

Утверждено:

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»



Президент академик РАН Дедов И.И.

Клинические рекомендации

Сахарный диабет 2 типа у взрослых

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E11.2; E11.3; E11.4; E11.5; E11.6; E11.7; E11.8, E11.9; R73.0; R73.9

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2022**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»**

Оглавление

| | |
|--|----|
| Список сокращений..... | 5 |
| Термины и определения..... | 8 |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) | 12 |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 12 |
| 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... | 12 |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 13 |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем..... | 13 |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 14 |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 15 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики..... | 16 |
| 2.1 Жалобы и анамнез | 18 |
| 2.2 Физикальное обследование..... | 18 |
| 2.3 Лабораторные диагностические исследования | 18 |
| 2.4 Инструментальные диагностические исследования | 21 |
| 2.5 Иные диагностические исследования..... | 21 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения | 23 |
| 3.1 Терапевтические цели | 24 |
| 3.1.1 Показатели контроля углеводного обмена (индивидуальные цели лечения)..... | 24 |
| 3.1.2 Целевые уровни показателей липидного обмена | 27 |
| 3.1.3 Целевые уровни показателей артериального давления | 28 |
| 3.2 Контроль уровня глюкозы | 28 |
| 3.3 Немедикаментозные методы лечения | 33 |
| 3.3.1 Рекомендации по питанию. | 33 |

| | |
|---|-----|
| 3.3.2 Рекомендации по физической активности | 36 |
| 3.4 Медикаментозная терапия | 36 |
| 3.4.1 Общие принципы медикаментозной терапии | 36 |
| 3.4.2 Инсулинотерапия | 56 |
| 3.5 Хирургическое лечение | 67 |
| 3.6 Иное лечение..... | 70 |
| 3.6.1 Терапевтическое обучение | 70 |
| 3.6.2 Обезболивание..... | 71 |
| 3.7 Гипогликемия | 72 |
| 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов..... | 75 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики | 75 |
| 5.1 Профилактика сахарного диабета 2 типа | 75 |
| 5.2 Диспансерное наблюдение пациентов без осложнений | 78 |
| 5.3 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с осложнениями | 80 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи | 81 |
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)..... | 82 |
| 7.1. Острые осложнения (неотложные состояния) | 82 |
| 7.2 Диабетическая нефропатия..... | 82 |
| 7.3 Диабетическая ретинопатия..... | 93 |
| 7.4 Диабетическая нейропатия | 99 |
| 7.5 Диабетическая остеоартропатия | 105 |
| 7.6 Особенности сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа | 111 |
| 7.6.1 Особенности артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа | 111 |
| 7.6.2 Особенности ишемической болезни сердца при сахарном диабете 2 типа | 114 |
| 7.6.3 Особенности хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа | 121 |

| | |
|--|-----|
| 7.6.4 Особенности заболеваний артерий нижних конечностей при сахарном диабете 2 типа | 125 |
| 7.6.5 Особенности критической ишемии нижних конечностей при сахарном диабете 2 типа | 127 |
| 7.7 Синдром диабетической стопы | 129 |
| 7.8 Особенности лечения сахарного диабета 2 типа при беременности | 138 |
| 7.9 Особенности сахарного диабета 2 типа в пожилом возрасте | 142 |
| 7.10 Вакцинация | 147 |
| 7.11 Гипогонадизм | 150 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 151 |
| Список литературы | 153 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций | 217 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 223 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата | 225 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача | 230 |
| Приложение В. Информация для пациента | 237 |
| Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях | 243 |

Список сокращений

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- арГПП-1 – агонист рецепторов ГПП-1 (АТХ-классификация А10ВJ аналоги глюкагоноподобного пептида-1)
- АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
- АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТХ-классификация С09СА антагонисты рецепторов ангиотензина II)
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДМО – диабетический макулярный отек
- ДН – диабетическая нефропатия
- ДНП – диабетическая нейропатия
- ДОАП – диабетическая остеоартропатия
- ДР – диабетическая ретинопатия
- ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АТХ-классификация С09АА ингибиторы АПФ)
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа (АТХ-классификация А10ВН ингибиторы дипептидилпептидазы-4)
- ИКД – инсулин короткого действия (АТХ-классификация А10АВ инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения)
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (АТХ-классификация А10ВК ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа)
- ИРП – индивидуальная разгрузочная повязка
- ИСБД – инсулин сверхбыстрого действия (АТХ-классификация А10АВ инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения)
- ИУКД – инсулин ультракороткого действия (АТХ-классификация А10АВ инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения)
- КИНК – критическая ишемия нижней конечности
- ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки
- ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

МНН – международное непатентованное название
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НГН – нарушенная гликемия натощак
НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы
НПХ – нейтральный протамин Хагедорна
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
ОКС – острый коронарный синдром
ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест (по номенклатуре медицинских услуг А12.22.005 Проведение глюкозотолерантного теста)
ПСМ – препараты сульфонилмочевины (АТХ-классификация А10ВВ производные сульфонилмочевины)
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты (АТХ-классификация А10В гипогликемические препараты, кроме инсулинов)
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
РФ – Российская Федерация
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СД 1 – сахарный диабет 1 типа
СД 2 – сахарный диабет 2 типа
СДС – синдром диабетической стопы
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЗД – тиазолидиндионы (АТХ-классификация А10ВG Тиазолидиндионы)
УДД – уровень достоверности доказательств
УУР – уровень убедительности рекомендаций
ФА – физическая активность
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФР – фактор риска
ФМГ – флеш-мониторирование глюкозы
ХБП – хроническая болезнь почек
ХЕ – хлебная единица
ХЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма
ЭХО-КГ - эхокардиография

3P-MACE – комбинированная трехкомпонентная точка основных сердечно-сосудистых событий

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

PCSK-9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (АТХ-классификация С10АХ другие гиполипидемические препараты)

** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения

*** – входит в перечень медицинских изделий при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи

– лекарственный препарат для медицинского применения, используемый в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата

Термины и определения

Аналоги инсулина – форма инсулина, в которой произведены некоторые изменения в молекуле человеческого инсулина. Аналог действует так же, как инсулин, но с фармакокинетическими / фармакодинамическими различиями, которые могут давать преимущества

Артериальная гипертензия – это синдром повышения систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. при гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензиях, приводящего к поражению органов-мишеней

Базальный (продолжительный) инсулин – инсулин средней продолжительности действия – НПХ-инсулин (АТХ-классификация А10АС инсулины средней продолжительности действия и их аналоги для инъекционного введения), длительного или сверхдлительного действия (АТХ-классификация А10АЕ инсулины длительного действия и их аналоги для инъекционного введения)

Базальный режим инсулинотерапии – введение инсулина помпой (Помпа инфузионная инсулиновая амбулаторная***, Помпа инсулиновая инфузионная амбулаторная со встроенным глюкометром)*** в автоматическом режиме с заданной пользователем скоростью (постоянной или изменяющейся в течение суток) в автоматическом режиме с заданной пользователем скоростью (постоянной или изменяющейся в течение суток) или введение пролонгированного инсулина

Болюсы инсулина – введение инсулина короткого (ультракороткого, сверхбыстрого) действия, необходимое для поддержания целевой гликемии после еды и для коррекции гипергликемии

Вариабельность глюкозы – изменчивость (разброс) значений уровня глюкозы в крови или интерстициальной жидкости в определенный промежуток времени

Гипергликемия – уровень глюкозы в крови выше нормальных значений

Гипогликемия – уровень глюкозы в крови ниже нормальных значений

Гликемия – концентрация глюкозы в крови

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) – показатель, который отражает средний уровень глюкозы в крови за последние 2-3 месяца

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

Диабетическая нефропатия – специфическое поражение почек при сахарном диабете в виде узелкового гломерулосклероза как результат воздействия метаболических и

гемодинамических факторов на почечную микроциркуляцию, модулируемый генетическими факторами

Диабетическая остеоартропатия – безболевая, прогрессирующая деструкция одного или нескольких суставов стопы на фоне нейропатии

Диабетическая ретинопатия – специфичное позднее нейромикрососудистое осложнение сахарного диабета, развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов до появления новообразованных сосудов и фиброглиальной ткани

Диабетический макулярный отек – утолщение сетчатки, связанное с накоплением жидкости в межклеточном пространстве нейроэпителия вследствие нарушения гематоретинальных барьеров и несоответствия между трансудацией жидкости и способности к ее реабсорбции клетками пигментного эпителия. Диабетический макулярный отек может развиваться при любой стадии диабетической ретинопатии

Инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина

Инсулин – гормон, регулирующий уровень глюкозы в крови, стимулируя поглощение глюкозы тканями. Также термин используется для обозначения препаратов (АТХ-классификация А10А Инсулины и их аналоги)

Инсулинорезистентность – нарушение биологического ответа на экзогенный или эндогенный инсулин

Интенсифицированная (базис-болюсная) инсулинотерапия – режим инсулинотерапии путем многократных инъекций инсулина короткого (ультракороткого, сверхбыстрого) действия и базального инсулина либо путем постоянной подкожной инфузии инсулина ультракороткого (сверхбыстрого) действия посредством инсулиновой помпы***

Ишемическая болезнь сердца – термин, объединяющий группу заболеваний в основе патологического процесса которого лежит несоответствие между потребностью сердца в кровоснабжении и его реальным осуществлением вследствие быстропрогрессирующего коронарного атеросклероза

Критическая ишемия нижних конечностей – состояние, при котором имеет место выраженное снижение кровотока по магистральным артериям нижних конечностей, приводящее к гипоксии мягких тканей и угрожающее их жизнеспособности

Липодистрофия – патологическое изменение жировой ткани в местах инъекций инсулина

