓ Избыток сорбитола накапливается в нервной ткани, что вызывает осмотическое напряжение и таким образом действует цитотоксически.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

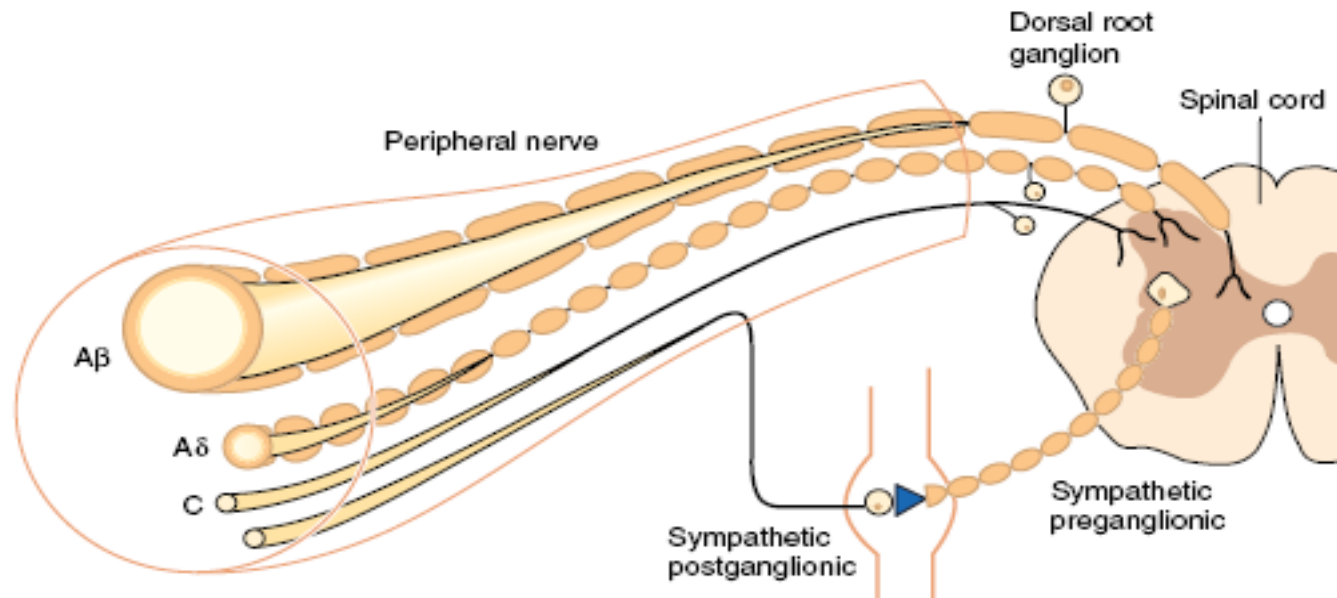
Нарушение метаболизма
жирных кислот

Активация протеинкиназы C

Продукция сосудосуживающих, ангиогенных и хемотаксических цитокинов:

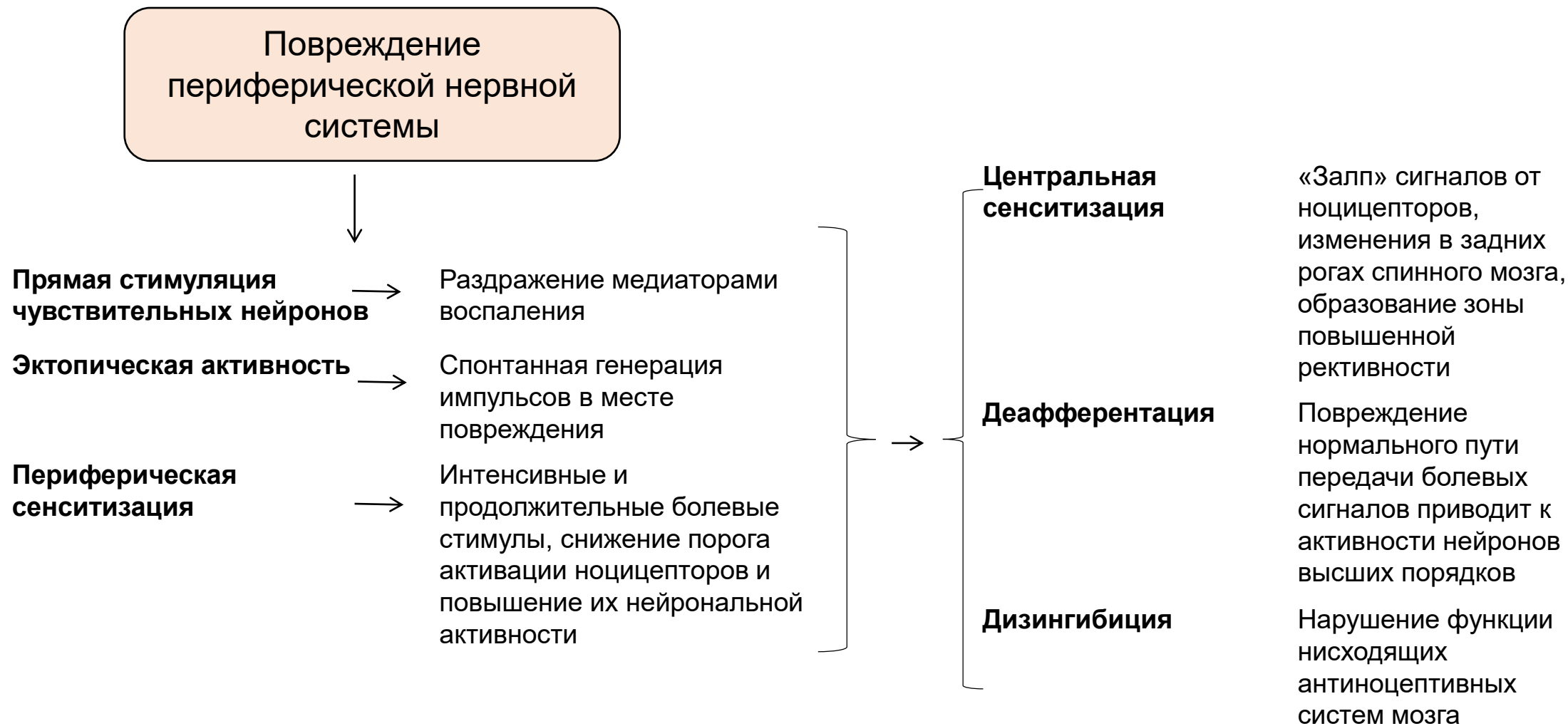
- ✓ Трансформирующего ростового фактора - TGF- β
- ✓ Фактора роста эндотелия сосудов – VEGF
- ✓ Эндотелина 1

Изменение структуры белковых рецепторов, вследствие чего возникает резистентность к инсулину.

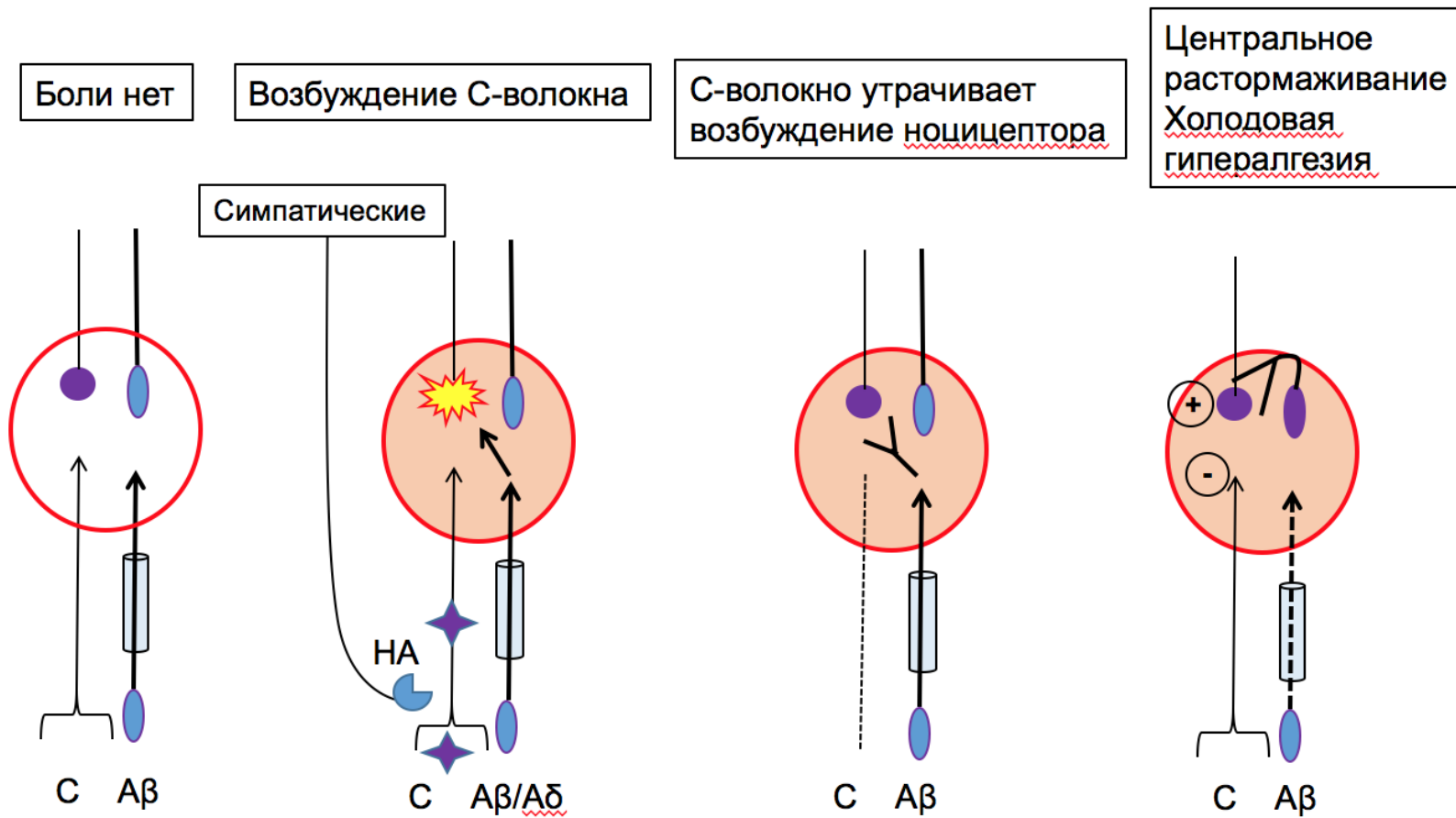


Типы волокон	Функция волокон
Aβ миелинизированные, толстые	Сенсорные волокна: глубокая, вибрационная, тактильная чувствительности
Aδ (дельта) Слабомиелинизированные, тонкие	Сенсорные волокна: тактильная, болевая, температурная чувствительности (восприятие укола, острой боли, холода)
C Немиелинизированные, тонкие	Сенсорные волокна: болевая, температурная чувствительности (восприятие тепла, жжения)
Aα, Aγ (гамма) Миелинизированные, толстые	Двигательные волокна
B Слабомиелинизированные, тонкие	Вегетативные волокна

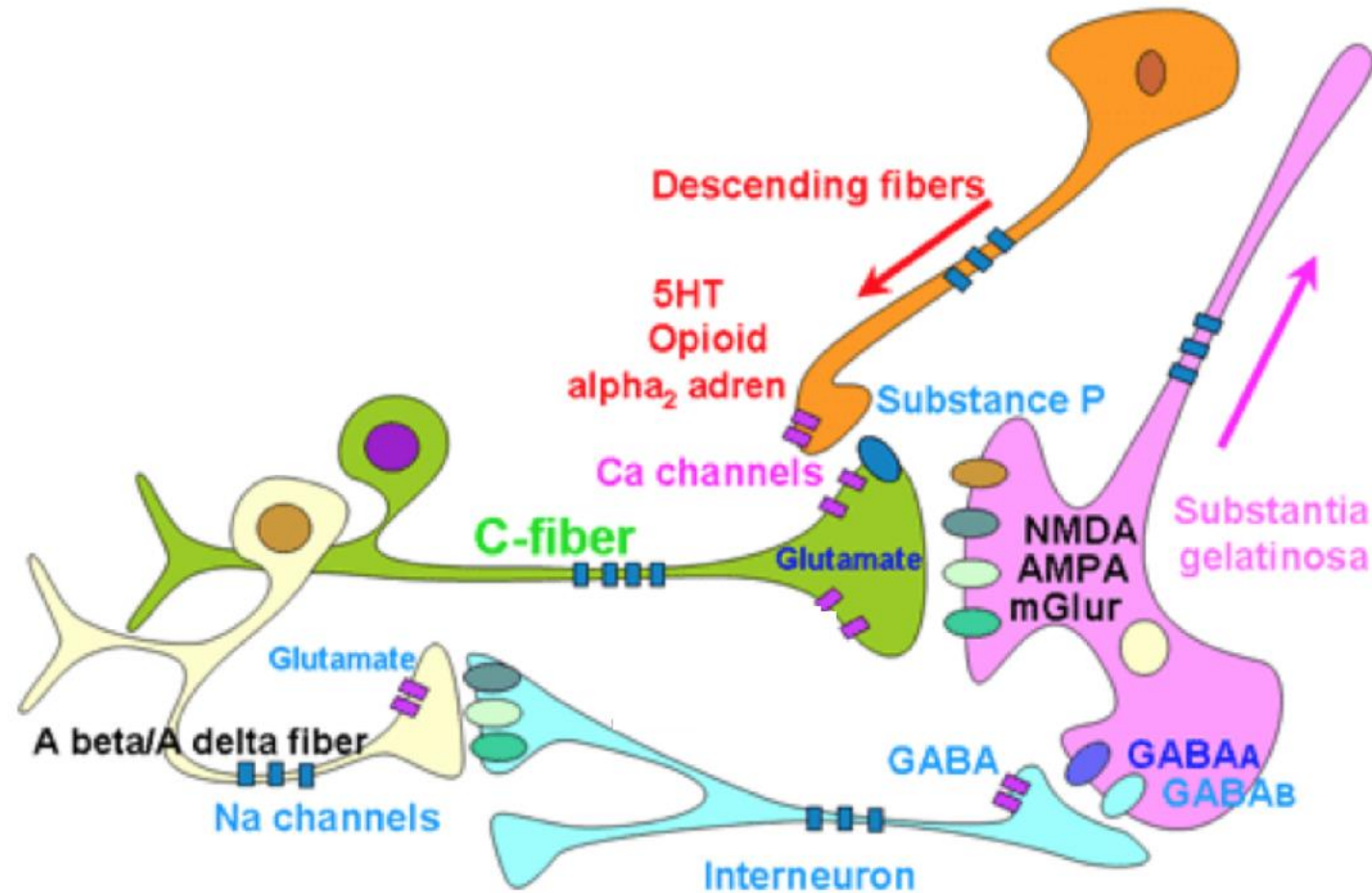
Патофизиология нейропатической боли (1)



Патофизиология нейропатической боли (2)



Патофизиология нейропатической боли (3)

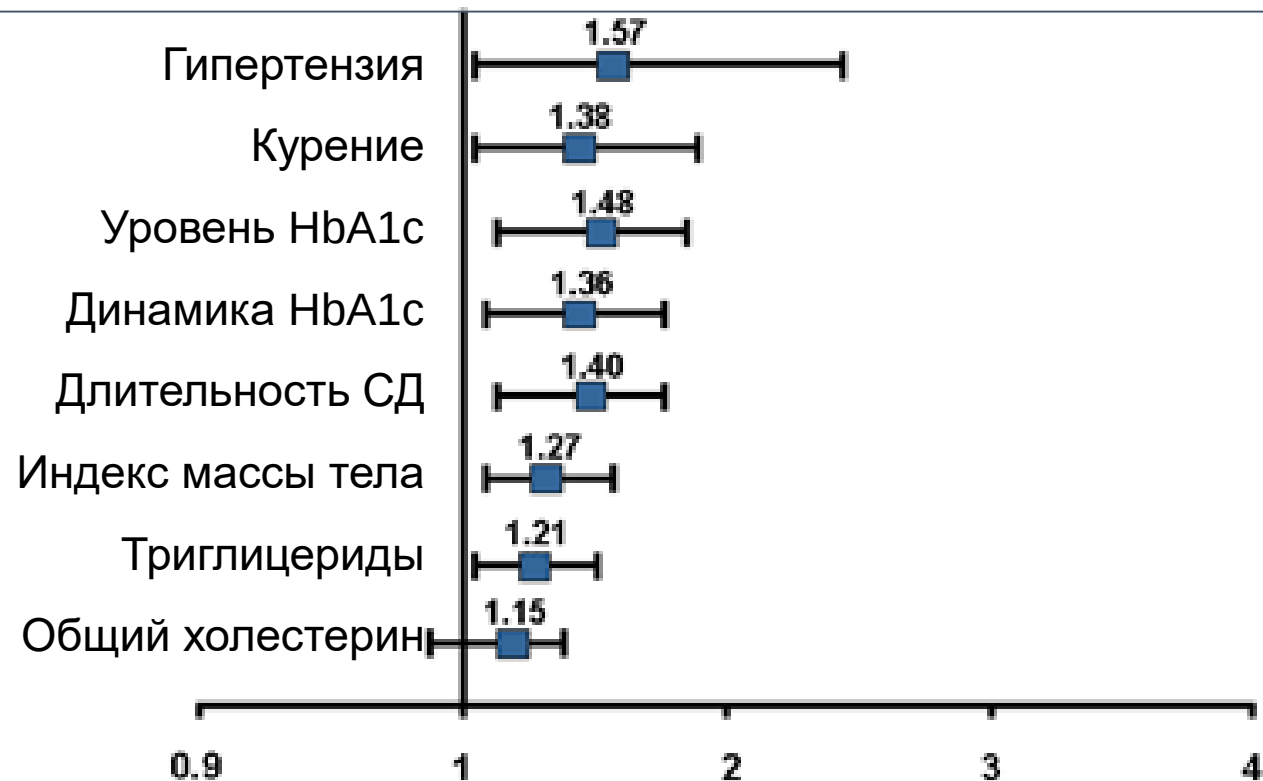


ПРОФИЛАКТИКА
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Факторы риска возникновения ДПН

EURODIAB Prospective Complications Study

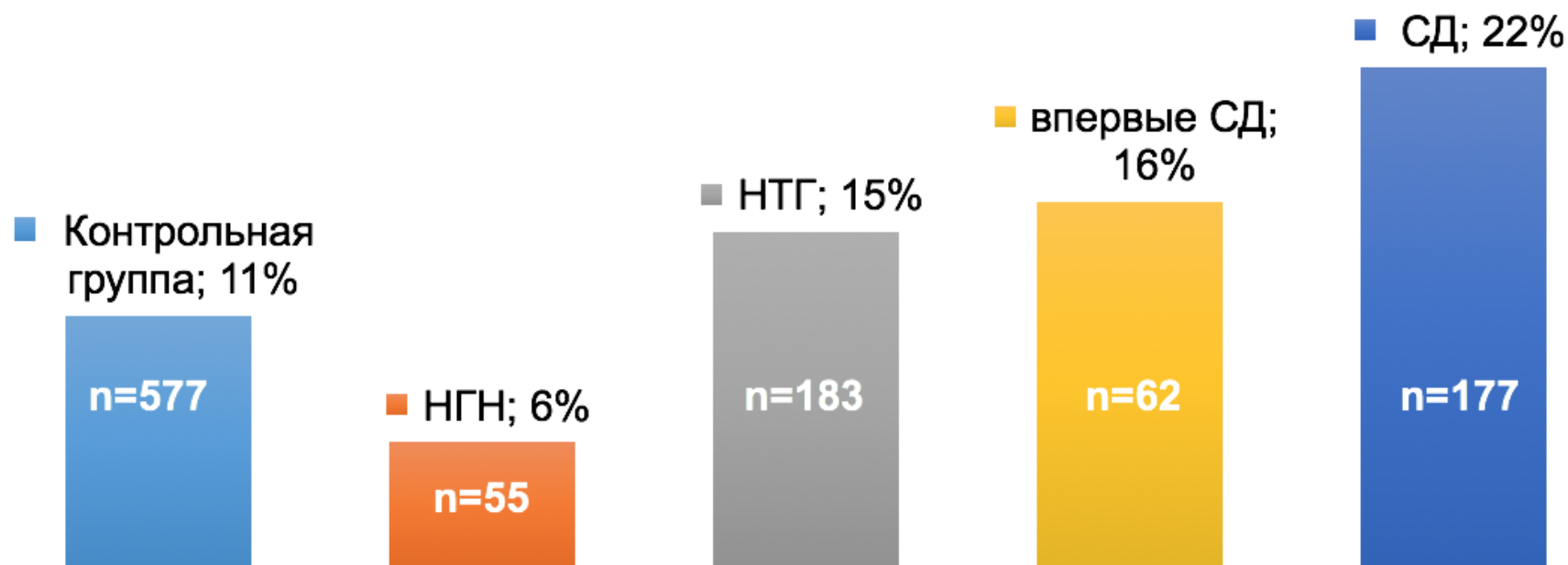
Отношение шансов (95% CI),
n=1101 с СД 1 типа, длительность наблюдения 7,3±0,6 лет
При отсутствии сердечно - сосудистых заболеваний и ретинопатии.



Распространенность ДПН

(MONICA/KORA Augsburg Surveys F4 (Возраст 61-82 года), n=1100)

Снижение вибрационной и/или тактильной видов чувствительности



НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ (1)

Абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия

(медиана показателей в группе исследования 150/82 мм рт. ст.)

- факторы риска развития идиопатической аксональной
нейропатии!