Непрерывное мониторирование глюкозы – измерение уровня глюкозы в интерстициальной жидкости непрерывно с помощью устанавливаемых подкожно сенсоров с последующим переводом в значения уровня глюкозы плазмы

Предиабет – это нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии сахарного диабета, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает любое из нарушений: нарушенную гликемию натощак и нарушенную толерантность к глюкозе)

Ремиссия сахарного диабета 2 типа – поддержание нормальных значений гликемии и гликированного гемоглобина в отсутствие фармакотерапии как минимум в течение 1 года после проведения метаболической (бариатрической) хирургии

Самоконтроль гликемии – самостоятельное определение глюкозы крови пациентами в домашних условиях с помощью глюкометра или устройства для непрерывного мониторирования глюкозы

Сахарный диабет 1 типа – это полигенное многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция β -клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности

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

Старческая астения – ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются повышенная утомляемость, непреднамеренная потеря массы тела, снижение мобильности и мышечной силы. В основе развития старческой астении лежит саркопения - возраст-ассоциированная мышечная атрофия

Терапевтическое обучение пациентов – комплекс мероприятий, направленных на подготовку управлению заболеванием

Функционально зависимые пациенты пожилого возраста – лица, регулярно нуждающиеся в посторонней помощи в ежедневной активности по причине ухудшения их функционального статуса. Для них характерна более низкая ожидаемая продолжительность жизни и более высокий риск госпитализаций

Функционально независимые пациенты пожилого возраста – лица, которые не нуждаются в помощи при выполнении мероприятий повседневной активности, или нуждаются в ней в минимальном объеме (например, при необходимости добраться до мест, расположенных вне привычной дистанции)

Хлебная единица – количество продукта, содержащего 10-12 граммов углеводов

Хроническая болезнь почек – наднозологическое понятие, определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более 3 месяцев и имеющее последствия для здоровья

Хроническая сердечная недостаточность – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющийся жалобами: одышкой, слабостью, сердцебиением и повышенной утомляемостью и, при прогрессировании, задержкой жидкости в организме (отёчным синдромом)

Целевой уровень глюкозы плазмы – индивидуально определяемый уровень глюкозы плазмы натощак, перед едой, через 2 часа после еды, на ночь, ночью

Шприц-ручка – устройство для инъекций инсулина и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

3P-MACE – комбинированная трехкомпонентная точка основных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт)

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [1–3].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

СД 2 является заболеванием со сложным многофакторным патогенезом.

Основными патогенетическими механизмами считаются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность, однако количество новых дефектов, вызывающих хроническую гипергликемию при СД 2, постоянно увеличивается [4]:

- Нарушение секреции инсулина;
- Инсулинорезистентность (наибольшее значение имеет инсулинорезистентность мышц, печени, жировой ткани);
- Сниженный инкретиновый эффект (инкретины — гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина, наибольшее значение имеют глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид);
- Нарушение секреции глюкагона - гормона, синтезируемого в α -клетках поджелудочной железы и противостоящего своими эффектами действию инсулина;
- Повышенная реабсорбция глюкозы в почках (вследствие повышенной активности натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа (НГЛТ-2), локализованных преимущественно в проксимальных отделах почечных канальцев).

В последние годы также обсуждается роль в патогенезе иммунной дисрегуляции/ хронического воспаления, изменений микробиоты кишечника и других факторов [5].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Во всем мире происходит увеличение распространенности СД. По данным Международной Диабетической Федерации численность пациентов с СД в возрасте 20-79 лет в мире на конец 2021 г. превысила 537 млн [6]. В Российской Федерации (РФ) по данным Федерального регистра СД на 01.01.2022 г. состояло на диспансерном учете 4,9 млн. человек (3,34% населения), из них 9,3% (4,5 млн.) – СД 2, 5,6% (272 тыс.) – СД 1 и 2,1% (102 тыс.) - другие типы СД, в том числе 9729 человек с гестационным СД [3].

Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что по обращаемости в рутинной клинической практике диагностируется лишь 54% СД 2 и у 46% пациентов СД выявляется только посредством активного скрининга [7]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 10 млн. человек (около 7% населения).

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E11.2 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражением почек

E11.3 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражениями глаз

E11.4 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями

E11.5 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с нарушениями периферического кровоснабжения

E11.6 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с другими уточненными осложнениями

E11.7 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с множественными осложнениями

E11.8 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с неуточненными осложнениями

E11.9 - Инсулиннезависимый сахарный диабет без осложнений

R73.0 - Отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе

R73.9 - Гипергликемия неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В РФ используется классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1999 г. с дополнениями (табл. 1)

Таблица 1. Классификация сахарного диабета (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999, с дополнениями) [1, 2, 8].

| | |
|---|---|
| СД 1 типа • Иммуноопосредованный • Идиопатический | Деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности |
| СД 2 типа | <ul style="list-style-type: none">• с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или• с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее |
| Другие специфические типы СД | <ul style="list-style-type: none">• Генетические дефекты функции β-клеток• Генетические дефекты действия инсулина• Заболевания экзокринной части поджелудочной железы• Эндокринопатии• СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами• Инфекции• Необычные формы иммунологически опосредованного СД• Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД |
| Гестационный СД | Возникает во время беременности ¹ |

¹Кроме манифестного СД

В отличие от классификации МКБ-10 в отечественной и зарубежной практике используются термины СД 1 типа (вместо инсулинзависимый СД) и СД 2 типа (вместо инсулиннезависимый СД).

В 2019 г. ВОЗ опубликовала новую классификацию СД, в которой появились гибридные формы СД, неклассифицируемый СД [9]. В настоящее время Российская ассоциация эндокринологов рекомендует продолжать использовать классификацию 1999 г., с учетом возможных сложностей кодирования по МКБ-10.

Понятие тяжести СД в формулировке диагноза исключено. Тяжесть СД определяется наличием осложнений, характеристика которых указана в диагнозе.

В связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в формулировке диагноза у пациентов с СД нецелесообразны. После полной формулировки диагноза следует указать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля (см. в разделе 3.1 Терапевтические цели).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

СД 2 чаще развивается у лиц старше 40 лет с избыточной массой тела или ожирением (особенно абдоминальным его типом), но может развиваться и в более молодом возрасте, и у лиц с нормальной массой тела.

Особенностью заболевания является длительное бессимптомное течение. Выявление чаще всего происходит либо случайно, либо в ходе диспансерного обследования пациентов с заболеваниями, часто сочетающимися с СД 2: ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), подагра, поликистоз яичников. При отсутствии скрининга установление диагноза может отдаляться на 7-9 лет от начала заболевания.

Факторы риска развития СД 2 перечислены в табл. 2.

Таблица 2. Факторы риска развития сахарного диабета 2 типа [3, 10].

- Возраст ≥ 45 лет;
- Избыточная масса тела и ожирение ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ для европеоидной расы (23 кг/м^2 для азиатской популяции));
- Семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2);
- Привычно низкая физическая активность;
- Нарушенная гликемия натощак (НГН) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) в анамнезе;
- Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- Артериальная гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия);
- Холестерин ЛВП $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л;
- Синдром поликистозных яичников;
- Наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Абдоминальное ожирение служит основным фактором риска СД 2 и во многом причиной, наблюдаемой инсулинорезистентности. Однако клиническая манифестация СД 2 возникает тогда, когда к существующей инсулинорезистентности присоединяется дисфункция β -клеток. Аутоантитела к β -клетке при СД 2 отсутствуют. Инсулинорезистентность при СД 2 проявляется как в отношении эндогенного, так и экзогенного инсулина. Эндогенный инсулин, как правило, вырабатывается в нормальном или повышенном количестве. Обычно этого хватает для предотвращения диабетического кетоацидоза и пациенты с СД 2 не подвержены ему, за исключением случаев острых состояний, сопровождающихся повышенной потребностью в инсулине (острые воспалительные состояния, оперативные вмешательства, острый инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и др.). Для пациентов с СД 2 характерен хороший ответ на пероральные сахароснижающие препараты (ПССП).

Как правило, у пациентов с СД 2 наряду с избыточной массой тела (или ожирением) имеются различные проявления так называемого метаболического синдрома: АГ, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия, нарушение свертываемости крови.

У 20–30% пациентов первым проявлением СД 2 могут быть ИМ, инсульт, потеря зрения и другие осложнения.

Неблагоприятный прогноз у пациентов с СД 2 определяется развитием макро- и микрососудистых осложнений.

Основная причина смерти пациентов с СД 2 — это ССЗ, распространенность которых среди пациентов СД 2 в 2–4 раза превышает таковую среди лиц без СД [4].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

ВОЗ утверждены следующие критерии диагностики СД и других нарушений гликемии (табл. 3) [1, 2, 8].

Таблица 3. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999–2013)

| Время определения | Концентрация глюкозы, ммоль/л ¹ | |
|--|--|------------------------------|
| | Цельная капиллярная кровь | Венозная плазма ² |
| НОРМА | | |
| Натощак и Через 2 часа после ПГТТ | < 5,6 | < 6,1 |
| | < 7,8 | < 7,8 |
| Сахарный диабет³ | | |
| Натощак или Через 2 часа после ПГТТ или Случайное определение ⁴ | ≥ 6,1 | ≥ 7,0 |
| | ≥ 11,1 | ≥ 11,1 |
| | ≥ 11,1 | ≥ 11,1 |
| Нарушенная толерантность к глюкозе | | |
| Натощак (если определяется) и Через 2 часа после ПГТТ | < 6,1 | < 7,0 |
| | ≥ 7,8 < 11,1 | ≥ 7,8 < 11,1 |
| Нарушенная гликемия натощак | | |
| Натощак и Через 2 часа после ПГТТ (если определяется) | ≥ 5,6 < 6,1 | ≥ 6,1 < 7,0 |
| | < 7,8 | < 7,8 |
| Норма у беременных | | |
| Натощак и Через 1 час после ПГТТ и Через 2 часа после ПГТТ | | < 5,1 |
| | | < 10,0 |
| | | < 8,5 |
| Гестационный сахарный диабет | | |
| Натощак или Через 1 час после ПГТТ или Через 2 часа после ПГТТ | | ≥ 5,1 < 7,0 |
| | | ≥ 10,0 |
| | | ≥ 8,5 < 11,1 |

¹ Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня гликемии.

² Возможно использование сыворотки.

³ Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами. Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.

⁴ При наличии классических симптомов гипергликемии.

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

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

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

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

Правила проведения ПГТТ:

ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды. В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови.

Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0–4°C, или быть взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия).

ПГТТ не проводится:

- на фоне острого заболевания;
- на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикостероиды (АТХ-классификация S01BA), тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики (АТХ-классификация C03AA), бета-адреноблокаторы (АТХ-классификация C07) и др.).

Транзиторная гипергликемия

Гипергликемия, выявленная на фоне острой инфекции, травмы, стресса, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, обширных оперативных вмешательств, может быть транзиторной (стресс-индуцированной), обычно спонтанно

нормализуется после исчезновения вызвавшего ее фактора и не должна сама по себе относиться к диагнозу СД. Через 4–12 недель после устранения возможной причины транзиторной гипергликемии у лиц с уровнем глюкозы венозной плазмы натощак $< 7,0$ ммоль/л проводится ПГТТ и/или определение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) для реклассификации степени нарушения углеводного обмена.

2.1 Жалобы и анамнез

СД 2 как правило длительно остается нераспознанным вследствие отсутствия каких-либо видимых проявлений. Могут быть неспецифические жалобы на слабость, быструю утомляемость, снижение памяти. При хронической гипергликемии при СД 2 могут иметь место: жажда (до 3–5 л/сут); кожный зуд; полиурия; никтурия; снижение массы тела; фурункулез, грибковые инфекции; плохое заживление ран. Причиной первого обращения пациента к врачу могут стать различные проявления микро- и макроангиопатий, боли в ногах, эректильная дисфункция.

Заболевание чаще развивается в среднем и пожилом возрасте, очень часто имеется отягощенная наследственность по СД 2. Факторы риска СД 2, которые следует учитывать при сборе анамнеза, перечислены в табл. 2.

2.2 Физикальное обследование

Специфических признаков СД 2, которые можно было бы выявить при физикальном осмотре, не существует. Необходимо соблюдать общие пропедевтические принципы обследования пациентов.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение одного из следующих исследований: исследование уровня глюкозы плазмы натощак, случайное исследование уровня глюкозы плазмы, исследование уровня HbA_{1c} - всем лицам с жалобами на жажду (до 3–5 л/сут); кожный зуд; никтурию; полиурию; плохое заживление ран; фурункулез, кандидоз; резкое и значительное снижение массы тела для уточнения наличия заболевания [2].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** проведение одного из следующих исследований: исследование уровня глюкозы плазмы натощак, случайное исследование уровня глюкозы плазмы, исследование уровня HbA_{1c}, проведение перорального глюкозотолерантного теста

(ПГТТ) с 75 г глюкозы - всем лицам с избыточной массой тела и наличием одного и более факторов риска с целью исключить наличие СД 2 или предиабета [3, 10]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение одного из следующих исследований: исследование уровня глюкозы плазмы натощак, случайное исследование уровня глюкозы плазмы, исследование уровня HbA_{1c}, проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы - всем лицам старше 45 лет с целью исключить наличие СД 2 или предиабета [3, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение одного из следующих исследований: исследование уровня глюкозы плазмы натощак, случайное исследование уровня глюкозы плазмы, исследование уровня HbA_{1c}, проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы - всем лицам с подозрением на СД 2 с целью уточнения диагноза [2, 3, 8, 11, 12]:

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Гипергликемия, выявленная при наличии острой инфекции, травмы или стресса, может быть транзиторной и не должна сама по себе относиться к диагнозу СД. Диагноз СД у лиц без симптомов никогда не должен устанавливаться на основании однократно определенного повышенного значения глюкозы в крови. В этом случае необходимо повторное подтверждение значением глюкозы в диабетическом диапазоне либо натощак, либо в процессе ПГТТ, либо соответствующим значением HbA_{1c}. Исследование уровня глюкозы плазмы в номенклатуре медицинских услуг А09.05.023 определяется как исследование уровня глюкозы в крови.*

- **Рекомендуется** использование уровня HbA_{1c} в крови $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/ммоль) у лиц с подозрением на СД 2 для установления диагноза СД [3, 12, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Исследование уровня HbA_{1c} должно быть выполнено с использованием метода, сертифицированного в соответствии с National*

Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Нормальным считается уровень $HbA_{1c} \leq 6,0\%$ (≤ 42 ммоль/моль).

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, уровень $HbA_{1c} > 6,0$ и $< 6,5\%$ (> 42 и < 48 ммоль/моль) сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови. В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный HbA_{1c} или однократное определение HbA_{1c} + однократное определение уровня глюкозы крови.

Ограничения в использовании HbA_{1c} :

- при стремительном развитии СД, например, в некоторых случаях СД 1 типа у детей, уровень HbA_{1c} может не быть значимо повышенным, несмотря на наличие классических симптомов СД.

- лабораторная и индивидуальная вариабельность, в связи с чем решения об изменении терапии должны проводиться с учетом других данных оценки гликемического контроля.

- негликемические факторы, искажающие уровень HbA_{1c} .

Повышают уровень HbA_{1c} : анемии (дефицит железа, витамина B12, фолиевой кислоты), хроническое употребление алкоголя, употребление салицилатов, опиодов, спленэктомия, выраженная гипербилирубинемия.

Понижают уровень HbA_{1c} : беременность (II и III триместры), гемолитические анемии, назначение препаратов железа, витамина B12, эритропоэтинов, прием витамина E, C и других антиоксидантов в больших дозах, антиретровирусная терапия, лечение рибавирином и интерфероном- α , острая кровопотеря, переливание крови или эритроцитарной массы, ретикулоцитоз, спленомегалия, ревматоидный артрит, хронические заболевания печени, выраженная гипертриглицеридемия.

Повышают или понижают уровень HbA_{1c} : гемоглобинопатии, терминальная почечная недостаточность, генетические факторы, фетальный гемоглобин, метгемоглобин.

В этом случае возможно определение уровня фруктозамина, который оценивает уровень глюкозы плазмы за 3 недели, но его диагностические и целевые значения пока не разработаны.

- **Рекомендуется** определение кетоновых тел в крови или моче пациентам с диагностированным СД 2 при наличии признаков метаболической декомпенсации для оценки ее выраженности [14, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Специфическая инструментальная диагностика для СД 2 не проводится, однако для скрининга и диагностики осложнений по показаниям проводятся различные исследования, перечисленные в разделе 7 Дополнительная информация.

- **Рекомендуется** регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в покое не реже 1 раза в год пациентам с диагностированным с СД 2 для скрининга сердечно-сосудистой патологии [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

Диагноз СД 2 устанавливается только по уровню глюкозы крови или HbA_{1c}, превышающему границы диабетического диапазона. Проведения дифференциальной диагностики СД 2 обычно не требуется, однако в редких случаях необходимо проведение дообследования для исключения других типов СД.

- **Рекомендуется** рассмотреть необходимость определения уровня С-пептида в крови пациентам с СД 2 для дифференциальной диагностики с СД 1 (в редких случаях) [16, 17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *С-пептид является белком, который отщепляется от молекулы проинсулина в процессе выделения инсулина в эквивалентных количествах. Не обладая секреторной активностью, С-пептид является дополнительным биологическим маркером секреции инсулина. Базальный уровень С-пептида у здоровых людей 1,1–4,4 нг/мл. При СД 1 уровень С-пептида снижен или не определяется. После стимуляции глюкозой или стандартным углеводистым завтраком уровень С-пептида у пациентов с СД 1 значимо не повышается, а при СД 2 — значительно возрастает.*

- **Рекомендуется** рассмотреть необходимость определения содержания аутоантител к антигенам островковых клеток поджелудочной железы в крови (GADA, ICA, IAA, IA-2A, Zn-T8A) пациентам с СД 2 для дифференциальной диагностики с СД 1 (в редких случаях) [17–19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Аутоантитела к антигенам β -клеток (ICA, GADA, IAA, IA-2A, Zn-T8A) — иммунологические маркеры аутоиммунного инсулита. Исследование проводится для дифференциальной диагностики СД 2 с СД 1 и латентным аутоиммунным диабетом взрослых. Присутствие двух и более специфичных аутоантител характерно для развития СД 1.

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения молекулярно-генетического исследования мутаций для пациентов с нетипичной картиной СД 2 для исключения моногенных типов СД (в редких случаях) [20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При возникновении СД 2 в молодом возрасте может потребоваться дифференциальная диагностика с моногенными типами СД (MODY).

В связи с длительным бессимптомным течением заболевания, высокой вероятностью наличия осложнений уже при его выявлении, необходимостью оценки и коррекции сердечно-сосудистых факторов риска, возможным наличием сопутствующей патологии, влияющей на выбор тактики лечения, а также для обеспечения безопасного применения сахароснижающих препаратов, пациентам с впервые выявленным СД 2 необходимо проведение дополнительного обследования сразу при установлении диагноза.

- **Рекомендуется** скрининг осложнений СД и уточнение сопутствующей патологии сразу при установлении диагноза всем пациентам СД 2 с целью своевременного назначения необходимого лечения [22]:

- общий (клинический) анализ крови пациентам с диагностированным СД 2 (незамедлительно при ургентных состояниях) для исключения или подтверждения наличия сопутствующего воспалительного процесса и анемии [3, 22].