*Vesser NA et al. Chronic Idiopathic Axonal Polyneuropathy Is
Associated With the Metabolic Syndrome. Diabetes Care, Vol. 36.
p.817-822, 2013*

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ (2)

Ожирение и гипертриглицеридемия – независимые факторы риска снижения

- интраэпидермальной плотности нервных волокон,
- регенераторного потенциала немиелинизированных кожных нервных волокон.



Singleton JR et al. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. Ann Neurol. 2015; 77 (1): 146-153

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕКОЙ ХИРУРГИИ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ (1)

Через 6 месяцев после оперативного лечения
наблюдалось значительное улучшение:

- ✓ *Вес*
- ✓ *HbA1c*
- ✓ *Артериальное давление*
- ✓ *Триглицериды*
- ✓ *Симптомы нейропатии*
- ✓ *Состояние немиелинизированных волокон (С-волокон) по данным*
- ✓ *конфокальной микроскопии*

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕКОЙ ХИРУРГИИ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ (2)

По данным оценки электрической проводимости кожи (SudoscantM), шкалы NISS-LL и количественного сенсорного тестирования через 24 недели восстанавливается:

судомоторная автономная дисфункция тонких С-волокон.

Модификация факторов риска полинейропатии при метаболическом синдроме

Физическая нагрузка (аэробные
упражнения 6 месяцев по 150 мин. в
неделю, занятия 2 раза в неделю) и снижение веса на
7% от исходного
путем соблюдения диетических
рекомендаций улучшают:

✓ регенераторный потенциал мелких
немиелинизированных кожных нервных
волокон.

**МОДИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ДПН
ПРИВОДИТ К
ВОССТАНОВЛЕНИЮ
ТОНКИХ С - ВОЛОКОН**

**за счет уменьшения негативного влияния на
состояние нервной ткани и увеличения ее
регенеративного потенциала!**

ЛЕЧЕНИЕ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Принципы лечения ДПН

1. Раннее начало терапии
2. Этиопатогенетический подход
3. Доказанная высокая эффективность (двойные слепые рандомизированные, плацебо контролируемые исследования, открытые исследования)
 - улучшение симптоматики
 - улучшение функции нерва
4. Безопасность терапии

- ✓ Симптоматическое лечение следует начинать при показателе боли ≥ 4 по ВАШ
- ✓ Цель симптоматической терапии - 100% обезболивание, но допустимо достижение эффекта ≥ 30 -50%
- ✓ Лечение длительное (от 2-4 недель)

Нейропатическая боль – это больше, чем просто боль



Nicholson B, Verma S. *Pain Med.* 2004;5(S1):S9-S27

Meyer-Rosberg K, et al. *Eur J Pain.* 2001;5:379-89

Argoff CE, et al. *Clin J Pain.* 2007;23:15-22.

O'Connor AB. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(2):95-112.

Анализ типичной практики

- Проспективный опрос 180 пациентов, пришедших в амбулаторный центр с диагнозом ДПН
- Альтернативное и дополнительное стандартам лечение принимали 43% пациентов с ДПН
 - Витамины – 35%
 - Магнитотерапия – 30%
 - Акупунктура – 30%
 - Травы – 22%
 - Мануальная терапия – 21%
- 48% пациентов использовали > 1 метода «нестандартного» лечения.

Патогенетическое лечение ДПН

«АЛГОРИТМЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ»

Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой
7-й выпуск

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой или ОПЖ <5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риска тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

**Исследования DCCT, EDIC, UKPDS
феномен «гипергликемической памяти»,
(«метаболическая память», «наследственный эффект»)**

- «Гипергликемическая память» - это сохранение негативного влияния предшествующей гипергликемии,
- Реализуется за счет образования КПГ и эпигенетических влияний (изменения экспрессии генов и фенотипа клеток),
- Определяет необходимость раннего адекватного и длительного гликемического контроля.

Патогенез

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Тиоктовая,
альфа-
липоевая
кислоты

Метаболическая теория

- ✓ **Оксидативный стресс/свободные радикалы**
- ✓ Гликирование тубулина и нейрофиламентов
- ✓ **Активация сорбитолового пути** утилизации глюкозы
- ✓ Повреждение митохондрий
- ✓ Снижение факторов роста нервов

Эпалрестат

Сосудистая теория (Микроангиопатия)

- ✓ Эндоневральная гипоксия (изменения в базальной мембране и эндотелии артерии, снижение NO зависимой вазодилатации)
- ✓ Нарушения в гемореологии (снижение деформационной способности эритроцитов, повышение агрегации и адгезии тромбоцитов, активация свертывания)

Диабетическая полинейропатия

Патогенетическое лечение ДПН (1)

Вид нарушения	Класс препаратов	Цель терапии	Статус РКИ*
Полиоловый путь обмена	Ингибиторы альдозоредуктазы эпалрестат	Снижение содержание сорбитола в нерве	Зарегистрирован в Японии и Индии
Повышение уровня протеинкиназы С	Ингибирование протеинкиназы С рибокситаурин мезилат	Нормализация кровотока	Исследования продолжаются
Повышение уровня продуктов гликирования	Аминогуанидин	Ингибитор образования продуктов гликирования	Токсичен Поиски продолжаются
Окислительный стресс	α -липоевая кислота и ее соли	Содержание свободных радикалов	Эффективно
Трофики нерва	Фактор роста нерва NGF Нейротрофный фактор rhBDNF Нейротрофин-3 (NT-3)	Регенерация нервного волокна	Неэффективно Неэффективно
Активность Na^+/K^+ АТФ-азы	Повышает активность Na^+/K^+ АТФ-азы С-пептид	Увеличивает скорость проведения импульса по нервному волокну Нормализует эндоневральный кровоток	Исследования продолжаются

Патогенетическое лечение ДПН (2)

Эпалрестат – ингибитор альдозоредуктазы, участвующей в метаболизме глюкозы с образованием сорбитола.

- Зарегистрирован в Японии и Индии,
- В настоящее время проводится III фаза клинических исследований для лечения пациентов с ДПН.

Патогенетическое лечение ДПН (3)

С-пептид

- Пептид, секретируется β клетками поджелудочной железы в эквимольных количествах с инсулином,
- Имеет значительно более длительный период полураспада,
- Обладает инсулиномиметическими эффектами.

Патогенетическое лечение ДПН (4)

С-пептид

- Нормализует экспрессию инсулиновых рецепторов в нервном волокне,
- Повышает активность Na^+/K^+ АТФ-азы (*фермент активного транспорта, встроенный в наружную плазматическую мембрану клетки*),
- Снижает отек в перехватах Ранвье,
- Увеличивает скорость проведения импульса по нервному волокну,
- Нормализует эндоневральный кровоток.

Патогенетическое лечение ДПН (5)

С-пептид

1,8 мг/сутки длительно (3 и 6 месяцев)

- увеличивает скорость проведения импульса по n. suralis
- улучшает вибрационную чувствительность

Ekberg K. et al. Diabetes 2003. 52:536-541

Ekberg K. et al. Diabetes Care 2007. 30: 71-76

Инъекции пролонгированной формы С-пептида в течение
52 недель

- улучшали вибрационную чувствительность
- влияния на скорость проведения импульса не отмечено

John Wahren et al. Neurodiab 2015. O24

α-липоевая кислота

(1,2-дителиолан-3-пентаноевая кислота (C₈ H₁₄ O₂ S₂))

- ✓ Известны этилендиаминовая, трометамоловая и меглюминовая соли α -липоевой кислоты,
- ✓ Естественный липофильный антиоксидант (связывает свободные радикалы SH-группами и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в перекисном окислении липидов),
- ✓ Играет роль в преобразовании глюкозы в энергию (является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса),
- ✓ Находится в каждой клетке человеческого тела,
- ✓ Синтезируется в печени при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот,
- ✓ Содержится в пищевых продуктах: красное мясо, печень, зеленые овощи, картофель, дрожжи.

Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования по эффективности тиоктовой кислоты

Исследование	N	Введение/доза, мг	Длительность	Результаты	Безопасность
ALADIN I	382	в/в, 100/600/1200 плацебо	3 нед.	TSS+, NDS+, HPAL+	Хорошая
ALADIN II	65	600/1200/плацебо	2 года	NCV suralis+, NCV tibialis +, SNAP+, DML-, NDS-	Хорошая
ALADIN III	508	в/в 600, перорально 1200/плацебо	3 нед. в/в, 6 мес. Перорально	TSS+, Y Aladin I HPAL+, NDS+, NDSLL+	Хорошая
DEKAN	73	Перорально 800/плацебо	4 мес	HRV+, QT-	Хорошая
ORPIL	24	Перорально 1800/плацебо	3 нед.	TSS+, HPAL+, NDS+	Хорошая

оценочные критерии: TSS—Total Symptom Score; NDS—Neuropathy Disability Score; HPAL—Hamburg Pain Adjective List; SNAP – Sensory Nerve Action Potential; NCV — Nerve Conduction Velocity; DML — Distal Motor Latency; (+) – улучшение, (-) – нет эффекта.

NATHAN I

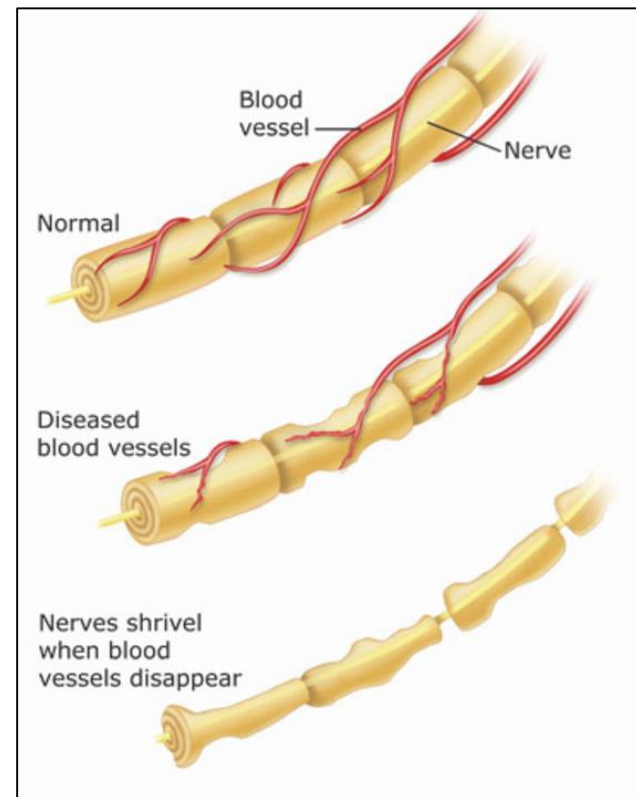
Эффективность и безопасность применения **ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ**

4 года, 600 мг/сутки

<i>параметр</i>	АЛА N = 213	Плацебо N = 207	p
NIS-LL +7 (nds)	- 0.37± 5.59	0.29± 5.37	0.105
Шкала NIS	- 0.68 ± 6.44	0.61± 6.61	< 0.05
n.peroneus (м/с)	- 0.35± 4.23	- 0.06± 4.07	НД
n.suralis (μV)	- 0.20± 2.34	-0.15± 2.43	НД
Вибрация	0.87± 2.35	0.76± 2.38	НД
Мышечная слабость	- 0.21± 1.57	0.17± 2.12	< 0.05

Предикторы эффективности тиоктовой (α-липоевой) кислоты

- ✓ Наличие «**позитивной**» неврологической симптоматики
- ✓ Уровень гликированного гемоглобина **<7,5%**
- ✓ Порог вибрационной чувствительности по биотезиометру **менее 16 В**
- ✓ **Сохранная тактильная** чувствительность (монофиламент 10 г)
- ✓ **Уровень боли <4 баллов по ВАШ**



Рекомендации по использованию тиоктовой (α-липоевой) кислоты

- ✓ **Различные режимы назначения** (600 мг ×1 раз/сут, 300 мг ×2 раза/сут, 900 мг ×1 раз/сут, 300 мг ×3 раза/сут) при лечении болевой формы ДПН **одинаково эффективны,**
- ✓ **Чаще нежелательные явления** наблюдаются при однократном приеме больших доз препарата. В подобной ситуации для улучшения переносимости суточную дозу препарата обычно делят на два–три приема,
- ✓ Прием препарата строго за 30-40 мин до еды,
- ✓ С целью поддержания эффекта курсы необходимо проводить 2 раза в год.

Алгоритм лечения боли при ДПН

Боль ≤ 3 по ВАШ

Нормализация гликемии, АД, уровня липидов

боль ≥ 4 по ВАШ

Тиоктовая, альфа-
липоевая кислоты

Оценка противопоказаний и сопутствующих заболеваний для назначения
монотерапии симптоматическими препаратами

Амитриптилин

Габапентин или Прегабалин

Дулоксетин

При отсутствии или недостаточном эффекте смена препарата для
монотерапии с учетом противопоказаний

Дулоксетин или
Габапентин,
Прегабалин

Амитриптилин или Дулоксетин

Амитриптилин или
Габапентин,
Прегабалин

При отсутствии или недостаточном эффекте добавление Трамадола в
качестве комбинированной терапии

✓ Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) не рекомендованы для лечения нейропатической боли в связи с недостаточной эффективностью и высоким риском развития побочных эффектов (нефротоксичность)!

Рекомендации профессиональных сообществ по препаратам первой, второй и третьей линии для симптоматической терапии болевой ДПН

Препараты	ADA	AAN	EFNS	ASPE	IASP	NeuPSIG	Toronto Group	CPS	NICE
Антиконвульсанты									
Прегабалин	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1 или 2-я
Габапентин	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	1-я	1-я, 2-я	1-я	1 или 2-я
Карбамазепин	-	-	-	2-я	-	-	-	-	-
Вальпроаты	-	2-я	-	-	-	-	-	-	-
Антидепрессанты									
Трициклические	1-я, 2-я	2-я (не все)	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1 или 2-я
СИОЗСН (Дулоксетин)	1-я	2-я	1-я	1-я	1-я	1-я	1-я	2-я	1 или 2-я
Опиоиды									
Трамадол	3-я	3-я	2-я	2-я	2-я, 3-я	2-я	3-я	2-я	3-я
Оксикодон	3-я	3-я	3-я	1-я	2-я, 3-я	3-я	3-я	2-я	-
Другие опиоиды, опиаты	3-я	3-я	3-я	-	2-я, 3-я	3-я	-	3-я	-

ADA – Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association), **AAN** – Американская неврологическая ассоциация (American Association of Neurology), **EFNS** – Европейская федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies), **ASPE** – Американское общество учителей по вопросам боли (American Society of Pain Educators), **IASP** – Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain), **NeuPSIG** – Группа по изучению нейропатической боли (Neuropathic Pain Study Interest Group), **Toronto Group** – Торонтская группа экспертов по изучению нейропатии, **CPS** – Канадское общество по изучению боли (Canadian Pain Society), **NICE** – Национальный институт клинического качества (National Institute For Clinical Excellence) Великобритании.

Симптоматическая терапия ДПН (1)

Группа ЛС	Название	Средняя терапевтическая доза, мг в сутки
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин	25-150
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина	Дулоксетин	60
Противосудорожные препараты	Габапентин	300-3600
	Прегабалин	150-600
	Карбамазепин	200-800
Опиаты	Трамадол	100-400
Препараты местного действия	Капсаицин (Нонивамид), мазь	3-4 раза в день
	Лидокаин, пластырь	1-2 раза в день

Принципы лечения болевой ДПН

- ✓ В первую очередь применяются препараты 1-ой или 2-ой линии,
- ✓ При недостаточной эффективности или непереносимости необходимо перейти на любой другой препарат 1-ой или 2-ой линии,
- ✓ Дозу препарата титровать постепенно,
- ✓ Делать вывод о неэффективности препарата после достижения максимальной терапевтической дозы и терапии в течение «тестового периода»,
- ✓ Отмену препарата проводить путем постепенного снижения дозы.

Цели лечения болевой ДПН

- ✓ Хороший результат лечения – уменьшение выраженности болевого синдрома на 50% по ВАШ,
- ✓ Удовлетворительный результат – уменьшение на 30%,
- ✓ После уменьшения интенсивности болевого синдрома обычно достигается *основная цель лечения - восстановление или улучшение функционирования пациента и его качества жизни.*

Проблемы при лечении нейропатической боли

Пациент ассоциированные:

- нежелание сообщать о боли,
- злоупотребление алкоголем.

Зависящие от врача:

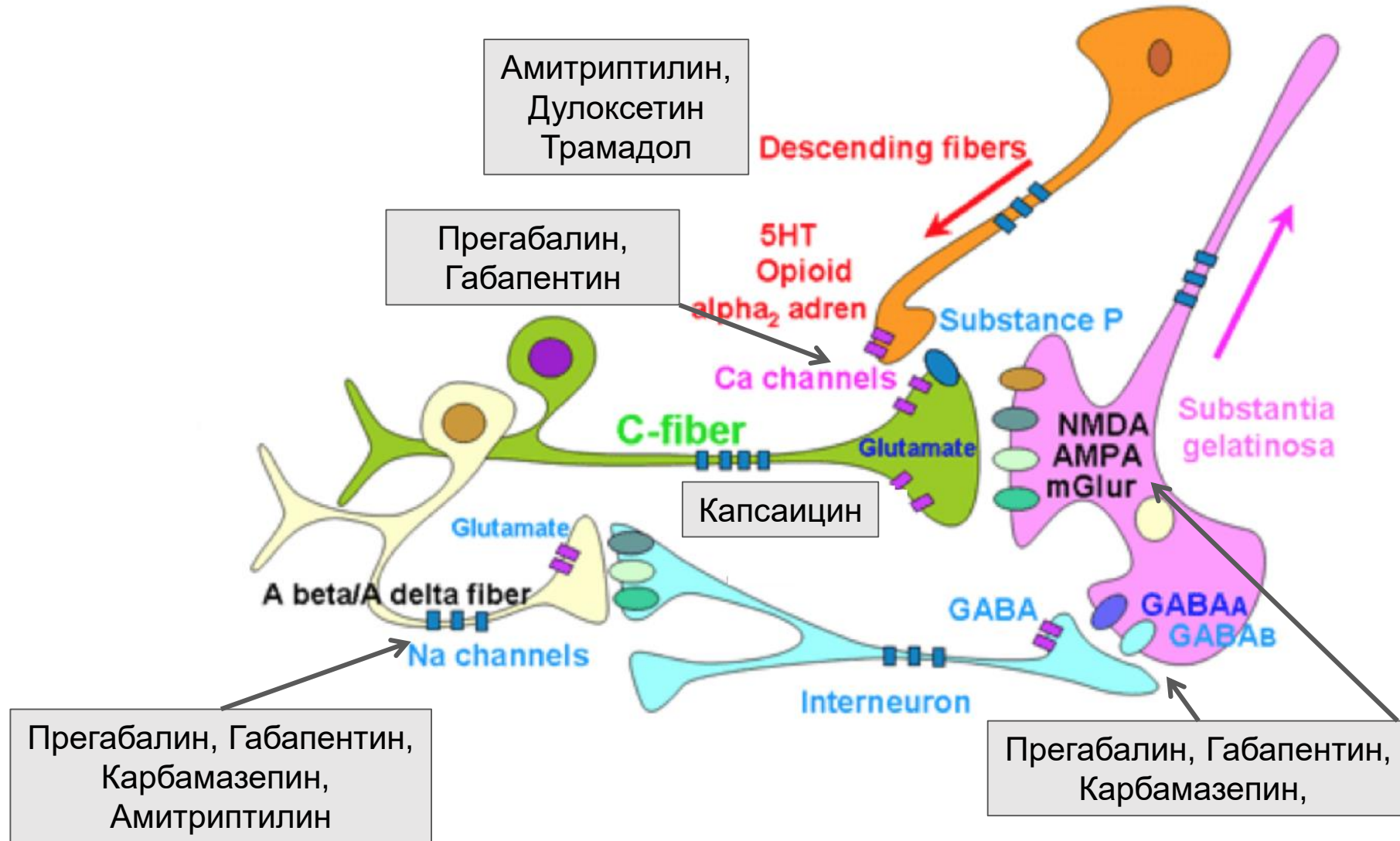
- страх вызвать зависимость,
- страх быть мошенником.

Зависящие от системы здравоохранения:

- усложнение выдачи препаратов.