- анализ крови биохимический общетерапевтический (глюкоза, креатинин, мочевины, мочевая кислота, белок общий, билирубин общий, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, холестерин общий, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХЛНП), холестерин липопротеидов

высокой плотности (ХЛВП), триглицериды, калий, натрий) пациентам с диагностированным СД 2 для последующей безопасной медикаментозной коррекции гипергликемии и факторов риска, а также уточнения наличия осложнений [3, 22].

- оценка расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) пациентам с диагностированным СД 2 для определения функции почек [23].

- общий (клинический) анализ мочи пациентам с диагностированным СД 2 для уточнения наличия инфекции мочевых путей [3, 22].

- определение альбумина или соотношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи пациентам с диагностированным СД 2 для верификации диабетической нефропатии [23]. Исследование альбумина или соотношения альбумин/креатинин в моче проводится при отсутствии воспалительных изменений в общем анализе мочи или анализе мочи по Нечипоренко.

- осмотры врачом-офтальмологом всех пациентов с СД 2 при постановке диагноза СД, далее не реже 1 раза в год, с целью выявления диабетических изменений сетчатки [24–30].

- осмотр стоп, оценку чувствительности и пальпаторное определение пульсации периферических артерий пациентам с диагностированным СД 2 для верификации возможных осложнений [3, 31–35].

- регистрация ЭКГ в покое пациентам с диагностированным СД 2 для скрининга сердечно-сосудистой патологии [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Определение pСКФ важно для обеспечения безопасного применения сахароснижающих препаратов. При выявлении инфекции мочевых путей необходимо её лечение. У части пациентов может быть выявлено наличие кетонурии.*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение СД 2 включает в себя:

1. питание;
2. физическая активность;
3. сахароснижающие препараты;
4. самоконтроль гликемии;
5. обучение принципам управления заболеванием;

б. хирургическое лечение (метаболическая хирургия) при ожирении.

При лечении СД 2 необходимо придерживаться стратегии многофакторного воздействия и, помимо адекватного контроля углеводного обмена, стремиться достигать целевых показателей АД; липидного обмена; использовать препараты, влияющие на снижение сердечно-сосудистого риска; модифицировать образ жизни (включая физическую активность, снижение массы тела при необходимости, отказ от курения и др.). Многофакторные вмешательства могут не только значительно снижать риск микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистые риски, но и, возможно, приводить к значимому снижению смертности у пациентов с СД 2 [36].

Изменение образа жизни является основой терапии СД 2 и должно продолжаться на всем протяжении заболевания.

Обучение принципам управления заболеванием и мотивация пациента должны начинаться незамедлительно и сопровождать лечение на всем его протяжении

3.1 Терапевтические цели

3.1.1 Показатели контроля углеводного обмена (индивидуальные цели лечения)

- **Рекомендуется** выбор индивидуальных целей гликемического контроля не реже 1 раза в год в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска тяжелой гипогликемии пациентам с СД 2 с целью безопасной терапии, обеспечивающей профилактику или замедление прогрессирования осложнений СД [3, 37–44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Для большинства пациентов с СД 2 адекватным является целевой уровень HbA_{1c} менее 7,0% [38, 41, 45].

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c} представлен в табл. 4. Данные целевые значения не относятся к беременным женщинам.

- **Рекомендуется осуществлять** оценку избранных индивидуальных целей гликемического контроля 1-2 раза в год с целью обеспечить надлежащую безопасность сахароснижающей терапии в зависимости от актуальной клинической ситуации СД [3, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Таблица 4. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}^{1,2}

| Клинические характеристики/ риски | Категории пациентов | Молодой возраст | Средний возраст | Пожилой возраст | | | |
|--|---------------------|-----------------|-----------------|--|---------------------------------------|---|---|
| | | | | Функционально независимые ⁵ | Функционально зависимые ⁵ | | |
| | | | | | Без старческой астении и/или деменции | Старческая астения ⁵ и/или деменция ⁵ | Завершающий этап жизни ⁵ |
| Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ³ и/или риска тяжелой гипогликемии ⁴ | | < 6,5% | < 7,0% | < 7,5% | | | Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии |
| Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии | | < 7,0% | < 7,5% | < 8,0% | < 8,0% | < 8,5% | |
| При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими | | | | | | | |

¹ Данные целевые значения не относятся к беременным женщинам.

² Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

³ ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

⁴ Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5, деменция.

⁵ Определение категорий пациентов см. в разделе 7.9 Особенности сахарного диабета 2 типа в пожилом возрасте.

Примечание: Следует учитывать, что биологический и паспортный возраст часто не совпадают, поэтому определения молодого, среднего и пожилого возраста относительно условны. В то же время существует понятие «ожидаемой продолжительности жизни» (ОПЖ), которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить общее состояние пациента и клиническую значимость развития у него осложнений. Даже в пожилом возрасте ОПЖ может быть достаточно высокой и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения.

Соответствие HbA_{1c} целевым значениям пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы¹ приведено в табл. 5.

Таблица 5. Соответствие HbA_{1c} целевым значениям пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы¹

| HbA _{1c} , % ² | Уровень глюкозы плазмы натощак/перед едой/на ночь/ночью, ммоль/л | Уровень глюкозы плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л |
|------------------------------------|--|---|
| < 6,5 | < 6,5 | < 8,0 |
| < 7,0 | < 7,0 | < 9,0 |
| < 7,5 | < 7,5 | < 10,0 |
| < 8,0 | < 8,0 | < 11,0 |
| < 8,5 | < 8,5 | < 12,0 |

¹ Данные целевые значения не относятся к беременным женщинам.

² Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

В табл. 6 представлено соответствие HbA_{1c} среднесуточному уровню глюкозы плазмы за последние 3 мес.

Таблица 6. Соответствие HbA_{1c} среднесуточному уровню глюкозы плазмы за последние 3 мес.

| HbA _{1c} , % | ССГП, ммоль/л | HbA _{1c} , % | ССГП, ммоль/л | HbA _{1c} , % | ССГП, ммоль/л | HbA _{1c} , % | ССГП, ммоль/л |
|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| 4 | 3,8 | 8 | 10,2 | 12 | 16,5 | 16 | 22,9 |
| 4,5 | 4,6 | 8,5 | 11,0 | 12,5 | 17,3 | 16,5 | 23,7 |
| 5 | 5,4 | 9 | 11,8 | 13 | 18,1 | 17 | 24,5 |
| 5,5 | 6,2 | 9,5 | 12,6 | 13,5 | 18,9 | 17,5 | 25,3 |
| 6 | 7,0 | 10 | 13,4 | 14 | 19,7 | 18 | 26,1 |
| 6,5 | 7,8 | 10,5 | 14,2 | 14,5 | 20,5 | 18,5 | 26,9 |
| 7 | 8,6 | 11 | 14,9 | 15 | 21,3 | 19 | 27,7 |
| 7,5 | 9,4 | 11,5 | 15,7 | 15,5 | 22,1 | 19,5 | 28,5 |

ССГП - среднесуточный уровень глюкозы плазмы

ССГП (ммоль/л) = 1.5944 × HbA_{1c} (%) – 2.594 [47]

- **Рекомендуется** использование амбулаторного гликемического профиля и стандартизированных показателей при непрерывном мониторинговании глюкозы (НМГ), включая время в диапазонах глюкозы (время в целевом диапазоне, время выше целевого диапазона, время ниже целевого диапазона) у пациентов с СД 2 для оценки степени достижения целевого гликемического контроля с целью безопасной терапии, обеспечивающей профилактику или замедление прогрессирования осложнений СД [48–52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Стандартизированные показатели НМГ и их целевые значения у пациентов с СД 2 представлены в табл. 7 [48]. Для пациентов, проводящих НМГ, рекомендуется после формулировки диагноза, в качестве индивидуальных целей

гликемического контроля, кроме уровня HbA_{1c} , уровня глюкозы плазмы натощак/перед едой/на ночь/ночью и через 2 ч после еды, следует указать как минимум рекомендуемое время в целевом диапазоне.

Таблица 7. Стандартизированные показатели непрерывного мониторинга глюкозы и их целевые значения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

| Показатель | Целевое значение | |
|---|--|--|
| | Пациенты молодого и среднего возраста и без факторов риска | Пациенты пожилого возраста или с факторами риска |
| Основные | | |
| Количество дней ношения устройства НМГ | ≥ 14 дней | |
| Доля времени с активным устройством НМГ | $\geq 70\%$ | |
| Среднее значение уровня глюкозы | - | |
| Время выше целевого диапазона: % измерений (время) в диапазоне $>10,0$ ммоль/л (Уровень 1) ¹ | $<25\%$ (<6 ч) | $<50\%$ (<12 ч) |
| Время в целевом диапазоне: % измерений (время) в диапазоне $3,9-10,0$ ммоль/л | $>70\%$ (>16 ч 48 мин) | $>50\%$ (>12 ч) |
| Время ниже целевого диапазона: % измерений (время) в диапазоне $<3,9$ ммоль/л (Уровень 1) ² | $<4\%$ (<1 ч) | $<1\%$ (<15 мин) |
| Дополнительные | | |
| Индикатор контроля уровня глюкозы | - | |
| Коэффициент вариабельности уровня глюкозы | $\leq 36\%$ | |
| Время выше целевого диапазона: % измерений (время) в диапазоне $>13,9$ ммоль/л (Уровень 2) | $<5\%$ (<1 ч 12 мин) | $<10\%$ (<2 ч 24 мин) |
| Время ниже целевого диапазона: % измерений (время) в диапазоне $<3,0$ ммоль/л (Уровень 2) | $<1\%$ (<15 мин) | - |

¹Включая значения $>13,9$ ммоль/л, ²Включая значения $<3,0$ ммоль/л

3.1.2 Целевые уровни показателей липидного обмена

- **Рекомендуется** определять целевые уровни ХЛНП пациентам с СД 2 с учетом индивидуальных особенностей пациента для снижения риска сердечно-сосудистых событий и осложнений [53–59].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Выбор целевых уровней ХЛНП представлен в табл. 8.

Таблица 8. Выбор целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

| Категория риска | Категория пациентов | ХЛНП, ммоль/л ¹ |
|-----------------------------|---|----------------------------|
| Очень высокого риска | <ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или • Пациенты с поражением других органов-мишеней² или • Пациенты с 3 и более основными факторами сердечно-сосудистого риска³ или • Пациенты с ранним началом СД 1 типа (в возрасте ≤10 лет) с длительностью СД >20 лет | < 1,4 |
| Высокого риска | <ul style="list-style-type: none"> • Пациенты без поражения органов-мишеней с длительностью СД ≥10 лет или • Пациенты без поражения органов-мишеней с 1 или 2 основными факторами сердечно-сосудистого риска или • Любые другие пациенты, не соответствующие категориям очень высокого и среднего риска | < 1,8 |
| Среднего риска | <ul style="list-style-type: none"> • Пациенты молодого возраста (СД 1 типа <35 лет или СД 2 типа <50 лет) с длительностью СД <10 лет без поражения органов-мишеней и без факторов сердечно-сосудистого риска | < 2,6 |

Примечание: ХЛНП - холестерин липопротеинов низкой плотности.

¹ Перевод из ммоль/л в мг/дл: ммоль/л × 38,67 = мг/дл.

² Протеинурия, рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² + микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) или ретинопатия.

³ Возраст пациента (СД 1 типа ≥35 лет или СД 2 типа ≥50 лет), артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение.

3.1.3 Целевые уровни показателей артериального давления

- **Рекомендуется** выбор индивидуальных целевых уровней систолического и диастолического АД пациентам с СД 2 с учетом возраста и переносимости для снижения риска сердечно-сосудистых событий [60–63].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Целевые уровни показателей АД представлены в табл. 9.

Таблица 9. Выбор целевых уровней артериального давления (при условии хорошей переносимости)

| Возраст | Систолическое АД, мм рт.ст. ¹ | Диастолическое АД, мм рт.ст. ¹ |
|-------------|--|---|
| 18 – 65 лет | ≥ 120 и < 130 | ≥ 70 и < 80 |
| > 65 лет | ≥ 130 и < 140 | |

¹ Нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии

3.2 Контроль уровня глюкозы

Для самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендуется применять глюкометры, предназначенные для индивидуального использования. В настоящее время существуют глюкометры с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии, а также

глюкометры с функцией беспроводной передачи данных об уровне глюкозы медицинским специалистам, родственникам или в установленное на смартфон пациента специальное приложение для использования при дистанционном наблюдении.

Индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по аналитической и клинической точности [64]. При уровне глюкозы плазмы $<5,6$ ммоль/л 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на $\pm 0,8$ ммоль/л, при уровне глюкозы плазмы $\geq 5,6$ ммоль/л 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на $\pm 15\%$.

В условиях лечебно-профилактических учреждений, помимо лабораторных анализаторов, необходимо использовать глюкометры для профессионального применения (многопользовательские, госпитальные).

Системы длительного (непрерывного) мониторинга глюкозы (НМГ) измеряют глюкозу в интерстициальной жидкости непрерывно с частотой 5-15 минут с помощью устанавливаемых подкожно датчиков (сенсоров). Существует разница между отображаемым значением интерстициальной и капиллярной глюкозы (в среднем на 8-10 минут, максимально до 20 минут). Таким образом, в случае стабильного уровня глюкозы в крови отображаемые уровни будут близки к уровням капиллярной глюкозы. Однако во время быстрого повышения или понижения уровня глюкозы в крови отображаемое значение, как правило, будет ниже или выше, соответственно.

Доступные в настоящее время системы НМГ могут быть разделены на три категории:

- 1) НМГ в «слепом» режиме или т.н. профессиональное НМГ позволяет оценить уровень глюкозы за короткий промежуток времени (от несколько дней до 2 недель) ретроспективно. Основным назначением данного метода является объективная оценка гликемического профиля (в том числе вариабельности глюкозы), выявление скрытых эпизодов гипо-/гипергликемий с целью коррекции проводимого лечения, а также обучение пациентов. В период использования данных систем пациент должен проводить параллельный самоконтроль гликемии с помощью глюкометров для последующей калибровки;
- 2) НМГ в реальном времени отражает текущий уровень глюкозы, тенденции (направления и скорости) изменения глюкозы, график глюкозы за предыдущее время (в том числе вариабельность). Они имеют сигналы тревоги, которые активируются при достижении гликемией пороговых значений, прогнозировании этих значений, а также при достижении

порогового уровня скорости изменения гликемии. В период использования данных систем пациент должен проводить параллельный самоконтроль гликемии с помощью глюкометров для последующей калибровки. Некоторые модели систем НМГ в реальном времени передают данные об уровне глюкозы на смартфон, откуда они могут быть сохранены на сервере в сети Интернет и использованы для дистанционного наблюдения;

- 3) периодически сканируемое/просматриваемое НМГ или флеш-мониторирование глюкозы (ФМГ) не отображает данные об уровне глюкозы автоматически, а только при приближении на короткое расстояние сканера (ридера) или смартфона с установленным специальным приложением к датчику (сенсору). ФМГ предоставляет информацию о текущем уровне глюкозы, тенденции (направления и скорости) изменения глюкозы, график глюкозы за предыдущее время (в том числе вариабельность). В период использования ФМГ не требуется калибровка.

С учетом большого объема информации, накапливаемого в процессе использования, и возникающими трудностями в их наглядной интерпретации специалистами, необходимо периодическое считывание данных НМГ и ФМГ с последующим анализом, с использованием специализированного программного обеспечения (в том числе амбулаторного профиля глюкозы). Могут быть проанализированы различные показатели вариабельности глюкозы, а также время нахождения в целевом, гипогликемическом и гипергликемическом диапазоне.

В настоящее время НМГ в реальном времени и ФМГ не исключают традиционный самоконтроль гликемии с помощью глюкометров! Использование НМГ в реальном времени и ФМГ может быть полезным для пациентов с СД 2, получающих интенсифицированную инсулинотерапию (многократные инъекции инсулина или инсулиновая помпа***), исходно проводящих самоконтроль гликемии с частотой не менее 4 раз в сутки, особенно беременных женщин, а также при нарушении распознавания гипогликемии.

- **Рекомендуется** проведение самоконтроля гликемии с помощью глюкометров всем пациентам с СД 2 с целью оценки гликемического профиля и эффективности проводимого лечения [3, 38, 72–79, 46, 65–71]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Частота самоконтроля гликемии зависит от степени достижения целевых уровней гликемического контроля и вида сахароснижающей терапии:

- в дебюте заболевания и при недостижении целевых уровней гликемического контроля – не менее 4 раз в сутки (перед едой, через 2 часа после еды, перед сном, периодически ночью);
- в дальнейшем (при достижении целевых уровней гликемического контроля) в зависимости от вида сахароснижающей терапии:
 - на интенсифицированной инсулинотерапии: не менее 4 раз в сутки (перед едой через 2 часа после еды, на ночь, периодически ночью); дополнительно перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию, а также если предстоят какие-то действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства или управление сложными механизмами);
 - на пероральной сахароснижающей терапии и/или арГПП-1 и/или базальном инсулине: не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; возможно уменьшение частоты самоконтроля гликемии при использовании только препаратов с низким риском гипогликемии;
 - на готовых смесях инсулина: не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю;
 - на диетотерапии: не менее 1 раза в неделю в разное время суток.

Рекомендуется дополнительное проведение самоконтроля гликемии перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию, а также если предстоят какие-то действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства или управление сложными механизмами).

- **Рекомендуется** использовать глюкометры для профессионального применения (многопользовательские, госпитальные) у пациентов с СД 2 в условиях лечебно-профилактических учреждений для контроля гликемии [80–84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Многопользовательские глюкометры обладают более высокой точностью измерений по сравнению с индивидуальными глюкометрами и выдерживают многократные циклы дезинфекции в соответствии с хорошо

валидированными методами, представленными производителем. Многопользовательский глюкометр необходимо дезинфицировать после каждого измерения уровня глюкозы крови у каждого пациента средствами, обладающими фунгицидной, антибактериальной и противовирусной активностью, и не влияющими на функциональные свойства глюкометра.

- **Рекомендуется** исследование уровня HbA_{1c} 1 раз в 3 месяца пациентам с СД 2 с целью определения степени достижения целевых показателей гликемического контроля и стратификации риска развития осложнений СД [3, 38, 46, 65, 85–90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** применение НМГ в «слепом» режиме пациентам с СД 2 для оценки гликемического профиля и эффективности проводимого лечения в определенных клинических ситуациях [48, 82, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Проведение НМГ в «слепом» режиме может быть полезно как амбулаторно, так и в условиях стационара, для:

- выявления ночной гипо- и гипергликемии;
- оценки расширенного перечня показателей гликемического контроля в том числе: время в целевом диапазоне / гипогликемии / гипергликемии, вариабельность гликемии и др.