Симптоматическая терапия ДПН



Рациональные комбинации симптоматических препаратов при лечении болевой формы ДПН

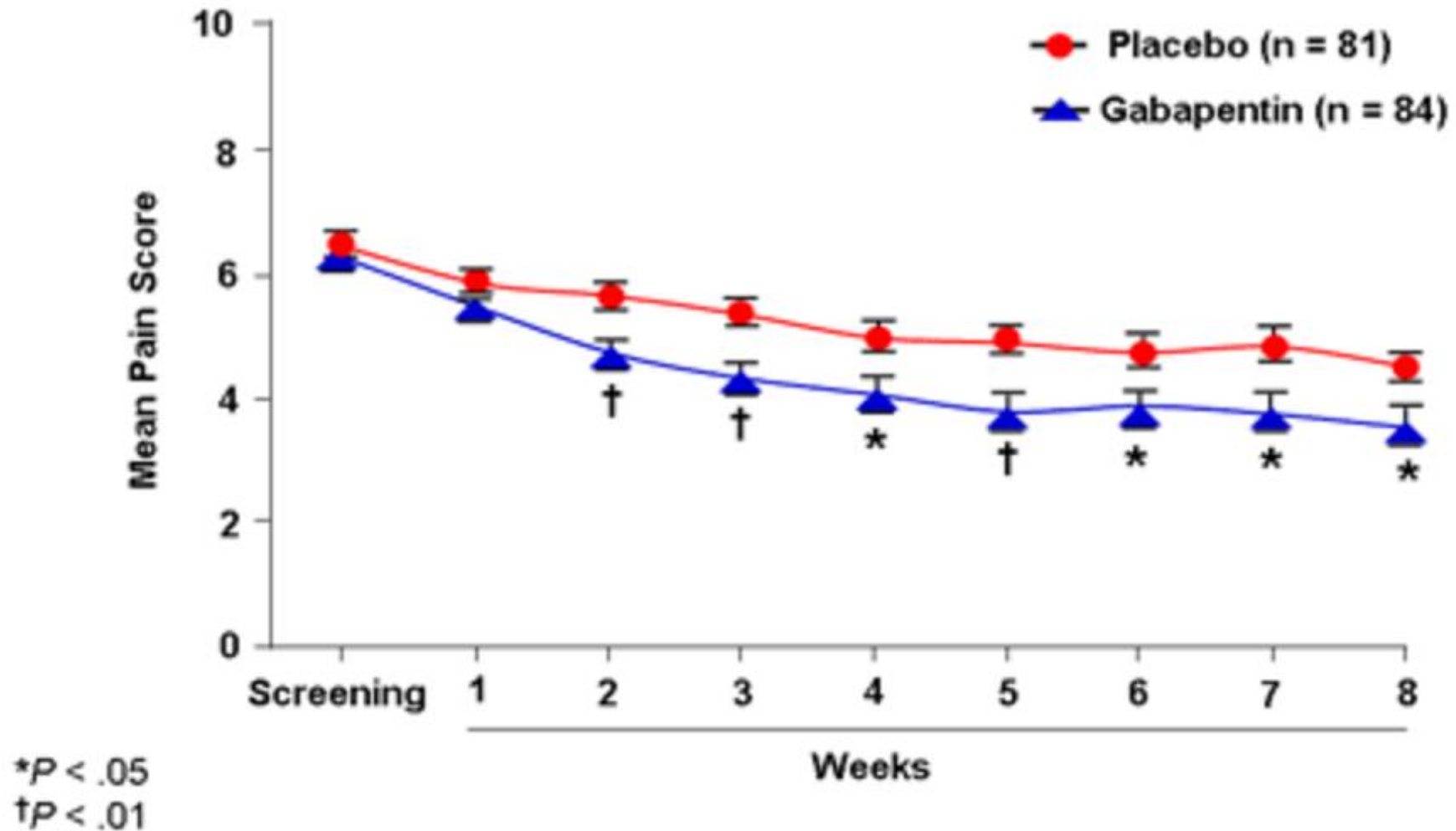
Препарат	Допустимая комбинация	Нерациональные комбинации
Прегабалин, габапентин	СИОЗСН, ТЦА, опиоиды	Прегабалин, габапентин
СИОЗСН	Прегабалин, габапентин, опиоиды	Другие СИОЗСН, ТЦА, трамадол
ТЦА	Прегабалин, габапентин	СИОЗСН, опиоиды
Трамадол	Прегабалин, габапентин	СИОЗСН, ТЦА, опиоиды
Другие опиоиды	Прегабалин, габапентин, СИОЗСН, ТЦА	Трамадол

Симптоматическая терапия ДПН (2)

Габапентин – первый в мире препарат, зарегистрированный для лечения всех видов нейропатической боли.

- Связывается с добавочной субъединицей альфа-2-дельта потенциалзависимых Ca^{2+} каналов,
- Сильное связывание субъединицей уменьшает приток кальция к нервным окончаниям и, следовательно, тормозит высвобождение нейротрансмиттеров (глутамата, субстанции Р),
- Распространение импульса на следующий нейрон блокируется.

Эффективность Габапентина

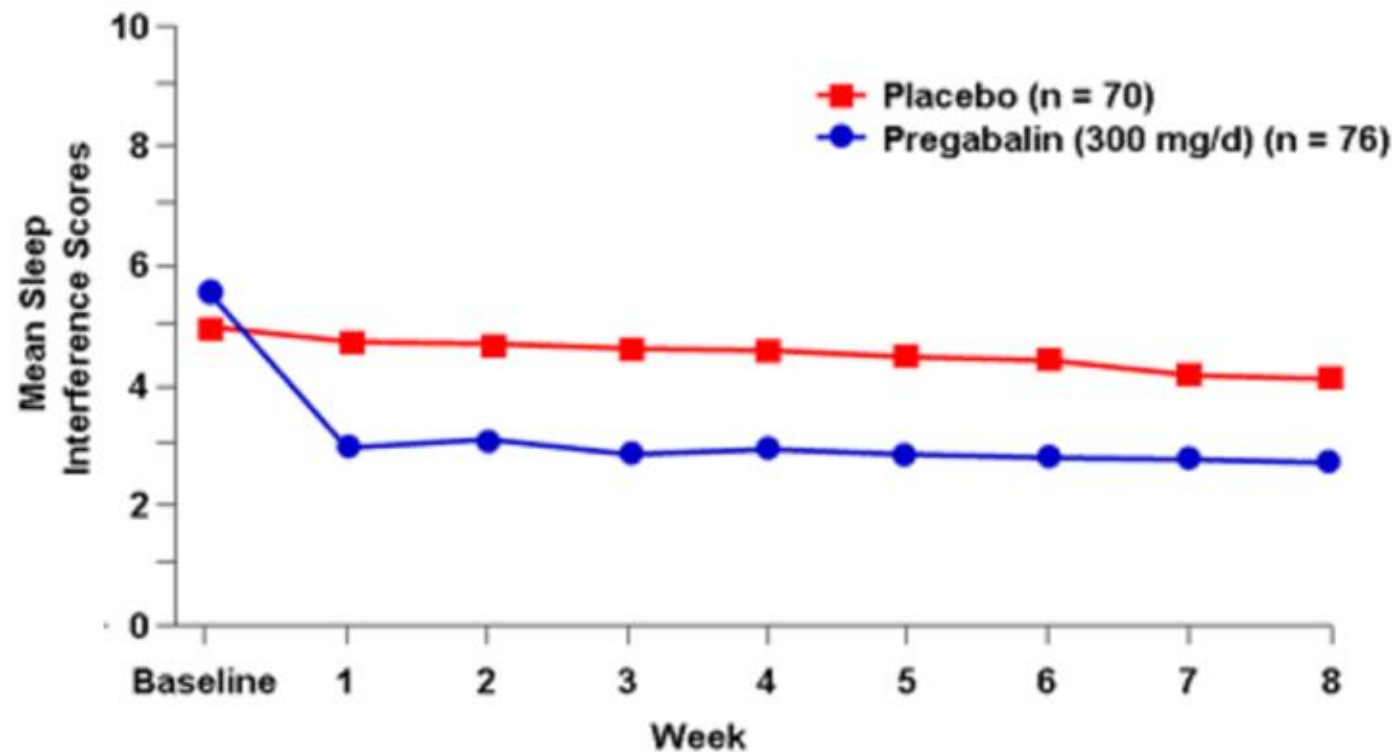


Симптоматическая терапия ДПН (3)

Прегабалин – близкий по механизму действия Габапентину.

- Дериват ГАМК,
- Оказывает эффект только в условиях и в результате перевозбуждения нейронов при патологических состояниях,
- Быстрее всасывается в кровь и обладает более высокой биодоступностью (90%) по сравнению с Габапентином (33-66%),
- Эффективен в меньших дозах и безопасен.

Эффективность Прегабалина



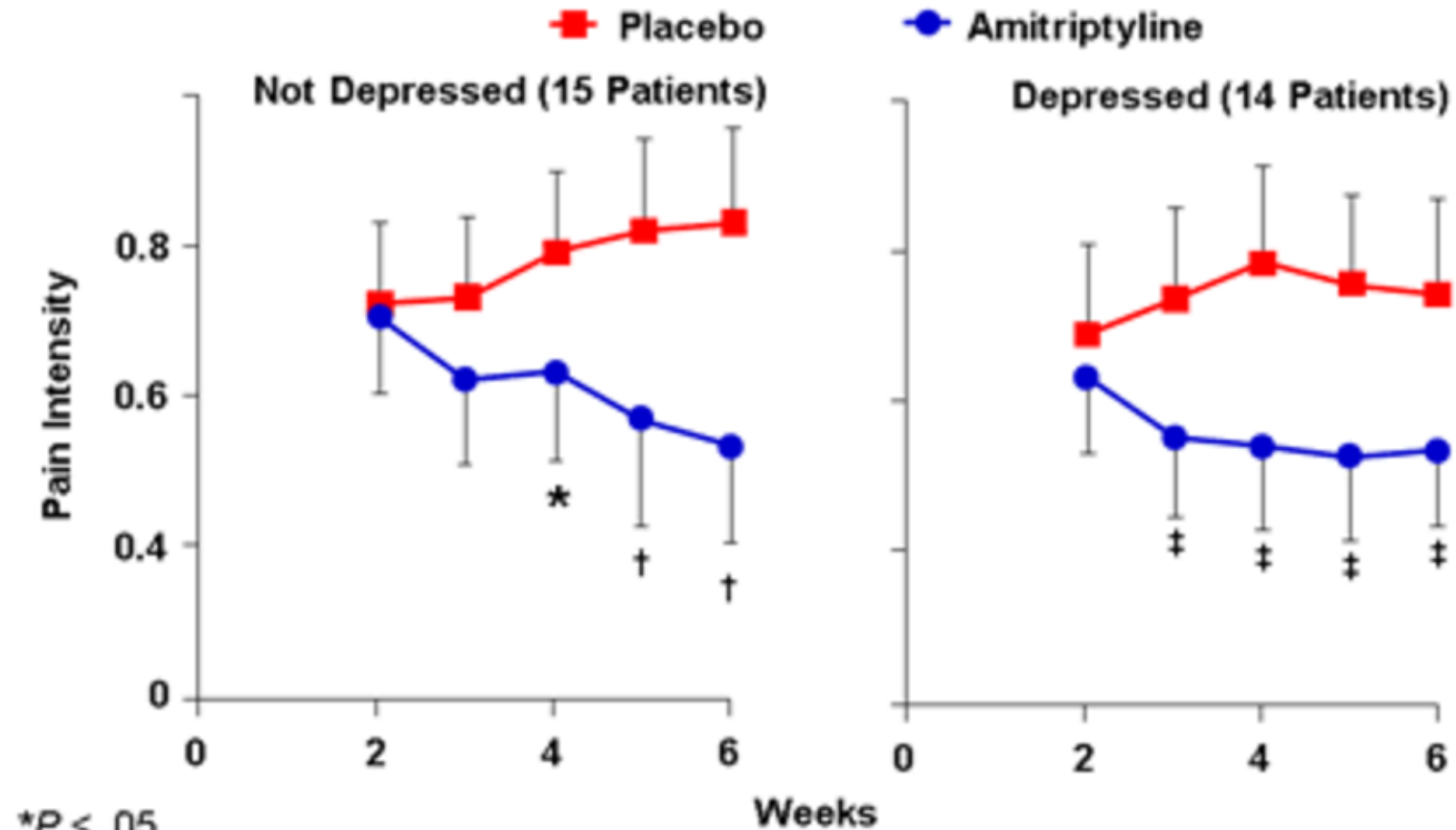
$P < .001$ at weeks 1-8

Симптоматическая терапия ДПН (4)

Амитриптилин – трициклический антидепрессант.

- Угнетает обратный захват норадреналина и серотонина в пресинаптических нейронах,
- Повышает уровень трансммиттеров в синапсе и тем самым вызывая антидепрессивный эффект,
- Активизирует нисходящий путь торможения боли,
- Блокирует натриевые каналы и обладают антогонизмом к NMDA-рецепторам,
- Механизм обезболивающего эффекта до конца не ясен.

Эффективность Amitriptyline



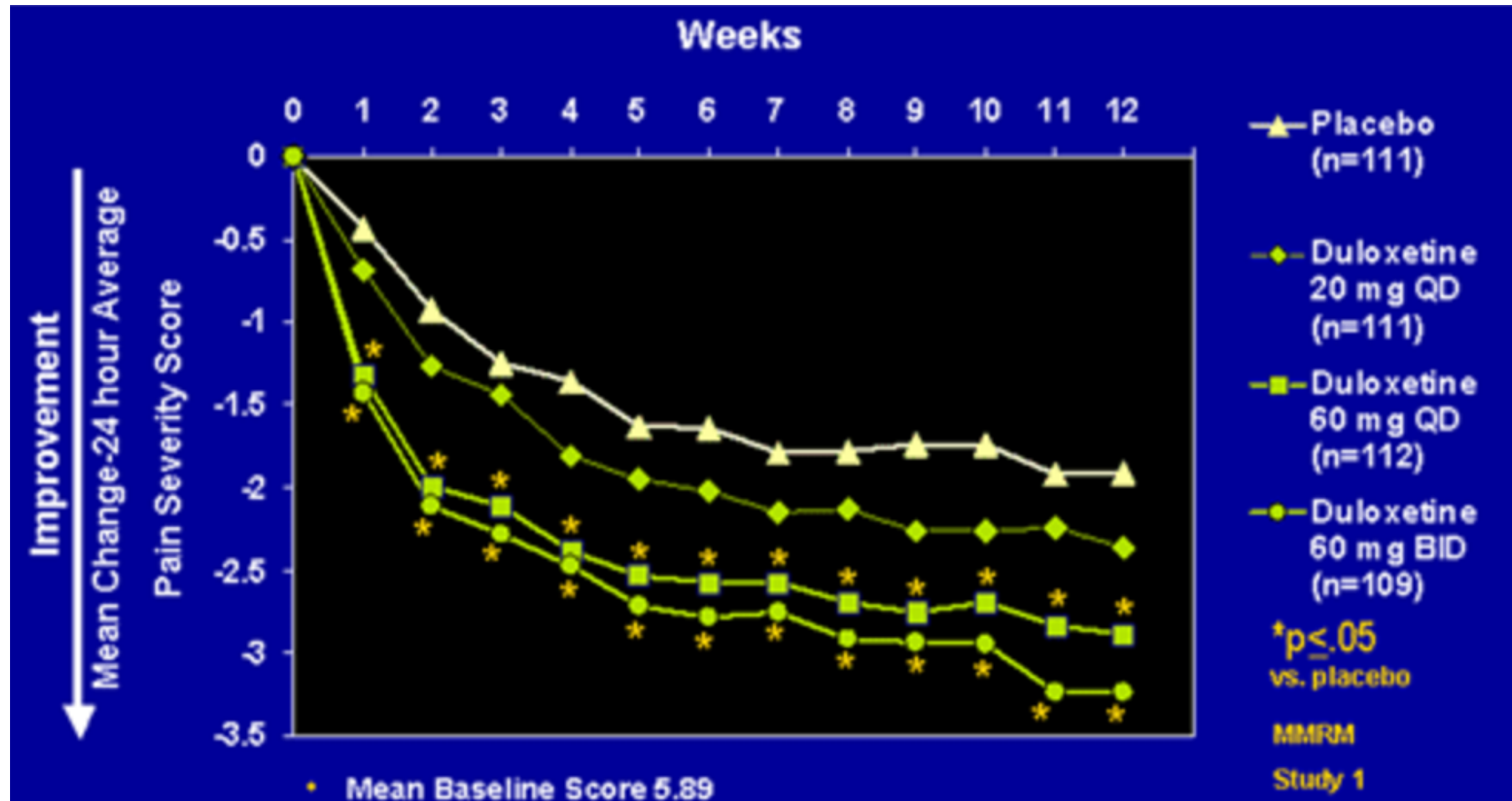
* $p < .05$
† $p < .01$
‡ $p < .001$

Симптоматическая терапия ДПН (5)

Дулоксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина.

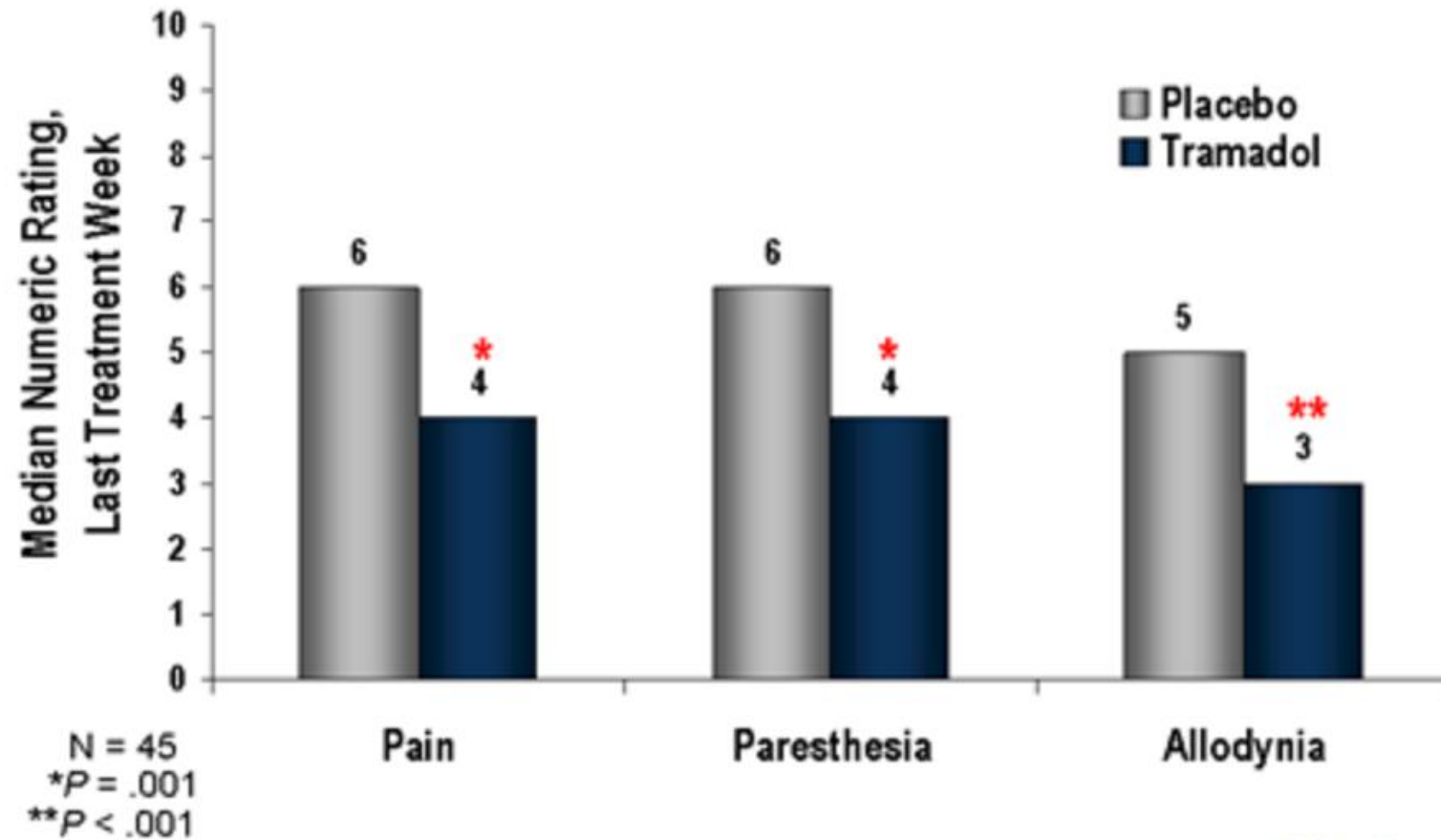
- Метаболизируется под действием цитохрома P_{450} , необходимо учитывать взаимодействия с другими препаратами,
- Дозозависимо повышает артериальное давление.

Эффективность Дулоксетина



Goldstein DJ, et al. Presented at the 156th Annual Meeting of the APA; San Francisco, CA; May 17-22, 2003.

Эффективность Трамадола



Симптоматическая терапия ДПН (6)

Препараты выбора:
трициклические антидепрессанты,
дулоксетин

прегабалин, габапентин

Монотерапия с увеличением
дозировки

или

комбинация?

Симптоматическая терапия ДПН (7)

“ COMBO –DN study”

многонациональное ,

рандомизированное,

двойное-слепое с параллельными группами

Дулоксетин 120 мг/сутки

Прегабалин 600 мг/сутки

Дулоксетин 60 мг/с + Прегабалин 300 мг/с

Результаты COMBO–DN study

- Одинаково эффективны монотерапия высокими дозировками

Дулоксетин 120 мг/сутки

Прегабалин 600 мг/сутки

и комбинации низких доз препаратов

- Комбинация препаратов:

Дулоксетин 60 мг/сутки +

Прегабалин 300 мг/сутки

безопасна и хорошо переносится

Симптоматическая терапия ДПН (8)

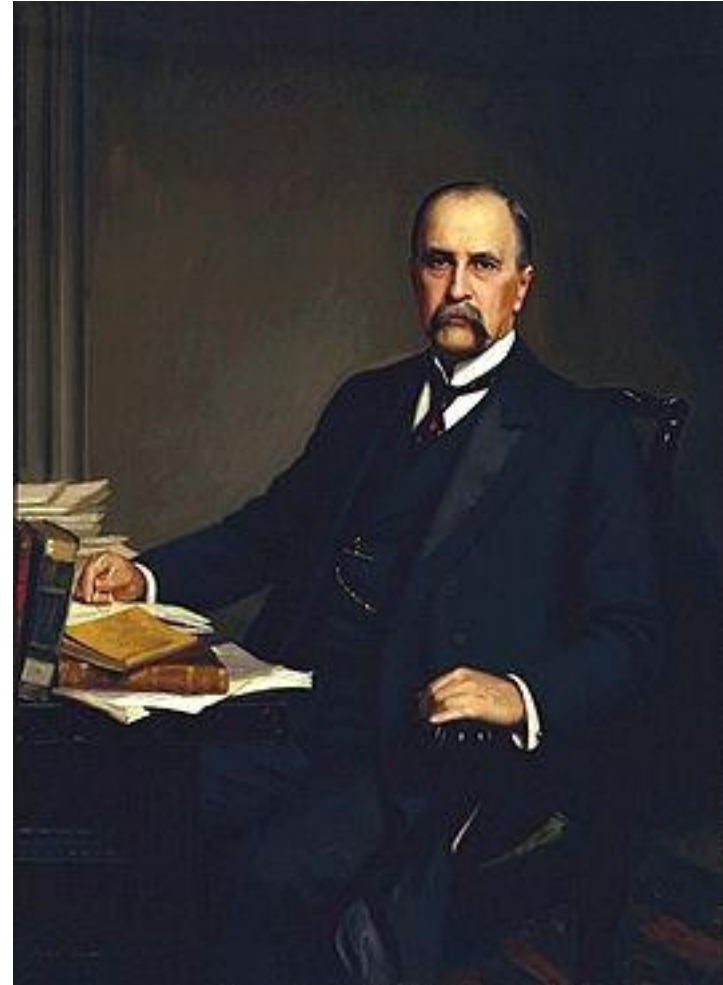
Капсаицин

- Высоко селективный агонист TRPV1 канала ноцицептивных рецепторов C и A δ волокон,
- Высокие дозировки приводят к функциональной потере ноцицепторов и кожных C-волокон на 3 месяца.