- **Рекомендуется** применение НМГ в реальном времени или ФМГ пациентам с СД 2 на интенсифицированной инсулинотерапии для достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля, снижения риска гипогликемии (в том числе тяжелой) и вариабельности гликемии, увеличения времени в целевом диапазоне, повышения качества жизни [48, 91–94].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Применение НМГ в реальном времени или ФМГ следует рассмотреть у данной категории пациентов в следующих ситуациях:

- тяжелых гипогликемиях (≥ 1 раза за последний год);
- частых эпизодах легкой гипогликемии;
- при нарушении распознавания гипогликемии;

- *высокой вариабельности гликемии независимо от уровня HbA_{1c};*
 - *времени в целевом диапазоне менее 50% по данным НМГ в «слепом» режиме.*
- **Рекомендуется** проведение самоконтроля гликемии при помощи индивидуального глюкометра не менее 4 раз в сутки при использовании НМГ в реальном времени или не менее 2 раз в сутки при использовании ФМГ пациентам с СД 2 для оценки точности данных мониторингования и/или калибровки данных мониторингования и решения вопроса о коррекции лечения [91, 95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *НМГ в реальном времени и ФМГ не исключают традиционный самоконтроль гликемии при помощи глюкометров. Рост точности измерений в современных системах НМГ в реальном времени и ФМГ позволяет значительно сократить частоту традиционного самоконтроля гликемии глюкометром. ФМГ может быть использовано вместо глюкометра для принятия клинических решений, за исключением отдельных случаев (гипогликемии, быстрого изменения гликемии или если симптомы не соответствуют показателям системы).*

3.3 Немедикаментозные методы лечения

3.3.1 Рекомендации по питанию.

- **Рекомендуется** рассматривать питание как часть терапевтического плана у всех пациентов СД 2 при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии для достижения метаболических целей [96, 97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Учитывая тот факт, что питание является важной составляющей образа жизни и оказывает сильное влияние на качество жизни, при формировании рекомендаций по питанию должны учитываться персональные предпочтения. В целом речь идет не о жестких диетических ограничениях, которые трудно реализовать на долгосрочной основе, а о постепенном формировании стиля питания, отвечающего актуальным терапевтическим целям.*

- **Рекомендуется** ограничение калорийности рациона всем пациентам СД 2 с избыточной массой тела/ожирением с целью умеренного снижения массы тела [98–101].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Снижение массы тела обеспечивает положительный эффект в отношении гликемического контроля, липидов и АД, особенно в ранний период заболевания. Процесс снижения массы тела наиболее эффективен при одновременном применении физических нагрузок и обучающих программ. Резкие, нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны.*

- **Не рекомендуется** определение процентного соотношения калорий из белков, жиров и углеводов у пациентов с СД 2 ввиду отсутствия значимых преимуществ для снижения массы тела и улучшения гликемического контроля [96, 98, 102, 103].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Рекомендации формируются на основе анализа актуального образца питания и метаболических целей.*

- **Рекомендуется** максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) – продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление – продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей) пациентам с СД 2 для снижения массы тела [104–111].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Основные рекомендации по питанию при избыточной массе тела отражены в Приложении В «Питание при избыточном весе». Допустимо умеренное потребление некалорийных сахарозаменителей пациентам с СД 2 для замены пищевого сахара [98, 112–114].*

- **Рекомендуется** учет потребления углеводов пациентам с СД 2 для достижения хорошего гликемического контроля [115–119].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** проводить обучение подсчету углеводов по системе «хлебных единиц» пациентам с СД 2, получающим инсулин короткого действия (ИКД) или ультракороткого действия (ИУКД) или сверхбыстрого действия (ИСБД), для определения дозы инсулина [96, 98, 117, 120–123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В других случаях может быть достаточно практически ориентированной оценки [96].*

- **Рекомендуется** потребление углеводов в составе овощей, цельнозерновых, молочных продуктов, в противовес другим источникам углеводов, содержащим дополнительно насыщенные жиры или трансжиры, сахара или натрий, пациентам с СД 2 для поддержания общего здоровья [124, 125, 134, 126–133].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Важно также включать в рацион продукты, богатые моно- и полиненасыщенными жирными кислотами (рыба, растительные масла).*

- **Не рекомендуется** употребление алкогольных напитков в количестве более 1 условной единицы для женщин и 2 условных единиц для мужчин в сутки у пациентов СД 2 для предупреждения гипогликемии [96, 135–138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Одна условная единица соответствует 15 г этанола, или примерно 40 г крепких напитков, или 140 г вина, или 300 г пива. Употребление алкоголя увеличивает риск гипогликемии, в том числе отсроченной, у тех пациентов, которые получают секретагоги и инсулин. Необходимо обучение и постоянный контроль знаний о профилактике гипогликемий.*

Употребление алкогольных напитков представляет серьезную угрозу при наличии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертриглицеридемии, алкогольной зависимости.

3.3.2 Рекомендации по физической активности

- **Рекомендуется** регулярная физическая активность пациентам с СД 2 для улучшения гликемического контроля, снижения и поддержания массы тела, уменьшения инсулинорезистентности и степени абдоминального ожирения, улучшения дислипидемии, повышения сердечно-сосудистой тренированности [139–143].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Физическая активность подбирается индивидуально, с учетом возраста пациента, осложнений СД, сопутствующих заболеваний, а также переносимости. Части пациентов с наличием выраженных осложнений и сопутствующих заболеваний, особенно АССЗ, ограничивающих физическую активность, может быть рекомендована лечебная физкультура.*

- **Рекомендуются** аэробные физические упражнения продолжительностью 30–60 минут, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю, суммарной продолжительностью не менее 150 минут в неделю пациентам с СД 2 для получения стойкого эффекта [144–148].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *У пациентов с СД 2, получающих инсулин, ПССП, стимулирующие секрецию инсулина (и крайне редко – другие сахароснижающие средства), физическая активность может вызвать гипогликемию [145].*

Противопоказания и меры предосторожности определяются наличием осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

Риск ИБС требует обязательного проведения ЭКГ (по показаниям – нагрузочных проб и т.д.) перед началом программы физической активности.

3.4 Медикаментозная терапия

3.4.1 Общие принципы медикаментозной терапии

Индивидуальный подход к каждому пациенту с СД 2 является приоритетным при выборе тактики лечения.

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

Группы сахароснижающих препаратов (АТХ-классификация А10 препараты для лечения сахарного диабета) используемых в РФ для лечения СД 2, с указанием механизмов действия, перечислены в табл. 10.

Таблица 10. Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия

| АТХ-классификация | Механизм действия |
|---|--|
| А10ВВ производные сульфонилмочевины (ПСМ) | <ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция секреции инсулина |
| А10ВХ другие гипогликемические препараты, кроме инсулинов (репаглинид**) | <ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция секреции инсулина |
| А10ВА бигуаниды (метформин**) (Мет) | <ul style="list-style-type: none"> • Снижение продукции глюкозы печенью • Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани |
| А10ВГ тиазолидионы (ТЗД) | <ul style="list-style-type: none"> • Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани • Снижение продукции глюкозы печенью |
| А10ВФ ингибиторы альфа-глюкозидазы | <ul style="list-style-type: none"> • Замедление всасывания углеводов в кишечнике |
| А10ВJ аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид**, дулаглутид**, семаглутид**) | <ul style="list-style-type: none"> • Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью • Замедление опорожнения желудка • Уменьшение потребления пищи • Снижение массы тела |
| А10ВН ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин**, вилдаглиптин**, саксаглиптин**, алоглиптин**, линаглиптин**, гемиглиптин, гозоглиптин**, эвоглиптин**) | <ul style="list-style-type: none"> • Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона • Снижение продукции глюкозы печенью • Не влияют на моторику желудка • Нейтральное действие на массу тела |
| А10ВК ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (дапаглифлозин**, канаглифлозин, эмпаглифлозин**, ипраглифлозин**, эртуглифлозин**) | <ul style="list-style-type: none"> • Снижение реабсорбции глюкозы в почках • Снижение массы тела • Инсулиннезависимый механизм действия |
| А10А инсулины и их аналоги | <ul style="list-style-type: none"> • Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину |

Метформин** является основным препаратом для инициации медикаментозной терапии у большинства пациентов с СД 2. Следует использовать

метформин** в составе сахароснижающей терапии на всем протяжении лечения при условии переносимости препарата и отсутствии противопоказаний.

На любом этапе лечения необходимо оценивать индивидуальные характеристики пациента (особенно указания на высокий риск АССЗ или уже имеющиеся АССЗ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение, высокий риск гипогликемий) и выделять доминирующую клиническую проблему пациента (табл. 12 «Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента», Приложение Б Алгоритмы действий врача «Выбор предпочтительного сахароснижающего препарата в зависимости от доминирующей клинической проблемы»).

У пациентов с указаниями на высокий риск АССЗ или уже имеющиеся АССЗ, ХСН, ХБП вид сахароснижающего лечения может существенно влиять на индивидуальный прогноз, а включение в схему лечения арГПП-1 или иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях является болезнью-модифицирующим подходом к лечению. При этом если у таких пациентов целевые значения гликемического контроля были достигнуты с использованием других средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препарата с подтвержденными преимуществами, относящегося к группам иНГЛТ-2 и/или арГПП-1, заменив им препараты, не относящиеся к этим группам.

При назначении сахароснижающих препаратов необходимо учитывать противопоказания и использовать актуальные действующие инструкции по медицинскому применению.

Длительность действия, кратность применения и дозы сахароснижающих препаратов отражены в Приложении А3.

Тактика медикаментозной терапии определяется в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента и с учетом исходного уровня гликемического контроля (Приложение Б Алгоритмы действий врача «Рекомендуемый темп интенсификации лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня HbA_{1c} в дебюте», «Выбор предпочтительного сахароснижающего препарата в зависимости от доминирующей клинической проблемы»).

В зависимости от того, насколько исходный уровень превышает индивидуальный целевой показатель HbA_{1c} конкретного пациента, на старте лечения могут быть избраны либо монотерапия, либо комбинированное лечение,

составной частью которого в определенных клинических ситуациях будут являться иНГЛТ-2 и/или арГПП-1 с подтвержденными преимуществами при АССЗ, высоком риске АССЗ, ХСН и ХБП (см. «Рекомендуемый темп интенсификации лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня HbA_{1c} в дебюте» в Приложении Б «Алгоритмы действий врача»).

Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA_{1c} осуществляется каждые 3 мес. Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (т.е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA_{1c}) выполняется не позднее чем через 6 мес. (у лиц с низким риском гипогликемий целесообразно не позднее, чем через 3 мес.).

Оценку соответствия проводимой сахароснижающей терапии, прежних индивидуальных целевых значений гликемического контроля и текущего состояния здоровья пациента целесообразно осуществлять 1 раз в 6-12 мес. (с подтверждением прежних целей лечения или их изменением, определением наличия факторов риска АССЗ или АССЗ, ХБП, ХСН, ожирения и риска гипогликемий, наличия или отсутствия противопоказаний к проводимой терапии и т.д.).

Если исходный показатель HbA_{1c} находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1.0%, то лечение можно начинать с монотерапии (приоритетным препаратом для большинства пациентов является метформин** при отсутствии противопоказаний). При непереносимости метформина** или наличии противопоказаний к его приему могут быть назначены другие препараты с учетом рекомендаций по персонализации выбора сахароснижающих препаратов. На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий. Эффективным считается темп снижения HbA_{1c} $\geq 0,5\%$ за 6 мес. наблюдения.

У пациентов в дебюте СД 2 типа без АССЗ, ХСН и ХБП раннее назначение комбинированной терапии может иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня HbA_{1c} (на примере назначения комбинации препарата иДПП-4 с метформином в дебюте заболевания по сравнению с исходной терапией метформином с последующим присоединением иДПП-4 в исследовании VERIFY).

Деинтенсификация и изменение терапии возможны на любом этапе лечения.

Если исходный показатель HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень на 1.0-2.5%, то следует рассмотреть в качестве стартовой терапии комбинацию 2 сахароснижающих препаратов. При использовании

комбинированной терапии следует принимать во внимание ее рациональность, а также рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов. На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий. Эффективным считается темп снижения $HbA_{1c} \geq 1,0\%$ за 6 мес. наблюдения.

Если исходный показатель HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень более чем на 2.5%, то данная ситуация часто характеризуется наличием выраженной глюкозотоксичности, для уменьшения которой необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с другими сахароснижающими препаратами), в дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии.

Если в дебюте заболевания исходный уровень HbA_{1c} превышает индивидуальное значение более чем на 2,5%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы метаболической декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта – комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии.

При использовании комбинированной терапии следует принимать во внимание ее рациональность, а также рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов. ПСМ, инсулин и арГПП-1 могут обеспечить быстрый сахароснижающий эффект. иНГЛТ-2 оказывают значимый сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови, однако не должны использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью. Эффективным считается темп снижения $HbA_{1c} \geq 1,5\%$ за 6 мес. наблюдения.

Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов приведены в табл. 11.

Таблица 11. Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов

| АТХ-классификация | Снижение HbA _{1c} на моно-терапии | Преимущества | Недостатки | Примечания |
|---|--|---|---|---|
| Средства, влияющие на инсулинорезистентность | | | | |
| Бигуаниды – метформин** – метформин** с пролонгированным высвобождением | 1,0–2,0 % | <ul style="list-style-type: none"> – низкий риск гипогликемии – не влияет на массу тела – улучшает липидный профиль – доступен в фиксированных комбинациях (с ПСМ, иДПП-4, иНГЛТ-2) – снижает риск ИМ у пациентов с СД 2 и ожирением – снижает риск развития СД 2 у лиц с НТГ – потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с ПСМ) – низкая цена | <ul style="list-style-type: none"> – желудочно-кишечный дискомфорт – риск развития лактатацидоза (редко) – риск развития дефицита витамина В12 при длительном применении | <p>Противопоказан при рСКФ <30 мл/мин /1,73 м² (при рСКФ 30-44 мл/мин/1,73 м² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг), при печеночной недостаточности; остром коронарном синдроме; заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; В12-дефицитной анемии; алкоголизме; ацидозе любого генеза; беременности и лактации.</p> <p>Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.</p> |
| Тиазолидиндионы – пиоглитазон – росиглитазон | 0,5–1,4 % | <ul style="list-style-type: none"> – снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон) – низкий риск гипогликемии – улучшение липидного спектра крови | <ul style="list-style-type: none"> – прибавка массы тела – периферические отеки – увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин | <p>Противопоказаны при заболеваниях печени; отеках любого генеза; хронической сердечной недостаточности любого функционального класса; остром коронарном</p> |

| АТХ-классификация | Снижение HbA _{1c} на моно-терапии | Преимущества | Недостатки | Примечания |
|---|--|---|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток – снижают риск развития СД 2 у лиц с НТГ | <ul style="list-style-type: none"> – медленное начало действия – высокая цена | <p>синдроме; ИБС в сочетании с приемом нитратов; кетоацидозе; в комбинации с инсулином (за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности); при беременности и лактации</p> |
| Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги) | | | | |
| <p>Производные сульфонилмочевинны</p> <ul style="list-style-type: none"> – гликлазид** – гликлазид** с модифицированным высвобождением – глимепирид – гликвидон – глибенкламид** | 1,0–2,0 % | <ul style="list-style-type: none"> – быстрое достижение сахароснижающего эффекта – опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений – нефро- и кардиопротекция (гликлазид** с модифицированным высвобождением) – низкая цена | <ul style="list-style-type: none"> – риск гипогликемии – быстрое развитие резистентности – прибавка массы тела – нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформин** | <p>Противопоказаны при почечной (кроме гликлазида**, глимепирида и гликвидона) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.</p> |
| <p>Другие гипогликемические препараты, кроме инсулинов</p> <ul style="list-style-type: none"> – репаглинид** | 0,5-1,5 % | <ul style="list-style-type: none"> – контроль постпрандиальной гипергликемии – быстрое начало действия – могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания | <ul style="list-style-type: none"> – риск гипогликемии (сравним с ПСМ) – прибавка массы тела – применение кратно количеству приемов пищи – высокая цена | <p>Противопоказаны при почечной (кроме репаглинида**) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.</p> |

| АТХ-классификация | Снижение HbA _{1c} на моно-терапии | Преимущества | Недостатки | Примечания |
|--|--|---|---|---|
| Средства с инкретиновой активностью | | | | |
| <p>Ингибиторы дипептидилпептидазы-4</p> <ul style="list-style-type: none"> – ситаглиптин** – вилдаглиптин** – саксаглиптин** – линаглиптин** – алоглиптин** – гемиглиптин – гозоглиптин** – эвоглиптин** | 0,5–1,0 % | <ul style="list-style-type: none"> – низкий риск гипогликемий – не влияют на массу тела – доступны в фиксированных комбинациях с метформином** – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток | <ul style="list-style-type: none"> – осторожность при панкреатите в анамнезе – высокая цена | <p>Для большинства препаратов возможно применение на всех стадиях ХБП, включая терминальную с соответствующим снижением дозы (линаглиптин**, эвоглиптин**, гемиглиптин без снижения дозы). С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина**, линаглиптина**), хронической сердечной недостаточности; противопоказаны при кетоацидозе; беременности и лактации.</p> |
| <p>Аналоги глюкагоноподобного пептида-1-</p> <ul style="list-style-type: none"> – эксенатид – лираглутид – ликсисенатид** – дулаглутид** – семаглутид** | 0,8–1,8 % | <ul style="list-style-type: none"> – низкий риск гипогликемии – снижение массы тела – снижение АД – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток – доступны в фиксированных комбинациях с базальными инсулинами – семаглутид доступен в пероральной форме | <ul style="list-style-type: none"> – желудочно-кишечный дискомфорт – формирование антител (преимущественно на эксенатиде) – осторожность при панкреатите в анамнезе – инъекционная форма введения (некоторые препараты вводятся 1 раз в неделю) | <p>Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.</p> |

| АТХ-классификация | Снижение HbA _{1c} на моно-терапии | Преимущества | Недостатки | Примечания |
|---|--|---|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> – вторичная профилактика у лиц с АССЗ (лираглутид, дулаглутид**, семаглутид**) – первичная профилактика у лиц с указаниями на высокий риск АССЗ (дулаглутид**) – нефропротекция (лираглутид, дулаглутид**, семаглутид**) | <ul style="list-style-type: none"> – высокая цена | |
| Средства, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике | | | | |
| Ингибиторы альфа-глюкозидазы | 0,5–0,8 % | <ul style="list-style-type: none"> – не влияют на массу тела – низкий риск гипогликемии – снижают риск развития СД 2 у лиц с НТГ | <ul style="list-style-type: none"> – желудочно-кишечный дискомфорт – низкая эффективность – прием 3 раза в сутки | Противопоказаны при заболеваниях ЖКТ; почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации. |
| Средства, ингибирующие реабсорбцию глюкозы в почках | | | | |
| Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа – дапаглифлозин** – эмпаглифлозин** – канаглифлозин – ипраглифлозин** – эртуглифлозин** | 0,8-0,9% | <ul style="list-style-type: none"> – низкий риск гипогликемии – снижение массы тела – эффект не зависит от наличия инсулина в крови – умеренное снижение АД – значительное снижение риска госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности – нефропротекция – доступны в фиксированных комбинациях с метформин** | <ul style="list-style-type: none"> – риск урогенитальных инфекций – риск гиповолемии – риск кетоацидоза – риск ампутаций нижних конечностей (с осторожностью) – риск переломов – высокая цена | Противопоказаны при кетоацидозе, беременности, лактации. Имеются противопоказания при снижении рСКФ: – эртуглифлозин <45 мл/мин/1,73 м ² , – дапаглифлозин** <25 мл/мин/1,73 м ² (для инициации (у ранее получавших терапию прием |