Симптоматическая терапия ДПН (9)

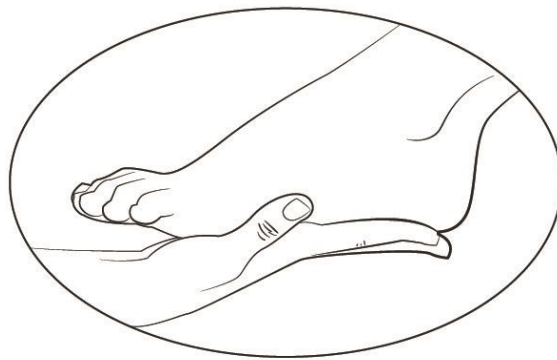
- **КУТЕНЗА** – пластырь, содержащий 8% капсаицина
- 30 минут на кожу стоп
- 60 минут другие участки кожи
- Обезболивающий эффект сохраняется 12 недель

Кто понимает, что такое
боль, тот знает
медицину.



Уильям Ослер
1849 - 1919

Благодарю за внимание!



Новые технологии в инсулинотерапии



Полубояринова Ирина Владимировна

к.м.н, ассистент кафедры эндокринологии

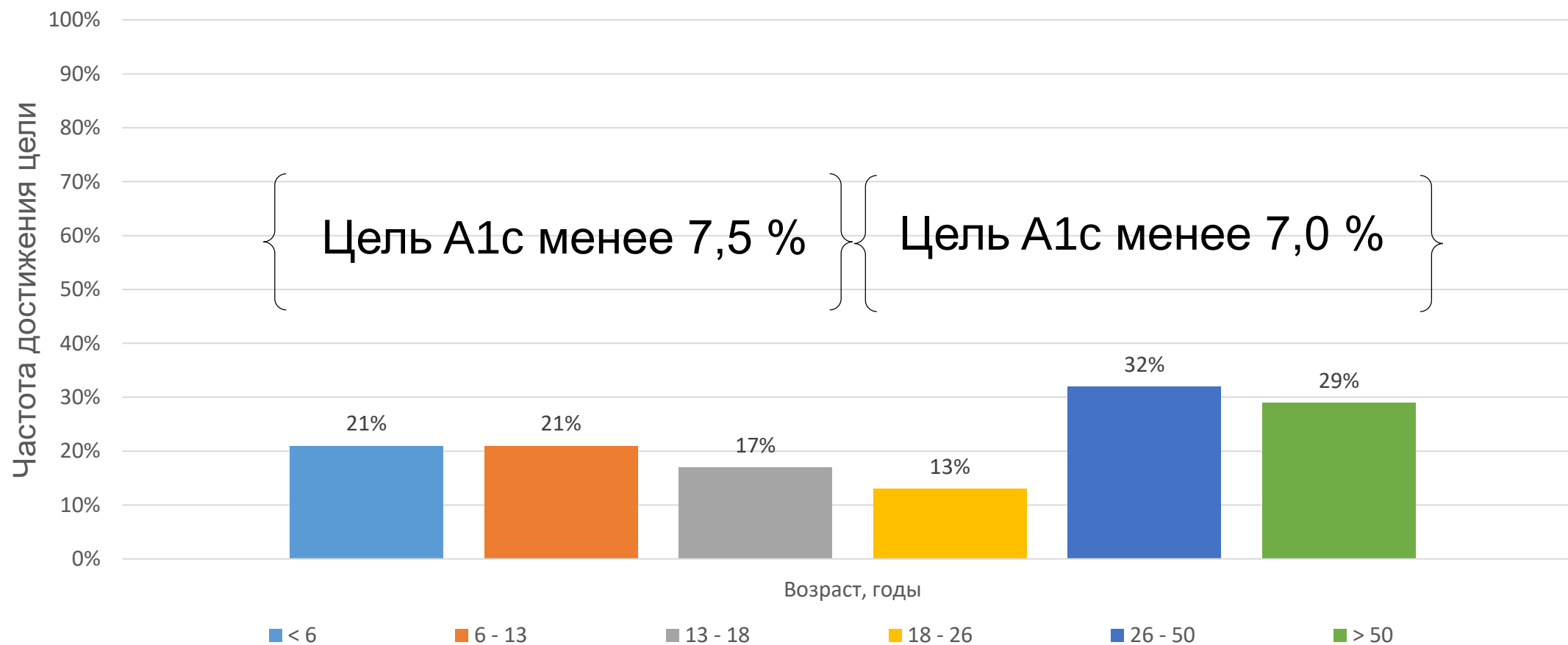
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова



A photograph of a roller coaster with a blue steel track and yellow support structure, featuring multiple loops and drops. The coaster is set against a cloudy sky.

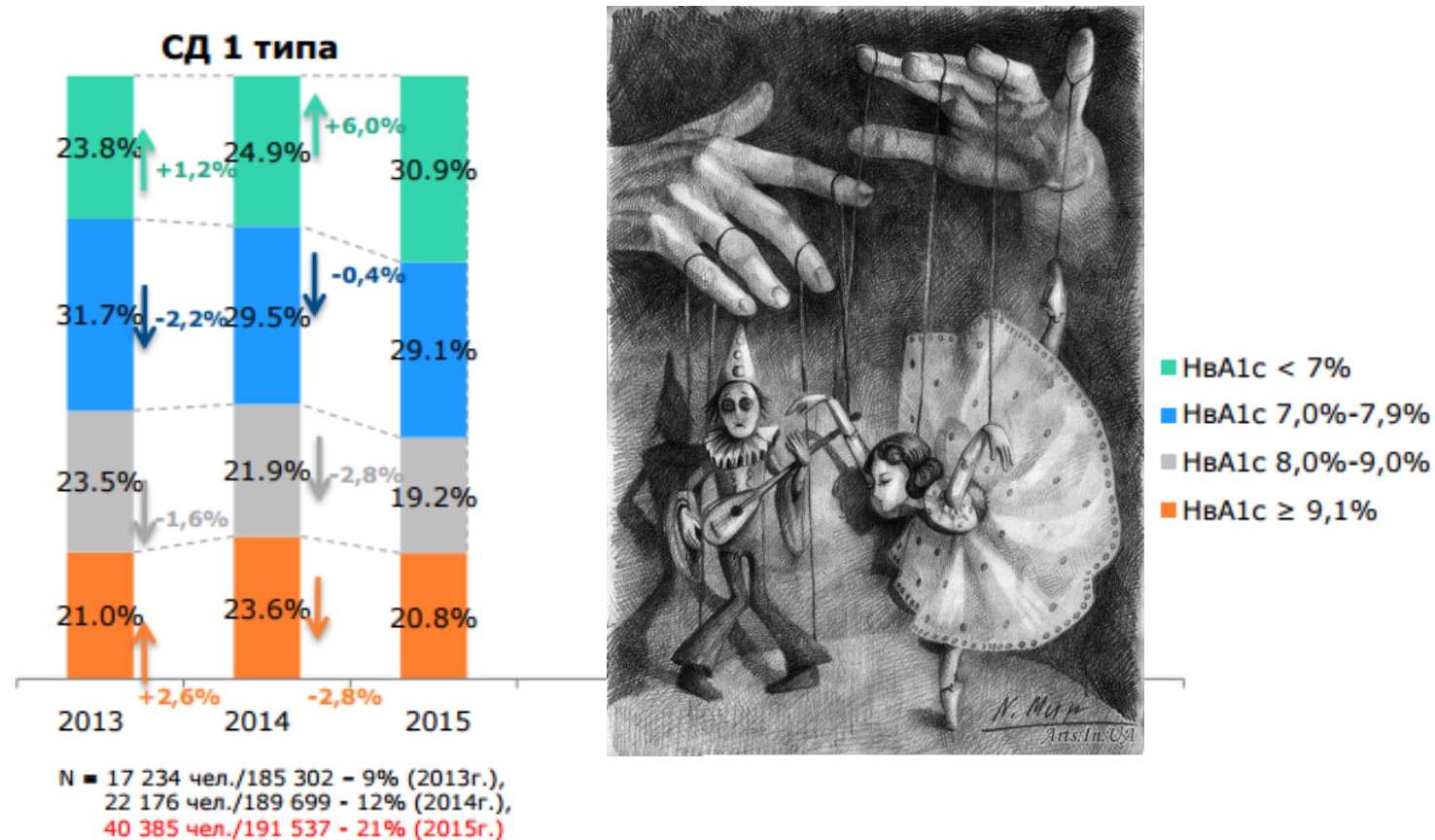
Из архива проф. Майорова А.Ю.

Большинство пациентов не достигают цели по HbA1c



По данным сообщества T1D Exchange

Клинический портрет пациентов с СД: распределение пациентов по уровню HbA1c, 62 региона РФ, 2013-2015 гг.



- При СД 1 типа в 2015 г: целевой уровень HbA1c < 7,0% - 30,9% больных СД 1 типа (+6,0%), уровень HbA1c > 9,0% - 20,8% пациентов (-2,8%)
- При СД 2 типа в 2015 г. уровень HbA1c < 7,0% - 45,4% больных (+7,9%), уровень HbA1c > 9,0% - 9,2% пациентов (динамика -2,0%)

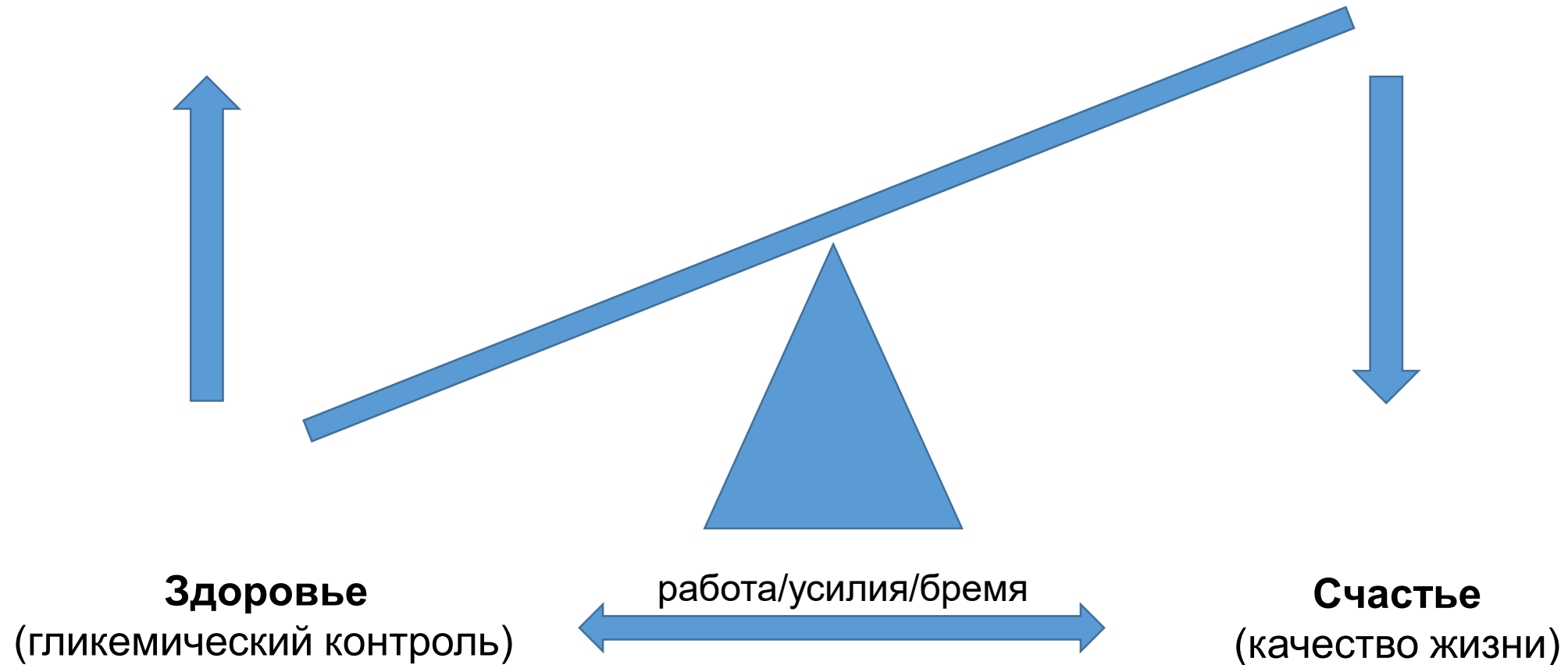
[illegible]

Множество параметров, которые влияют:

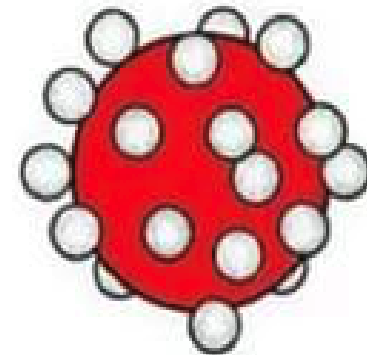
- **Сахарный диабет:** уровень глюкозы, HbA1c, кетоны, доза инсулина, время действия инсулина, базальный режим введения, данные CGM, тренды на CGM, калибровки, фактор чувствительности к инсулину, углеводные коэффициенты, «активный инсулин», предшествующие гипогликемии...
- **Жизненные обстоятельства:** день недели, физическая активность, обучение, работа, стресс, будни/выходные, прием алкоголя, временная зона, болезни, менструальный цикл, пубертат, температура тела, высота над уровнем моря, ЧСС, повседневная активность, праздники, сидячий образ жизни, тренированность/детренированность, качество сна, недосыпание, денежные затраты...
- **Пища:** углеводы, белки, жиры, высокий и низкий ГИ, большой или маленький объем пищи, углеводная нагрузка, непривычная/новая пища...

Каждую минуту, всё сразу!

Каждое принимаемое решение при сахарном диабете основывается на соотношении выгода/затраты



Гликированный гемоглобин

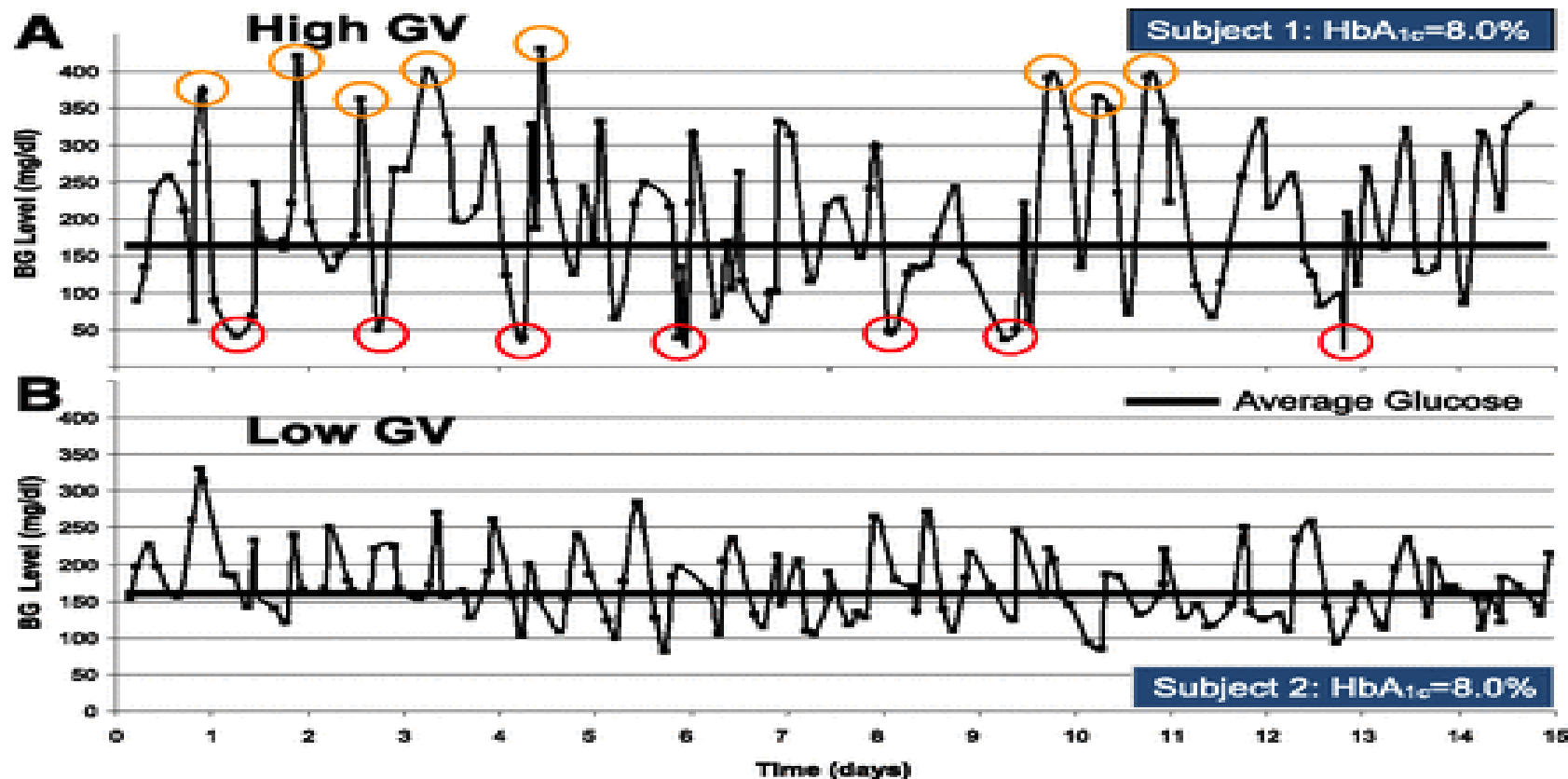


- Интегративный показатель
 - ✓ Обобщает показатели глюкозы натощак, ППГ, гипо и гипергликемию за срок 90=120 дней
 - ✓ 50% вклада вносят последние 30 дней

НО:

- Не отражает **вариабельность** глюкозы крови
- Не дает полноценного представления о **гипогликемиях**
- Существует ряд состояний, влияющих на результат измерения

Суточные колебания уровня глюкозы при одинаковых значениях HbA1c



HbA1c = 7,1%

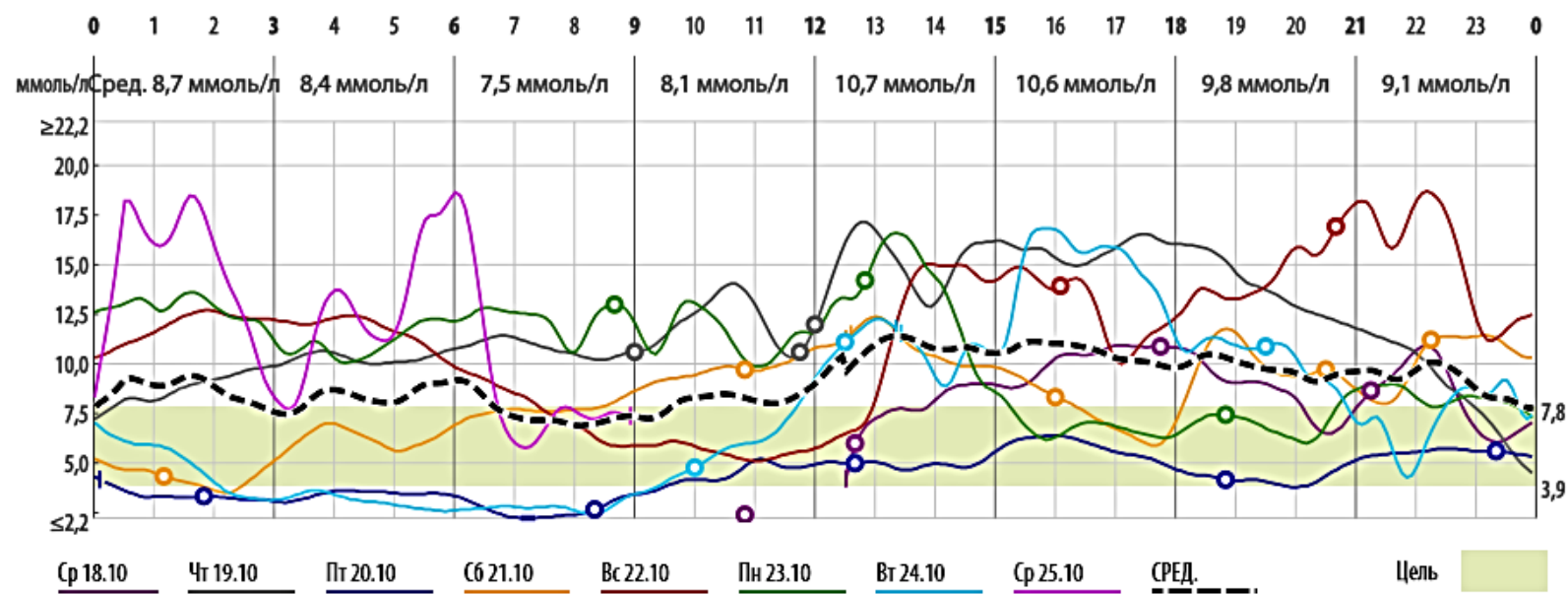
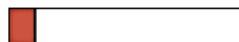
Время в диапазоне: **60% выше 7,8 ммоль/л**



29% в диапазоне целевых значений



11% ниже 3,9 ммоль/л



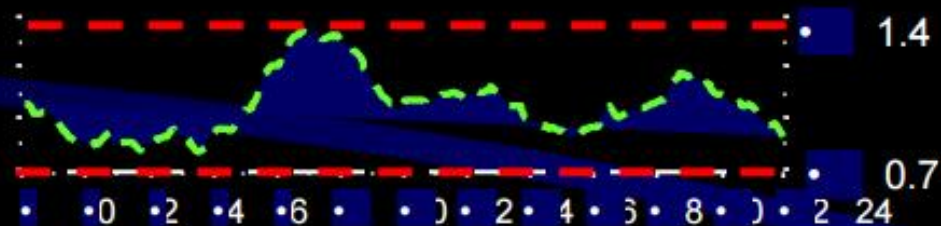
(1) Расчетный уровень A1C не заменяет лабораторные измерения и рассчитывается из ограниченных данных ГС.

Новая парадигма:

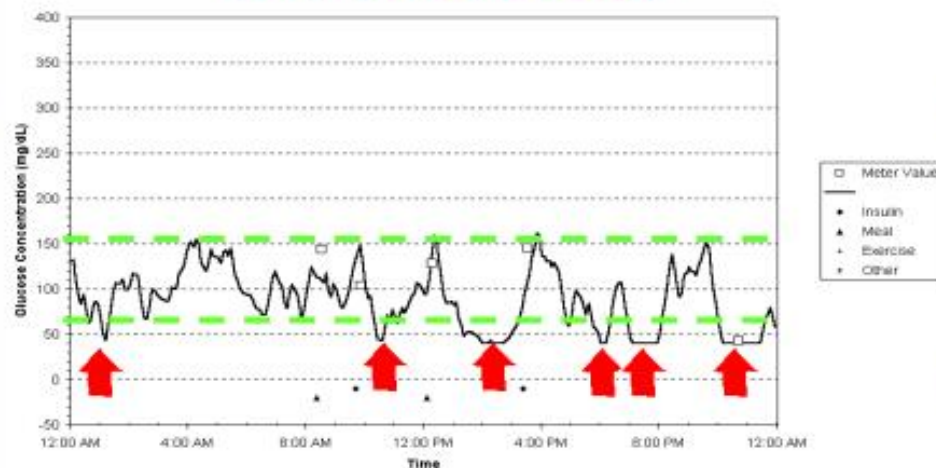
HbA1c ?



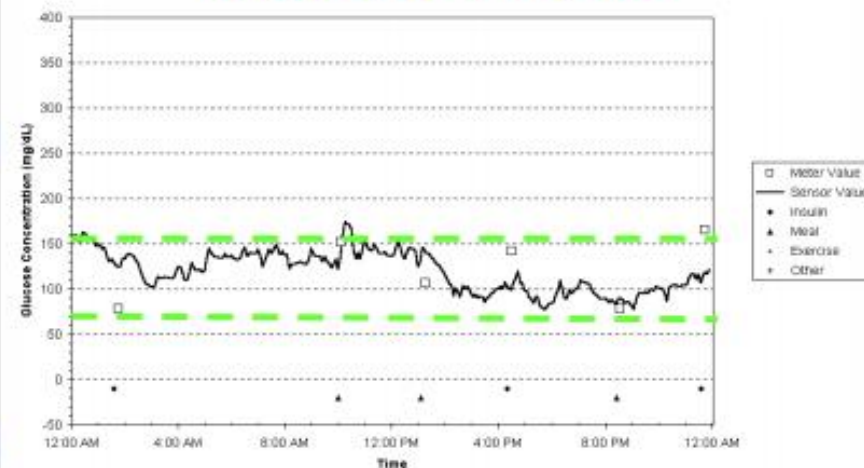
Время в диапазоне!



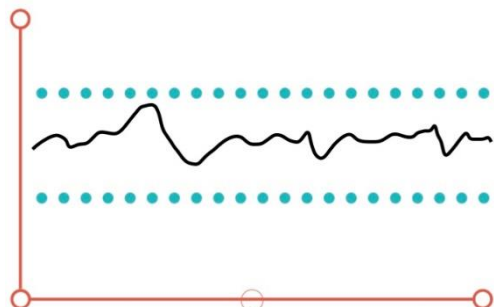
HbA1c : 6.5%



HbA1c : 7.2%



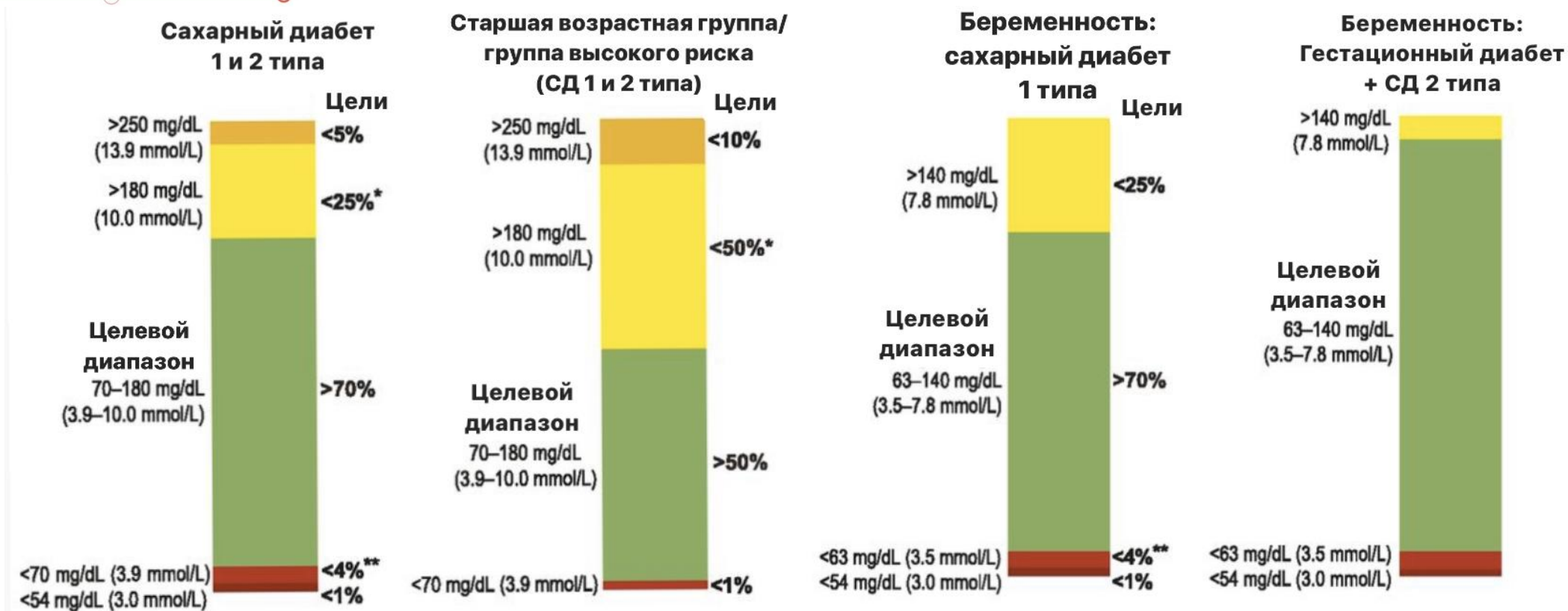
Time in range (TIR) - время в диапазоне



Какой диапазон? 70 – 180 мг/дл или 3,9 – 10 ммоль/л

Как оценивается?

100% данных за 10 дней или 70 % данных за 14 дней НМГ



Соотношение времени в диапазоне (TIR) и HbA1c

Robert Vigersky and Chantal McMahon (СД1 и СД2, n=1137), Diabetes Technology & Therapeutics 2019, vol 21, number 2

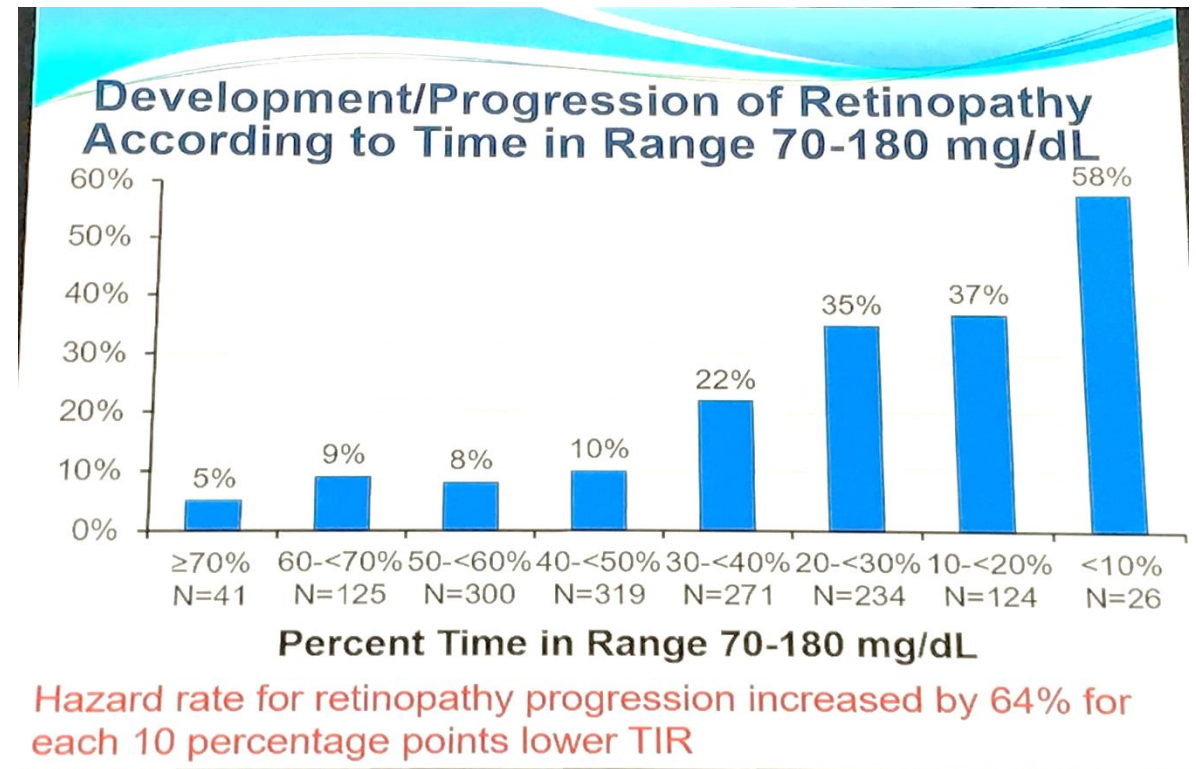
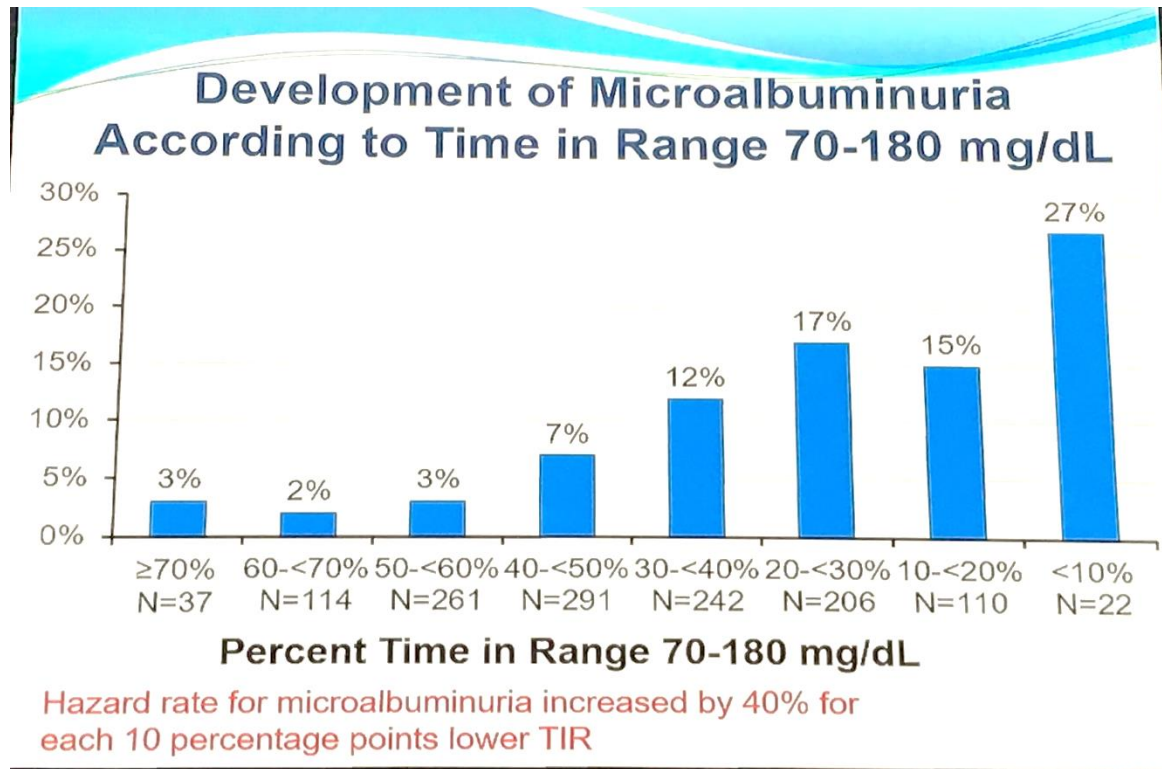
Время в диапазоне (TIR)	HbA1c	
	%	ммоль/моль
0%	12,1	109
10%	11,4	101
20%	10,6	92
30%	9,8	84
40%	9,0	75
50%	8,3	67
60%	7,5	59
70%	6,7	50
80%	5,9	42
90%	5,1	32
100%	4,3	23

TIR 70% = HbA1c ~7%

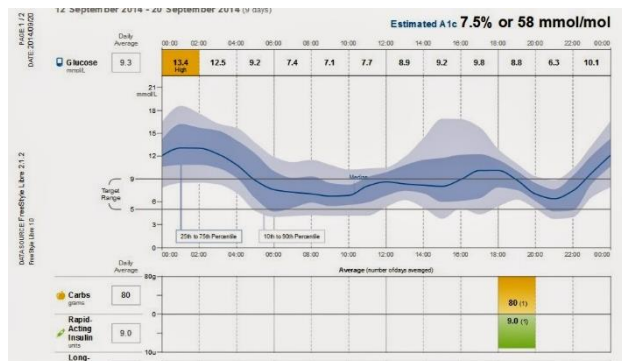
TIR 50% = HbA1c ~8%

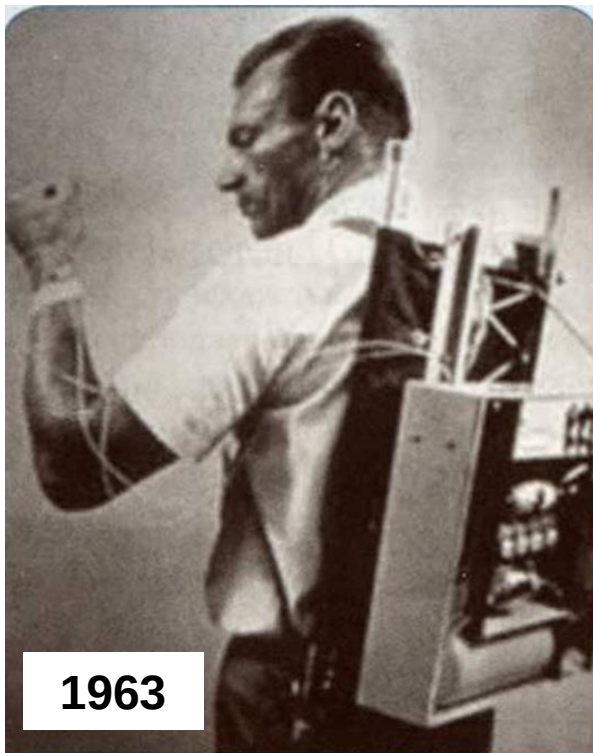
Изменение TIR на 10%
=
изменение HbA1c на 0,8% (9 ммоль/моль)

Прогностическая ценность TIR



Найдены РЕШЕНИЯ,
которые позволят
УЛУЧШИТЬ СИТУАЦИЮ





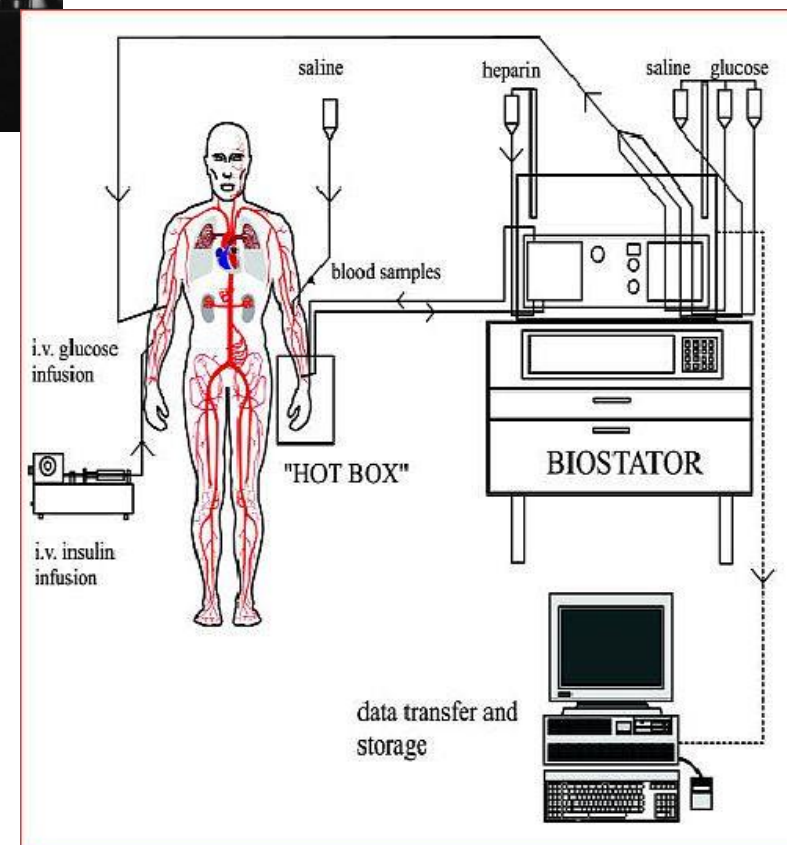
1963

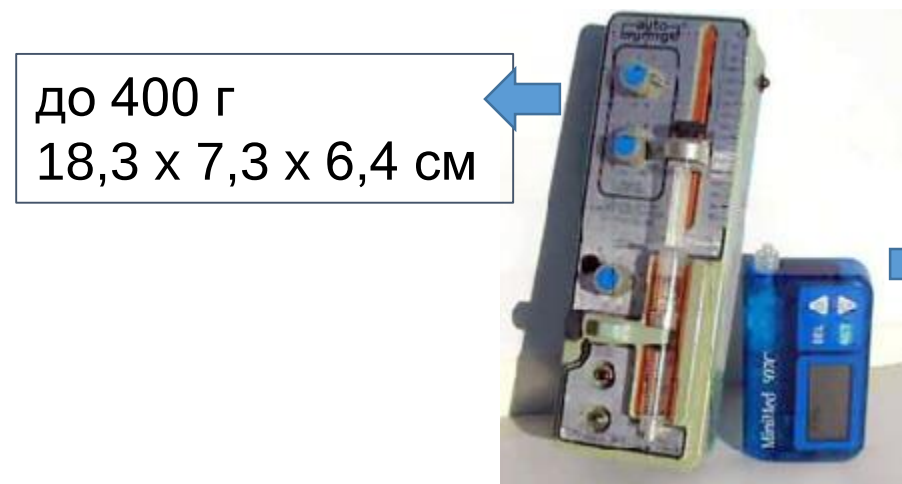
Арнольд Кадеш



1976

“Biostator”

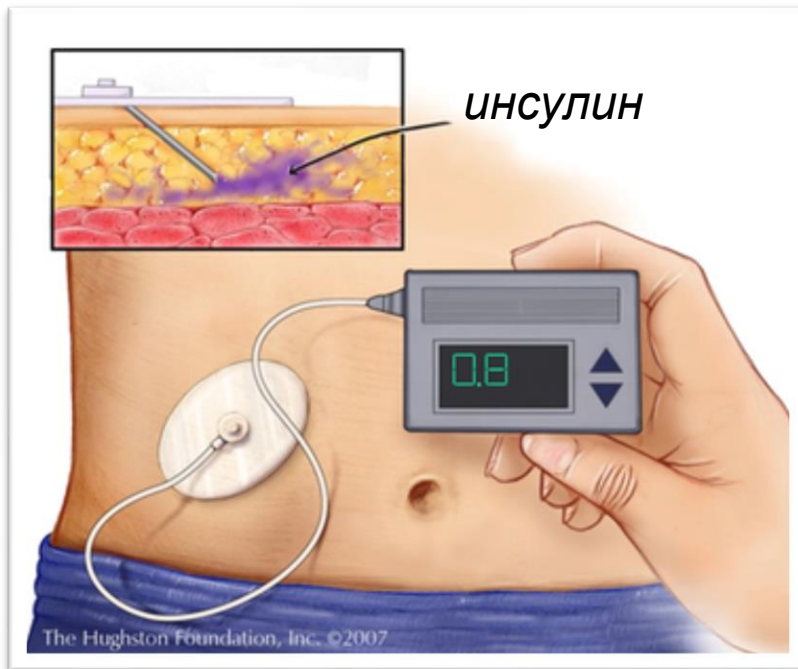




до 400 г
18,3 x 7,3 x 6,4 см

110 г
8,6 x 4,8 x 2,0 см

Инсулиновая помпа (insulin pump) или носимый дозатор инсулина — это электронно-механическое устройство для круглосуточного подкожного введения инсулина малыми дозами в соответствии с введенными в нее инструкциями (программой).



Это позволяет максимально точно имитировать секрецию инсулина здоровой поджелудочной железой.

Помповая инсулиноterapia является альтернативой режиму многократных инъекций

Преимущества и недостатки помповой инсулинотерапии по сравнению с МИИ

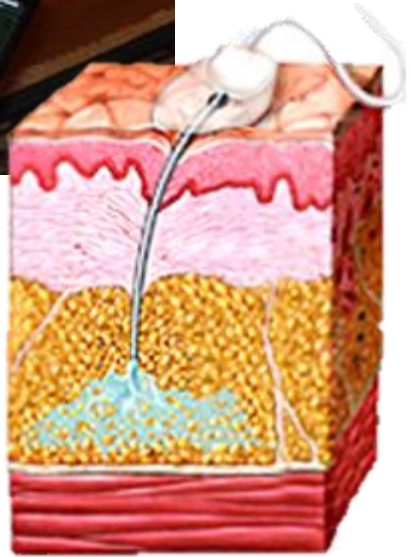
Преимущества

Меньшее количество инъекций
Гибкий режим подачи инсулина
Микродозы инсулина
Меньше вариабельность всасывания инсулина
Меньше вынужденных перекусов
Совершенствование навыков управления диабетом
Выше удовлетворенность лечением
Жизнь в мире современных технологий

Недостатки

Необходимость постоянного ношения устройства на себя
Отсутствие длительно-действующего депо инсулина
Процесс замены инфузионной системы
Проблемы с инфузионными системами
Проблемы с местами установки инфузионных систем
Необходимость усиленного обучения пациентов и врачей
Высокая стоимость

#NoPRICKS



Отличия помповой инсулинотерапии от МИИ

1. Максимально приближена к работе здоровой поджелудочной железы:

- более физиологичный способ введения инсулина
- постоянное введение малых доз инсулина (возможность введения 0,05–0,1 ЕД)
- отсутствие депо инсулина в подкожной клетчатке

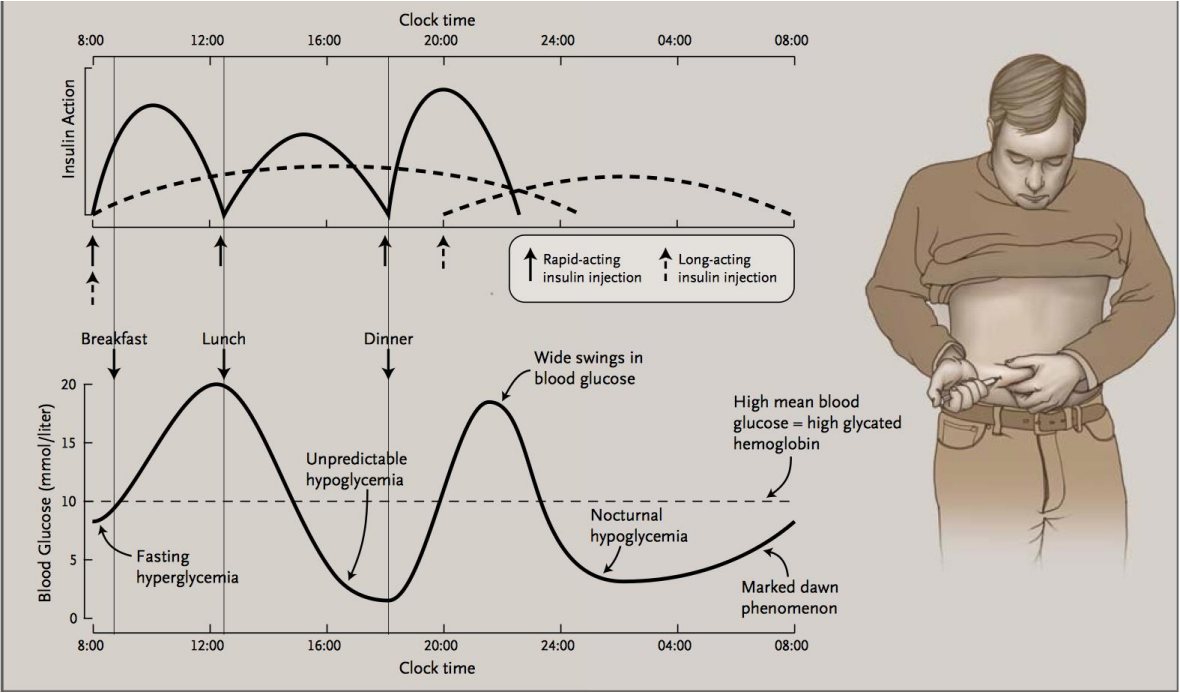
2. Более предсказуемая фармакодинамика и фармакокинетика инсулина

3. При переходе на ПИТ ежедневная потребность в инсулине снижается на 15–20%¹. При этом используется более экономичный короткий и ультракороткий инсулин.



1. Pickup J, Mattock M, et al. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. British Medical Journal. 2002 Mar;324(7339):705

Множественные ежедневные инъекции



Непрерывное подкожное введение инсулина

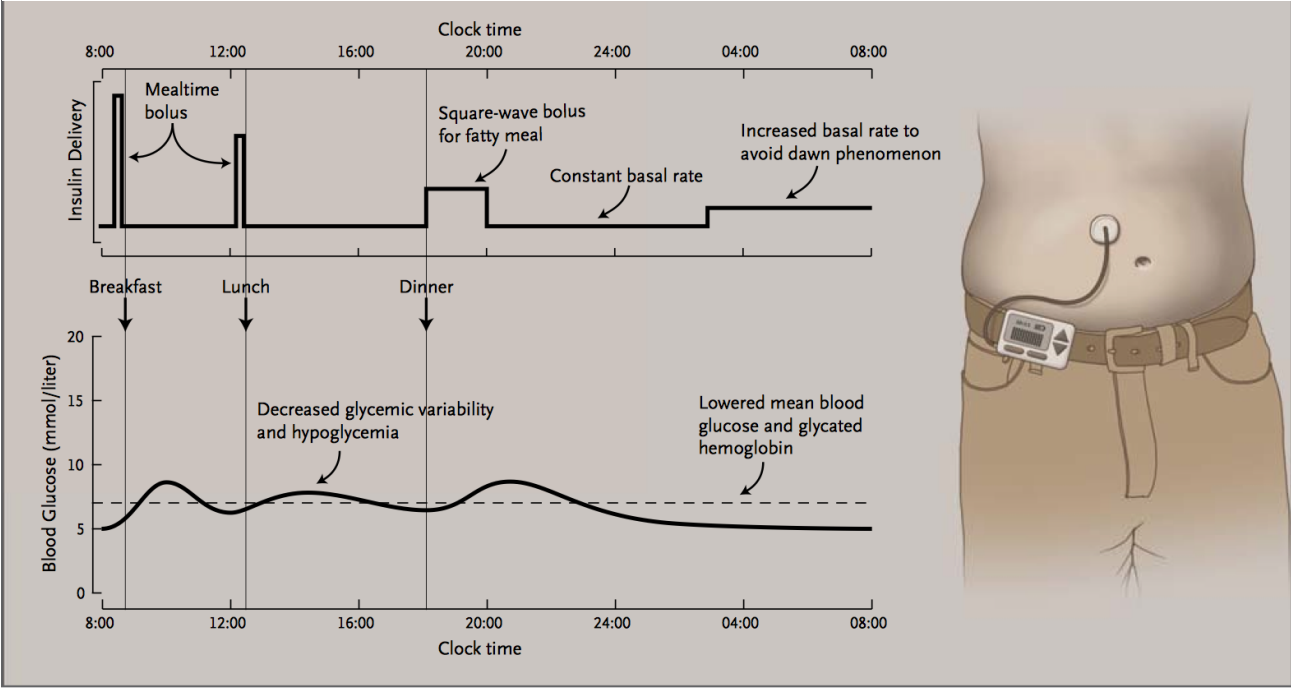
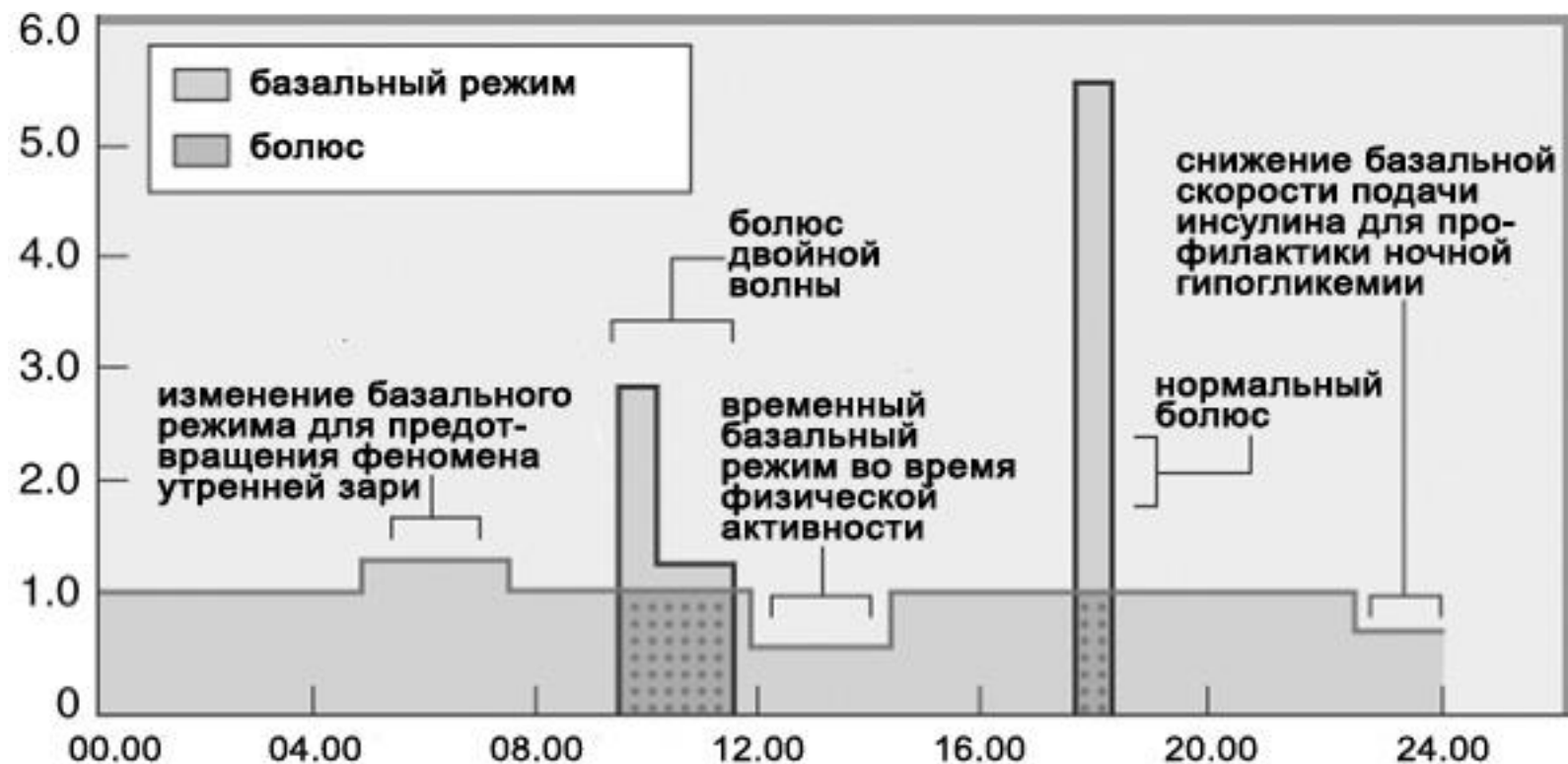


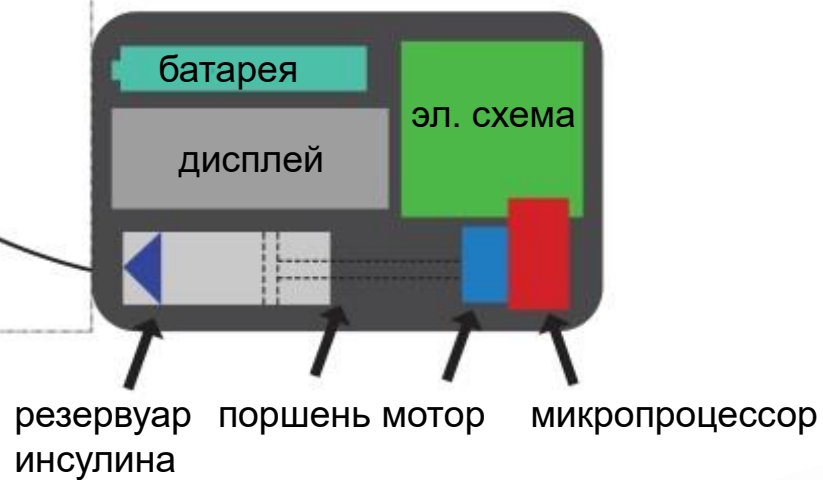
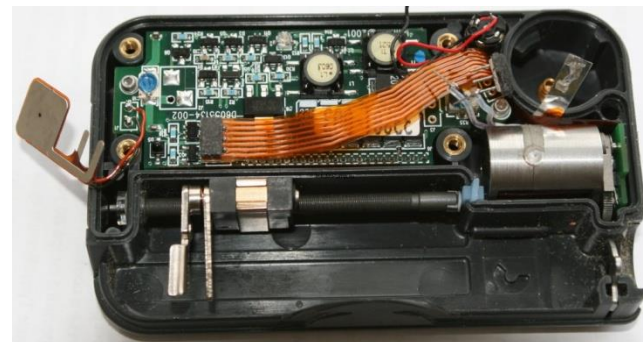
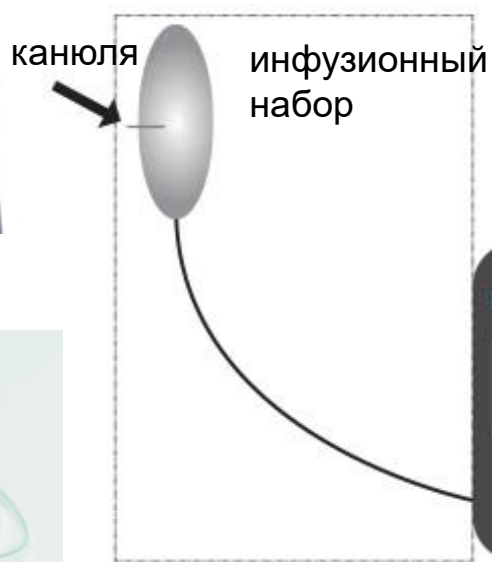
Схема режима введения инсулина при помощи инсулиновой помпы



Вводимые дозы инсулина в помпе можно разделить на:

- **Базальный режим** – круглосуточная автоматическая подача микродоз (по 0,025–0,100 ЕД) с определенной скоростью
- **Болюсы** - дополнительные дозы, вводимые при приёме углеводов
- **Коррекционные дозы**

Устройство инсулиновой помпы



Что такое инфузионный набор?

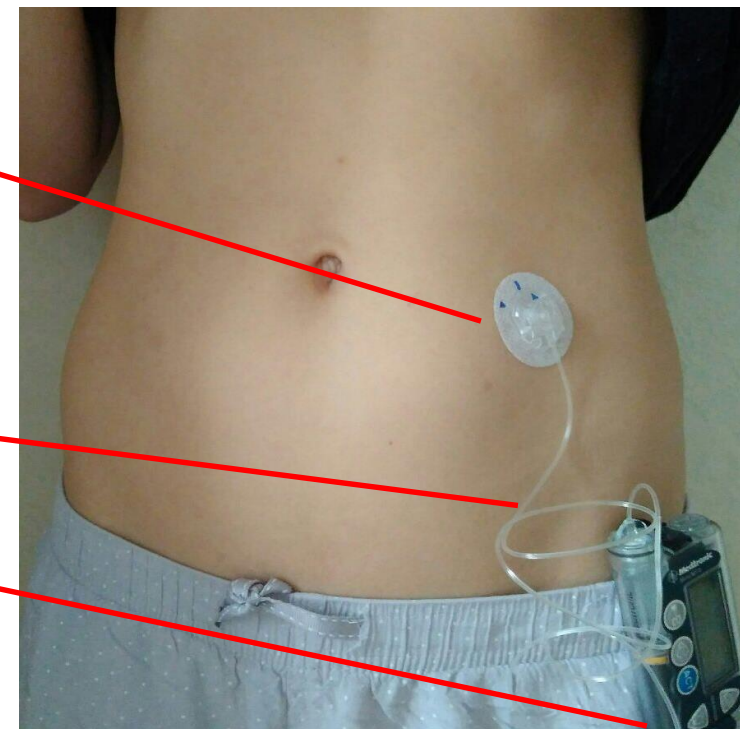
Это связь между инсулиновой помпой и телом пациента.



канюля, расположена под кожей.

мягкий катетер

Инсулиновая помпа
(резервуар расположен внутри)

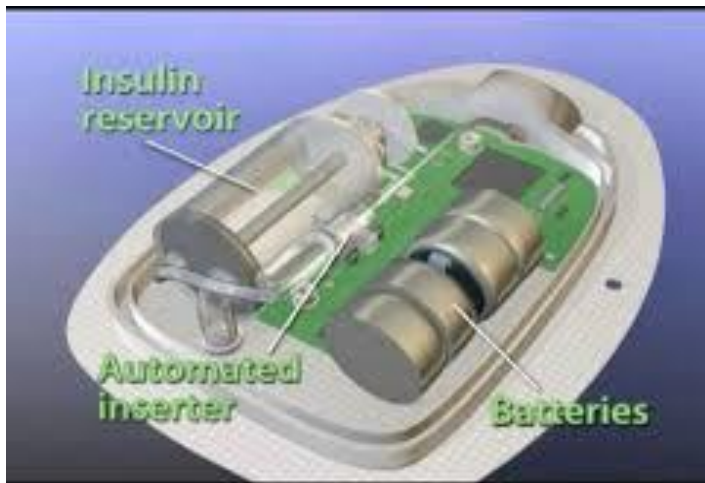
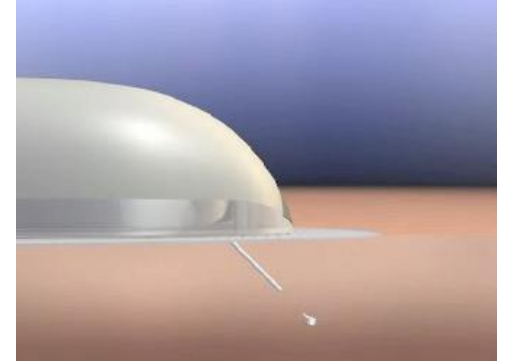


Что такое инфузионный набор?

Это связь между инсулиновой помпой и телом пациента.



Устройство беспроводной инсулиновой помпы



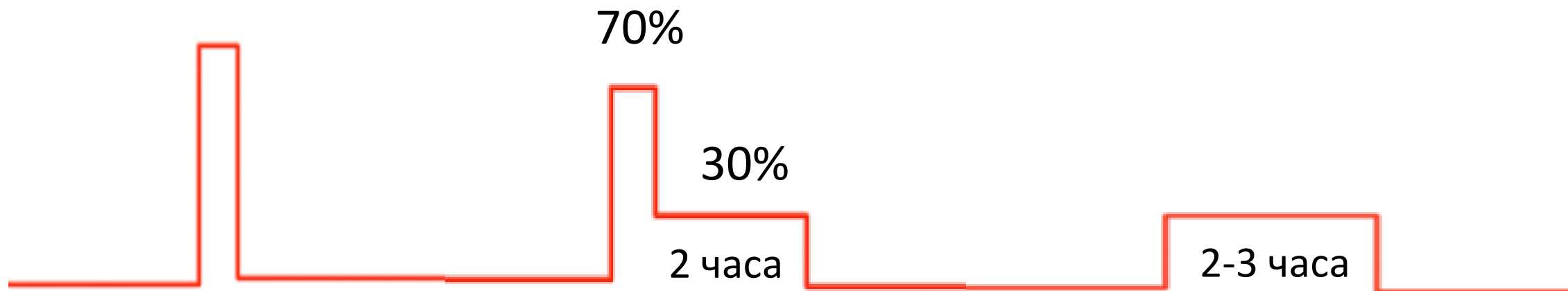
Отличия инсулиновых помп

- Минимальная доза инсулина (шаг)
- Помощник болюса (болюс-калькулятор)
- Пульт управления
- Возможность соединения в непрерывным мониторингом глюкозы
- Остановка подачи инсулина в ответ на гипогликемию
- Установка полностью на тело (отсутствует трубка инфузионной системы)

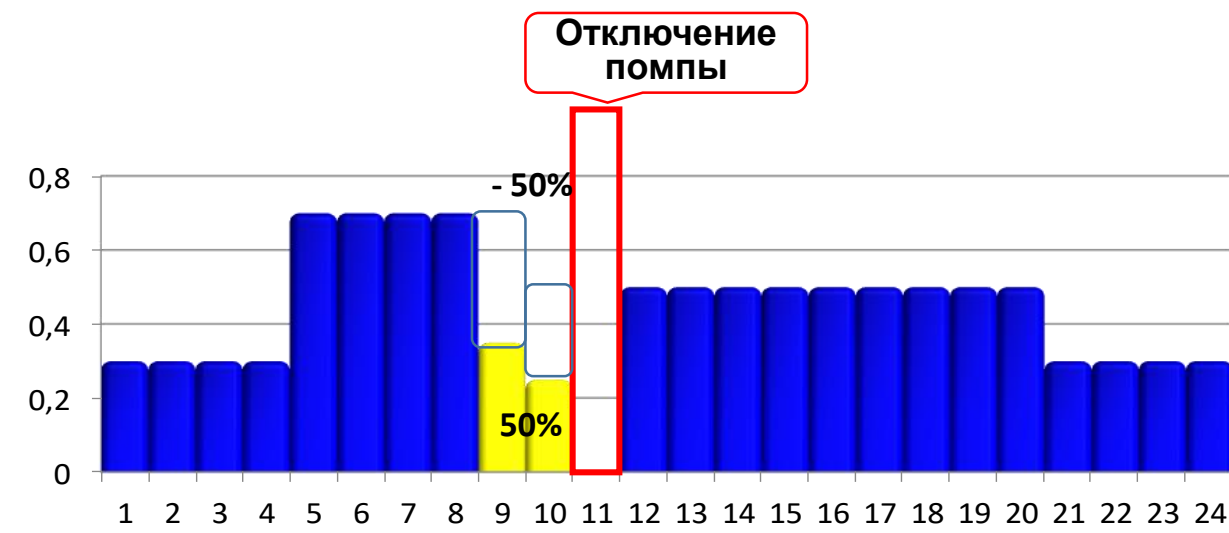
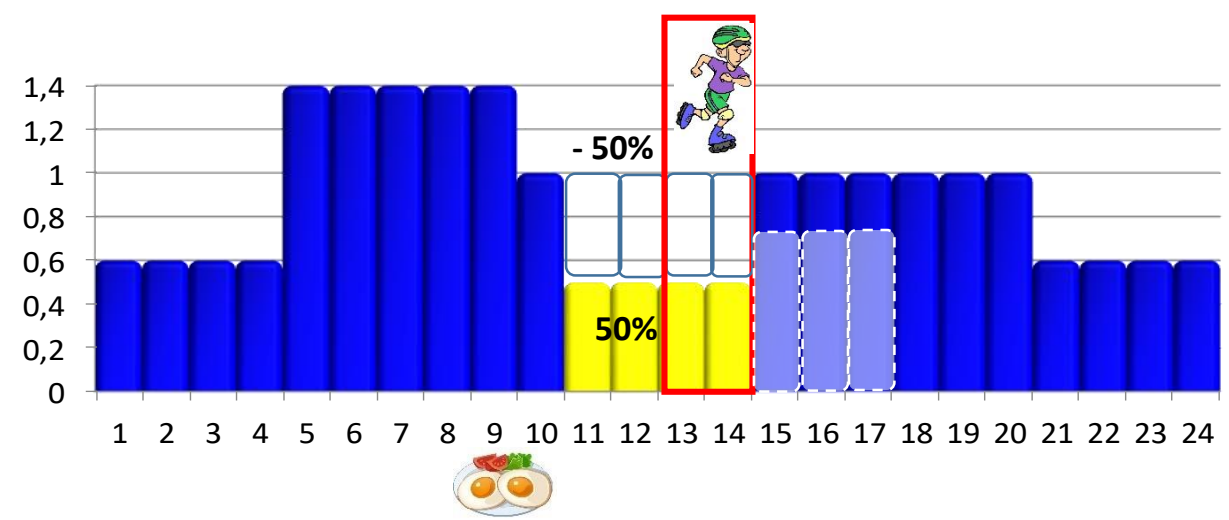
Варианты крепления и ношения инсулиновых помп



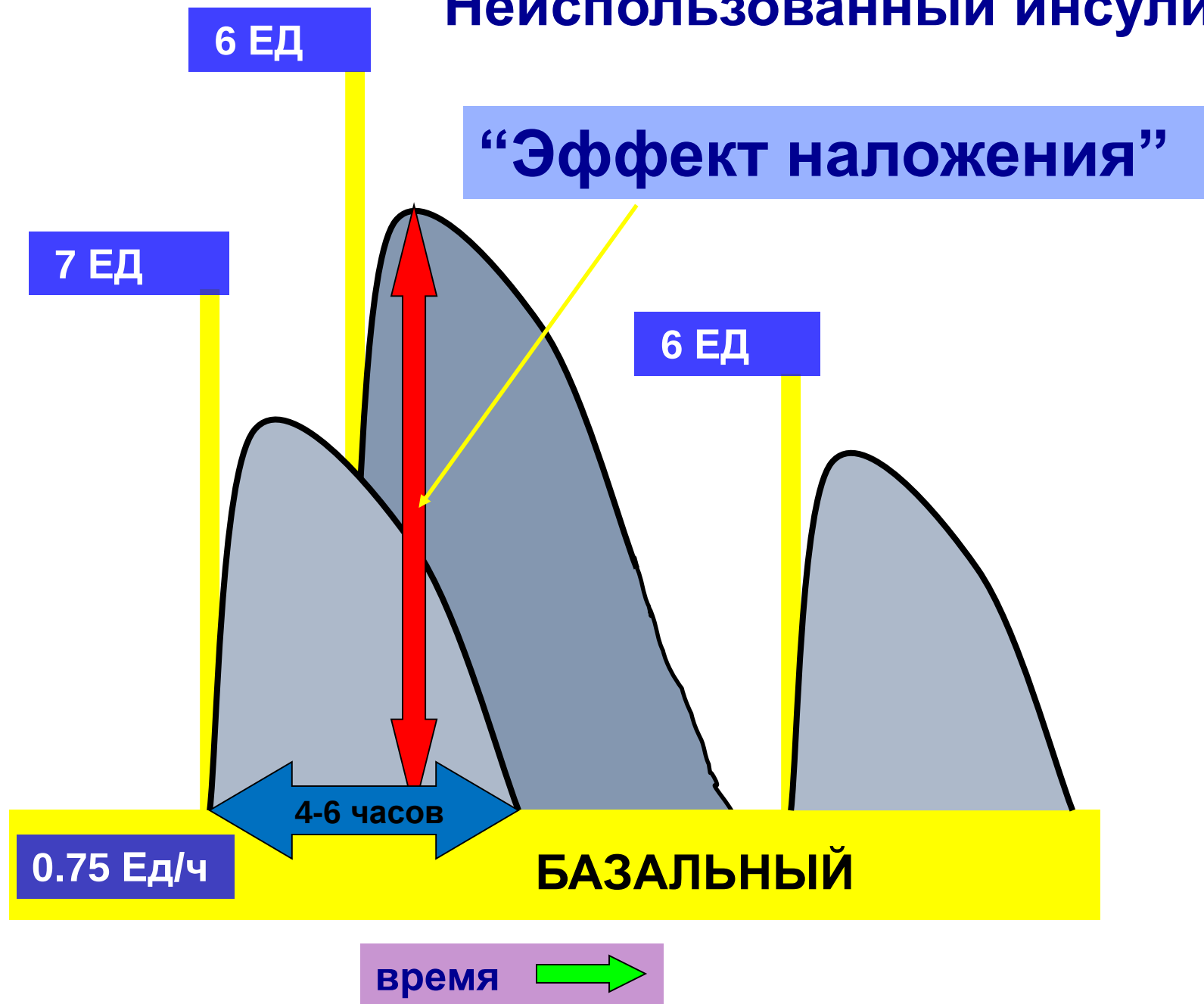
Виды болюсов:



Физические нагрузки



Неиспользованный инсулин



Преимущества помповой инсулинотерапии

- **Лучшая компенсация углеводного обмена**
(снижение HbA1c в среднем на **0,95%** по сравнению с интенсивной терапией на шприц-ручках).
- **Снижение частоты гипогликемий**
(ночных гипогликемий на 32%, тяжелых – на 37,5%)
- **Использование инсулиновых помп приводит к снижению: общей смертности на 29% и риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт) на 43%.**



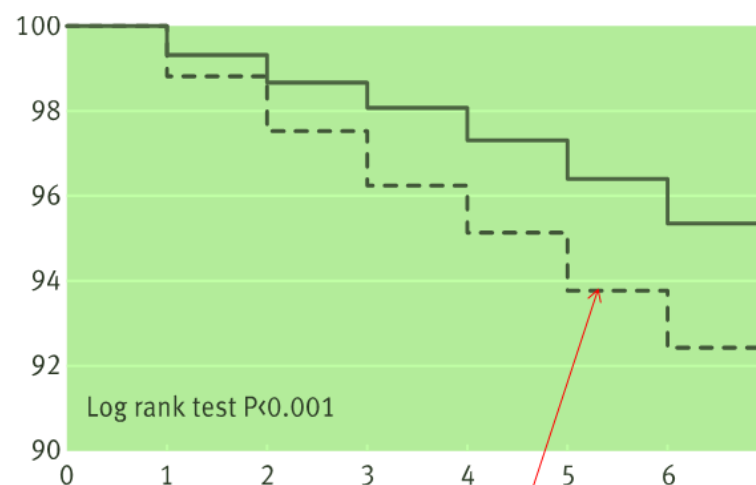
OPEN ACCESS



Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes:

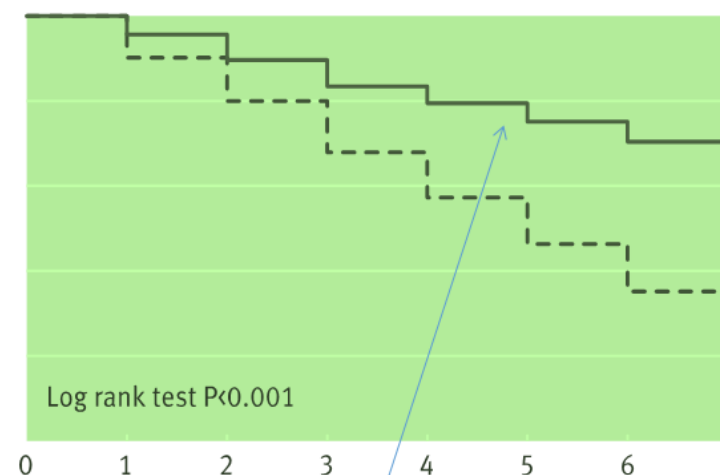
Фатальные и нефатальные СС-события

Выживаемость



годы

множественные инъекции



помповая инсулиноterapia

¹Department of Endocrinology,
Aarhus University Hospital,
Aarhus Denmark

²Department of Public Health
and Caring Sciences/Family and
Preventive Medicine, Uppsala
University, Uppsala, Sweden

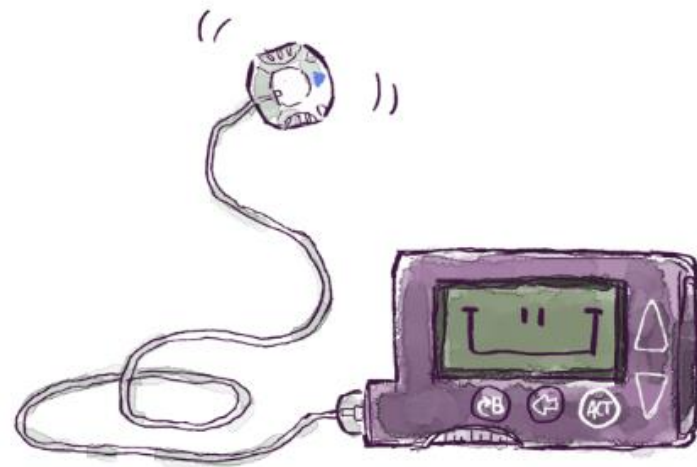
³Institute of Medicine,
Sahlgrenska University Hospital,
University of Gothenburg,
Gothenburg, Sweden

⁴National Diabetes Register,
Centre of Registers,
Gothenburg, Sweden

⁵Department of Public Health
and Caring Sciences/Geriatrics,
Uppsala University, Uppsala,
Sweden

Снижение общей смертности на 29% и риска фатальных СС- событий на 43 %

Что дальше?





Далеко ли до «закрытой петли»?

- Все еще необходимы:
 - Инсулины, действующие еще быстрее
 - Более точные CGM
 - Меньшее время задержки сенсора
- «Двойные» помпы с глюкагоном
- Алгоритмы контроля глюкозы, которые не ошибаются

Где мы сейчас?

Первое поколение

1

Отключение помпы при очень низких значениях глюкозы
(когда пользователь не отвечает на сигнал низкой глюкозы)

2

Минимизатор гипогликемий:
уменьшение или отключение подачи инсулина при прогнозируемой гипогликемии

3

Минимизатор гипо и гипергликемий:
тоже что и №2, но с добавленной возможностью увеличить подачу инсулина при гликемии выше верхнего предела (например 11,1 ммоль/л)

4

Автоматизированный базальный/гибридная закрытая петля: «закрытая петля» с ручной установкой пищевого болюса

5

Полностью автоматизированная закрытая петля: подача инсулина на еду тоже в автоматическом режиме

6

Полностью автоматизированная мультигормональная закрытая петля



Что уже реализовано?

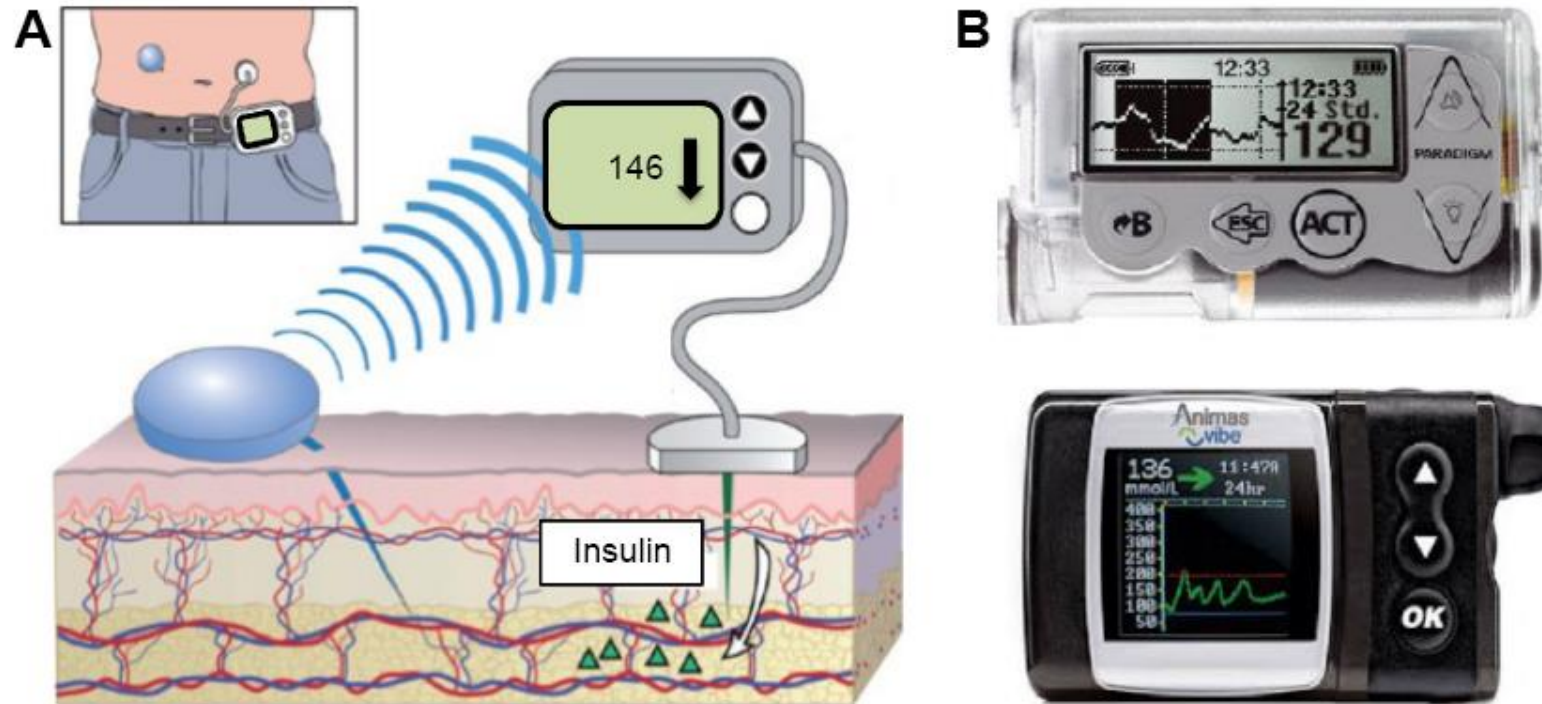


Figure 1 Sensor-augmented pump therapy.

Notes: (A) Real-time glucose sensor, sitting on the skin surface with its tip inserted in the tissue interstitial fluid, measures glucose levels. The glucose value is transmitted to the insulin pump by radio frequency. (B) Current available devices for sensor-augmented insulin pump therapy: Medtronic Paradigm VEO (Northridge, CA, USA) (top); Animas VIBE (West Chester, PA, USA) (bottom).

ORIGINAL ARTICLE

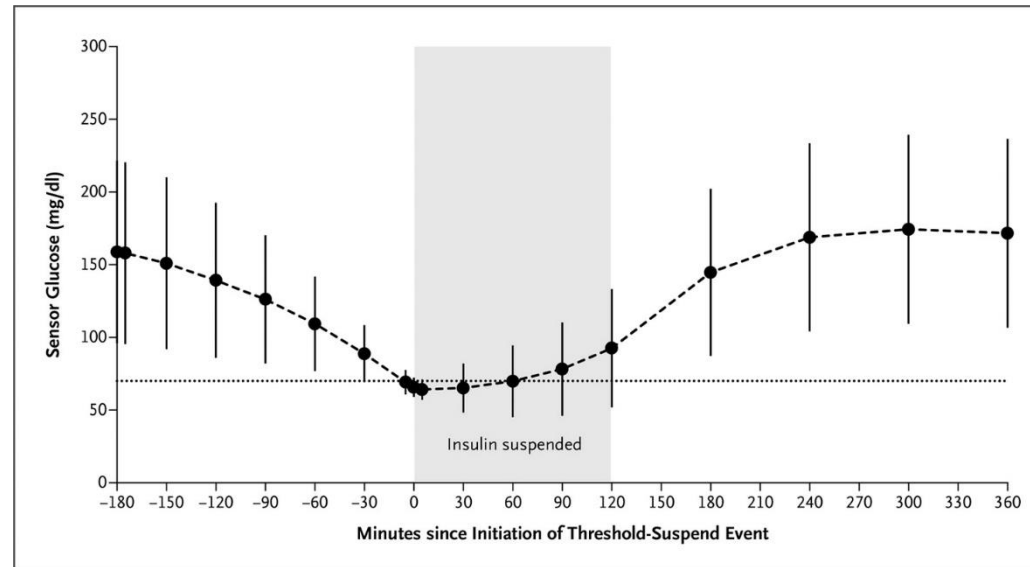
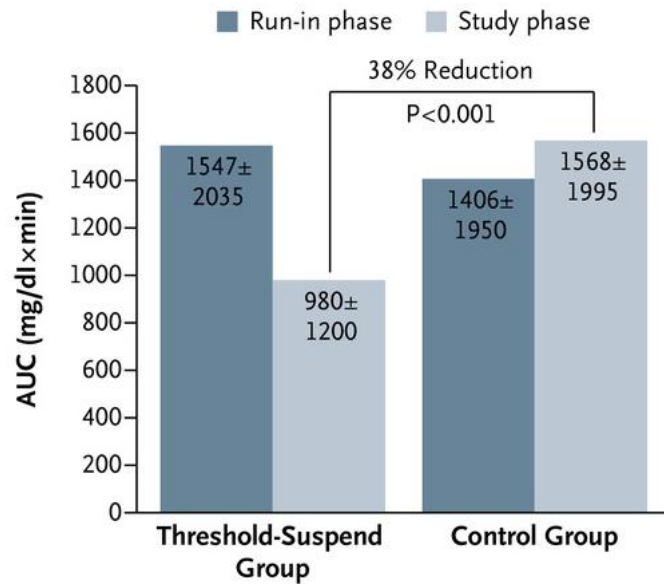
Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia

Richard M. Bergenstal, M.D., David C. Klonoff, M.D., Satish K. Garg, M.D., Bruce W. Bode, M.D., Melissa Meredith, M.D., Robert H. Slover, M.D., Andrew J. Ahmann, M.D., John B. Welsh, M.D., Ph.D., Scott W. Lee, M.D., and Francine R. Kaufman, M.D., for the ASPIRE In-Home Study Group*

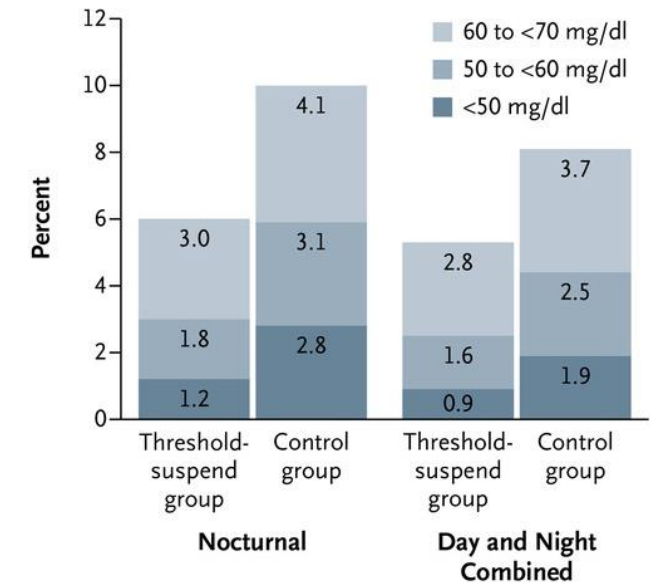
N Engl J Med 2013; 369:224-232 | July 18, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMoa1303576

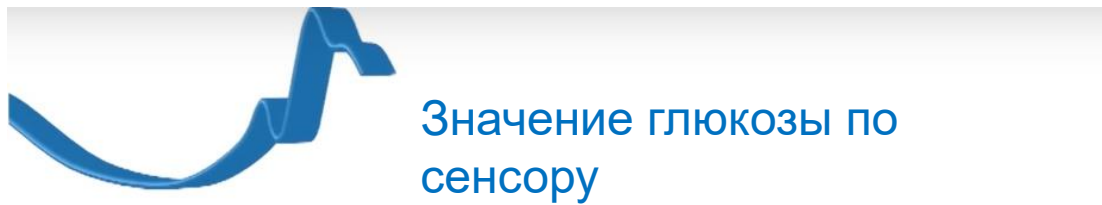


B Mean AUC for Nocturnal Hypoglycemic Events



C Sensor Glucose <70 mg/dl



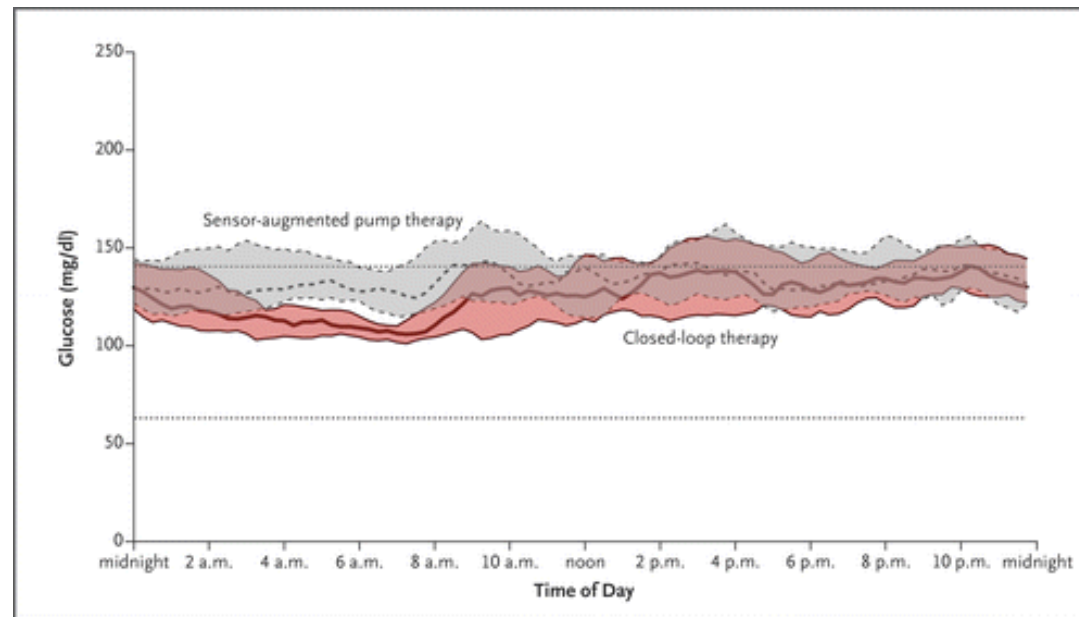


1. Предсказывает снижение

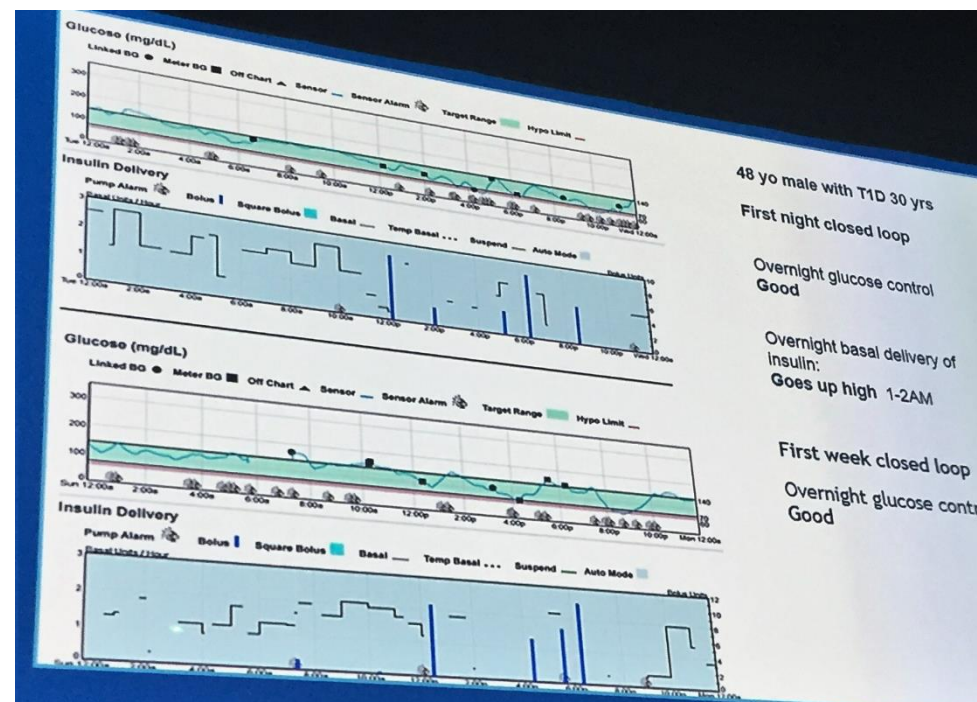


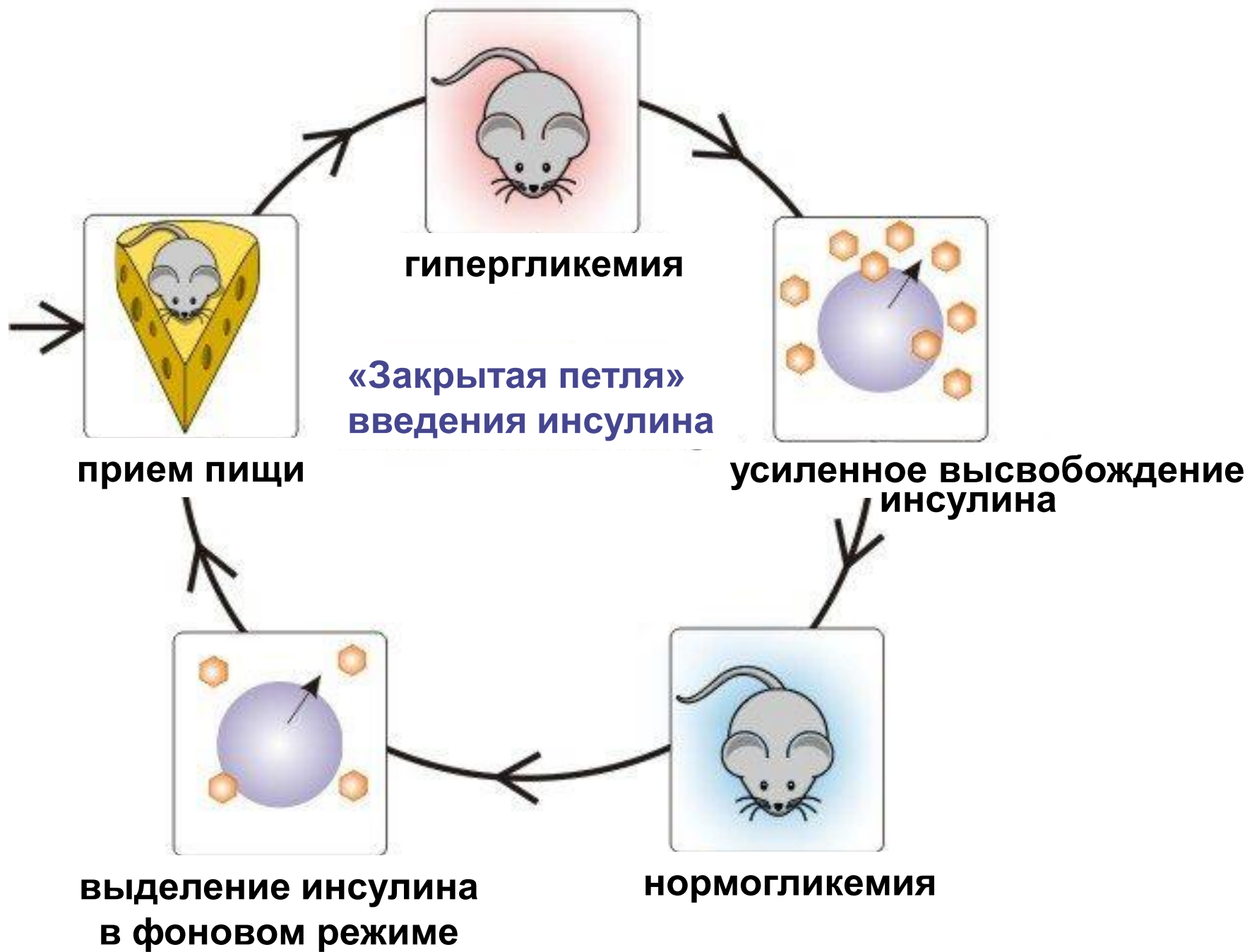


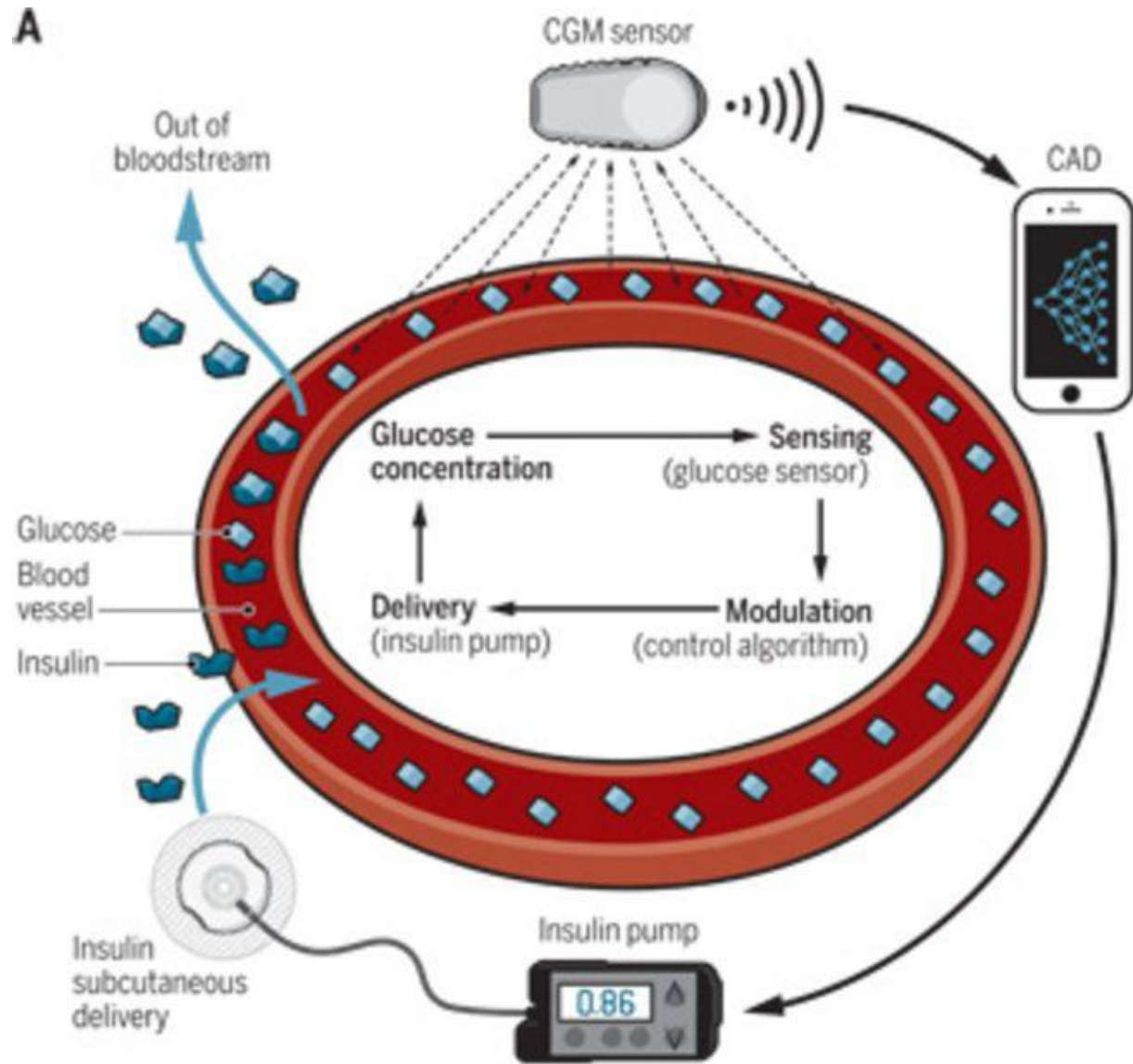
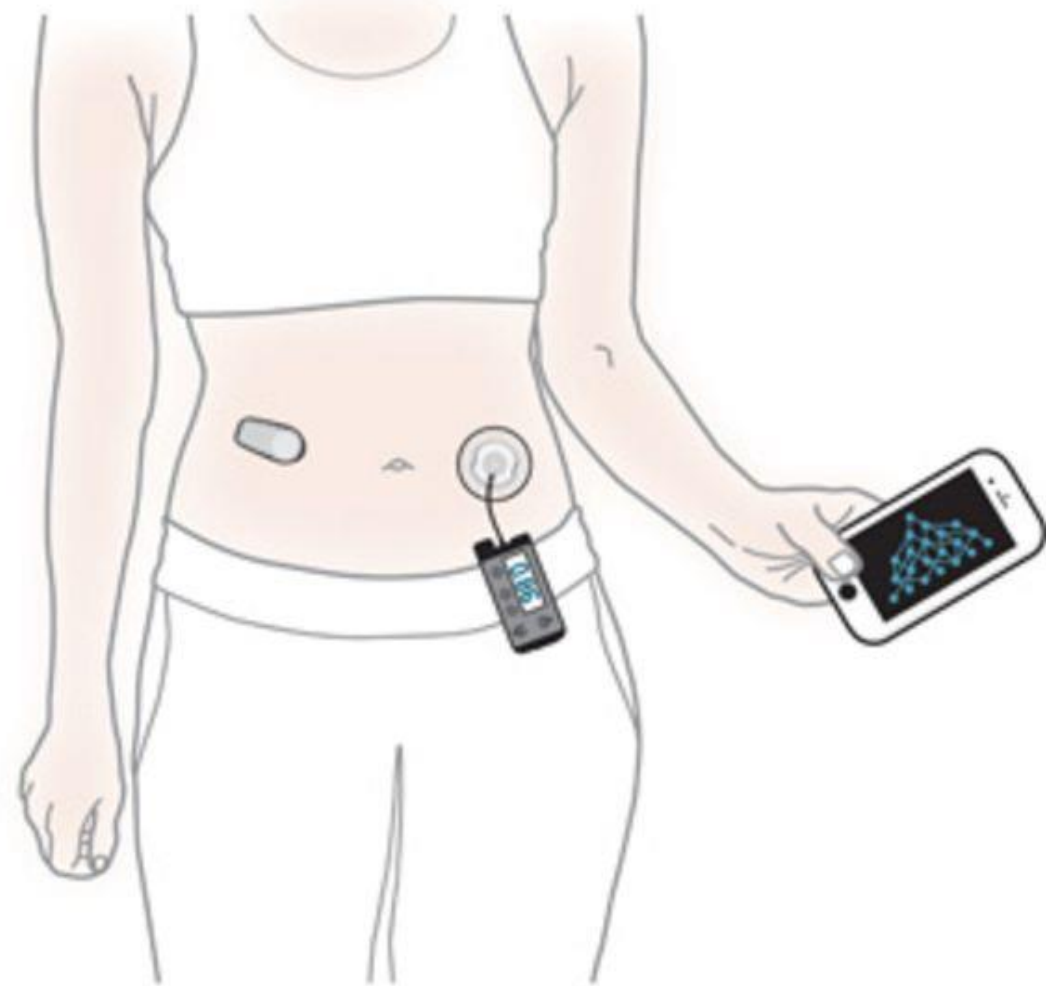
Medtronic MiniMed 670G

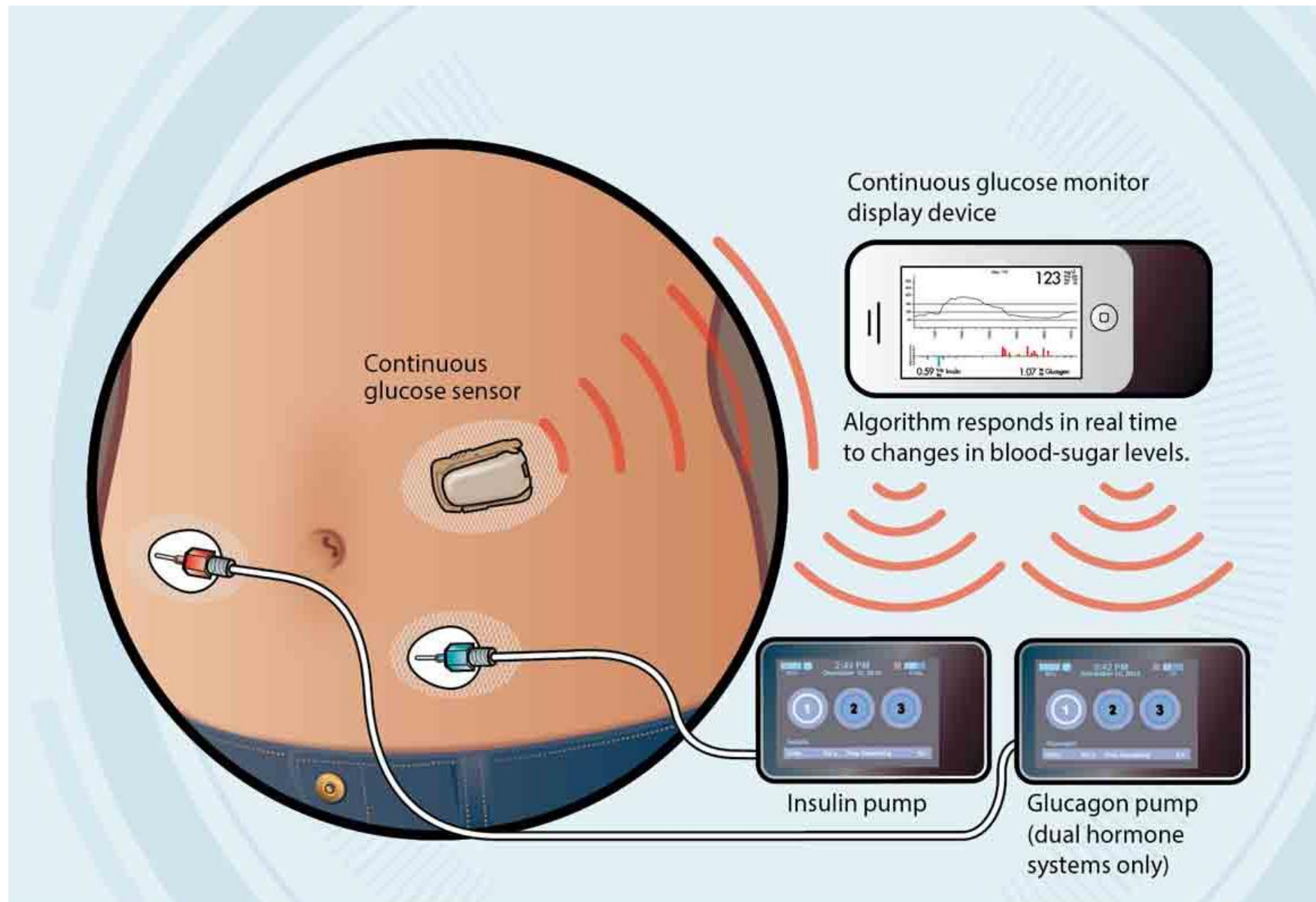


Medtrum A6 TouchCare





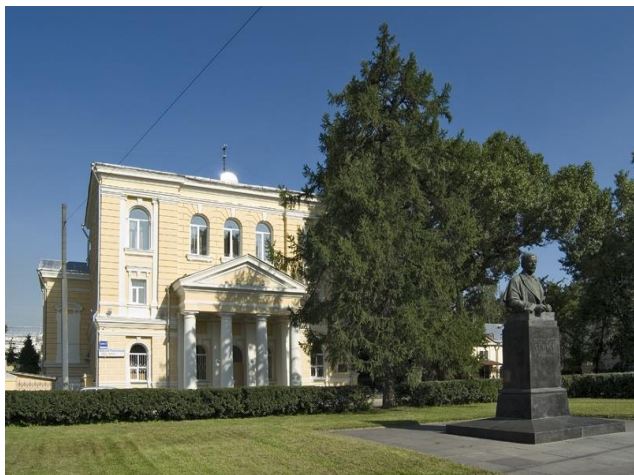
A**B**



Мультигормональная (бионическая) помпа



iLet, Beta Bionics



**Спасибо за
внимание!**

Клиника эндокринологии ПМГМУ им. И.М.Сеченова
Ул. Погодинская д.1, стр. 1



@endo1med