| АТХ- классификация | Снижение HbA _{1c} на моно- терапии | Преимущества | Недостатки | Примечания |
|-----------------------|--|---|------------|---|
| | | <p>– вторичная профилактика у пациентов с АССЗ</p> <p>- возможно обладают дополнительными преимуществами (снижение госпитализации по поводу ХСН или прогрессирования ХБП) у лиц с высоким риском АССЗ</p> | | <p>может быть продолжен), на диализе противопоказан),</p> <p>– эмпаглифлозин** < 30 мл/мин/1,73 м²,</p> <p>– ипраглифлозин** < 30 мл/мин/1,73 м²,</p> <p>– канаглифлозин < 30 мл/мин/1,73 м²</p> <p>для инициации (у лиц с альбуминурией >300 мг/сут на терапии ее прием может быть продолжен), на диализе противопоказан.</p> <p>Требуется осторожность при назначении:</p> <p>– в пожилом возрасте (см. инструкцию к применению)</p> <p>– при хронических урогенитальных инфекциях</p> <p>– при приеме мочегонных средств.</p> <p>Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.</p> |

| АТХ- классификация | Снижение HbA _{1c} на моно- терапии | Преимущества | Недостатки | Примечания |
|--------------------------|--|---|--|--|
| Инсулины | | | | |
| Инсулины и их аналоги | 1,5–3,5 % | <ul style="list-style-type: none"> – выраженный сахароснижающий эффект – снижают риск микро- и макрососудистых осложнений – инсулины длительного и сверхдлительного действия доступны в фиксированных комбинации с арГПП-1 | <ul style="list-style-type: none"> – высокий риск гипогликемии – прибавка массы тела – требуют частого контроля гликемии – инъекционная форма – относительно высокая цена | Нет противопоказаний и ограничений в дозе. |

Следует учитывать, что в некоторых клинических ситуациях (наличие указаний на АССЗ, высокий риск АССЗ, ХСН, ХБП, ожирения, риск гипогликемий) определенные классы сахароснижающих средств (либо отдельные препараты) имеют доказанные преимущества (табл. 12).

Таблица 12. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента

| Проблема | Рекомендованы (приоритет) | Безопасны / нейтральны | Не рекомендованы |
|---|---|--|--|
| Указания на высокий риск АССЗ (возраст ≥ 55 лет с наличием стеноза коронарных артерий или каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофия ЛЖ) | <ul style="list-style-type: none"> - эффективны в качестве первичной профилактики • арГПП-1¹ - возможно обладают дополнительными преимуществами • иНГЛТ-2¹ | <ul style="list-style-type: none"> • метформин** • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • инсулины | |
| АССЗ² | <ul style="list-style-type: none"> • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид**, дулаглутид**) • иНГЛТ-2³ | <ul style="list-style-type: none"> • метформин** • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • инсулины | <ul style="list-style-type: none"> • ПСМ (глибенкламид**) |
| Хроническая сердечная недостаточность | <ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2 (при фракции выброса ЛЖ <40% предпочтительны дапаглифлозин**, эмпаглифлозин**) | <ul style="list-style-type: none"> • метформин** • ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • арГПП-1 • инсулины (осторожность на старте) | <ul style="list-style-type: none"> • ПСМ (глибенкламид**) • иДПП-4 (саксаглиптин**) • ТЗД |
| ХБП С 1-3а (рСКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м ²) | <p>При выраженной альбуминурии (> 30 мг/ммоль):</p> <p>Предпочтительны (1 линия):</p> <ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2 с доказанными свойствами замедлять прогрессирование ХБП в этой популяции (канаглифлозин, дапаглифлозин**) <p>2 линия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • другие иНГЛТ-2, показавшие ренальные преимущества | <ul style="list-style-type: none"> • метформин** • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • инсулины | <ul style="list-style-type: none"> • ПСМ (глибенкламид** при рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) |

| Проблема | Рекомендованы (приоритет) | Безопасны / нейтральны | Не рекомендованы |
|---|--|--|---|
| | <p>(эмпаглифлозин**, эртуглифлозин**)⁴</p> <p>Если есть противопоказания к иНГЛТ-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид**, дулаглутид**) <hr/> <p>Наличие ХБП с альбуминурией ≤ 30 мг/ммоль:</p> <ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2 (предпочтительно показавшие ренальные преимущества)⁴ • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид**, дулаглутид**) • ПСМ (гликлазид** с модифицированным высвобождением)⁵ | | |
| <p>ХБП С 3б-5 (рСКФ <45 мл/мин/1,73 м²)</p> | <p>При выраженной альбуминурии (> 30 мг/ммоль):</p> <p>Предпочтительны (1 линия):</p> <ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2 с доказанными свойствами замедлять прогрессирование ХБП в этой популяции (канаглифлозин, дапаглифлозин**)⁶ <p>2 линия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • другие иНГЛТ-2, показавшие ренальные преимущества (эмпаглифлозин**, эртуглифлозин**)⁴, 6 <p>Если есть противопоказания к иНГЛТ-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид**, дулаглутид** до ХБП С4 включительно) | <ul style="list-style-type: none"> • метформин** (до ХБП С3б включительно) • ПСМ (до ХБП С4 включительно) • иДПП-4 • арГПП-1 (эксенатид, ликсисенатид** до ХБП С3б включительно) • инсулины | <ul style="list-style-type: none"> • метформин** (при рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) • ПСМ (глибенкламид**) • иДПП-4 (гозоглиптин**) • иНГЛТ-2⁶ (см. ограничения препаратов по рСКФ в разделе 6.1.3) • арГПП-1 (эксенатид, ликсисенатид при рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м², лираглутид, семаглутид**, дулаглутид** при рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) • ТЗД |

| Проблема | Рекомендованы (приоритет) | Безопасны / нейтральны | Не рекомендованы |
|---------------------|--|--|--|
| | <p>Наличие ХБП с альбуминурией ≤ 30 мг/ммоль:</p> <ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2 (предпочтительно показавшие ренальные преимущества)^{4, 6} • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид**, дулаглутид** до ХБП С4 включительно) | | |
| Ожирение | <ul style="list-style-type: none"> • Метформин** • арГПП-1 • иНГЛТ-2 | <ul style="list-style-type: none"> • иДПП-4 | <p>Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПСМ • ТЗД • инсулины |
| Гипогликемии | <p>Препараты с низким риском:</p> <ul style="list-style-type: none"> • метформин** • иДПП-4 • арГПП-1 • иНГЛТ-2 • ТЗД | | <p>Препараты с высоким риском:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПСМ/глиниды • инсулины |

¹Ограниченное число исследований проведено на популяции с преобладанием пациентов, имеющих указания на высокий риск АССЗ/множественные факторы риска ССЗ:

- Дулаглутид** в исследовании REWIND (69% участников с указаниями на высокий риск АССЗ: возраст ≥ 55 лет с наличием стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофия левого желудочка) показал снижение числа событий первичной конечной точки на 12 % по сравнению с плацебо [149];
- Данаглифлозин** в исследовании DECLARE-TIMI 58, в котором у 60% участников имелись множественные факторы риска АССЗ показал снижение комбинированной конечной точки (снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу ХСН) на 17% [150]

² ИБС (ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой)

³ В крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2, иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

- Эмпаглифлозин** в EMPA-REG Outcome (98% участников с АССЗ): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3P-MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), снижение общей смертности

- на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 38% [151];
- Канаглифлозин в программе CANVAS (65% участников с АССЗ и 35% с факторами риска): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3P–MACE (см. выше), снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 33% [152];
 - Дапаглифлозин** в DECLARE-TIMI 58 (40% участников с АССЗ и 60% с факторами риска): тенденция к снижению комбинированной конечной точки 3P–MACE, не достигшая статистической достоверности; снижение на 17% частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть). В субанализе у пациентов с ИМ в анамнезе также было показано снижение комбинированной конечной точки 3P–MACE на 16% [150].
 - Эртуглифлозин** в VERTIS CV (99,9% участников с АССЗ): снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 30% [153].
- ⁴ иНГЛТ-2, показавшие ренальные преимущества в крупных РКИ (см. выше) по оценке сердечно-сосудистого риска сахароснижающих препаратов (канаглифлозин, дапаглифлозин**, эмпаглифлозин**, эртуглифлозин**).
- ⁵ Возможно, определенный вклад вносит улучшение гликемического контроля.
- ⁶ См. табл. 11 «Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов», включая ограничения по СКФ.

При использовании комбинаций также следует учитывать рациональность сочетаний препаратов (табл. 13).

Таблица 13. Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов

| | Метформин** | иДПП-4 | ПСМ/ глиниды | ТЗД | иНГЛТ-2 | арГПП-1 | Базальный инсулин ² | Инсулин короткого действия ² |
|--|-------------|--------|-----------------|-----------------|---------|---------|-----------------------------------|--|
| Метформин** | | + | + | + | + | + | + | + |
| иДПП-4 | + | | + | + | + | НР | + | НР |
| ПСМ/глиниды | + | + | | + | + | + | + | НР |
| ТЗД | + | + | + | | + | + | НР ¹ | НР ¹ |
| иНГЛТ-2 | + | + | + | + | | + | + | + |
| арГПП-1 | + | НР | + | + | + | | + | + |
| Базальный инсулин ² | + | + | + | НР ¹ | + | + | | + |
| Инсулин короткого действия ² | + | НР | НР | НР ¹ | + | + | + | |

Примечания:

+ Рациональная комбинация;

НР нерациональная комбинация;

¹ За исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности;

² Включая аналоги инсулина

Комментарии: В каждом случае следует учитывать показания, противопоказания и ограничения в инструкциях конкретных сахароснижающих препаратов.

В случае назначения комбинации 3 сахароснижающих препаратов следует проверить рациональность сочетания каждого препарата с двумя другими.

При необходимости интенсификации лечения очередность назначения сахароснижающих препаратов не регламентируется и должна определяться индивидуально. У лиц, получающих в составе комбинированной терапии инсулин, можно продолжить интенсифицировать лечение посредством присоединения других сахароснижающих препаратов (при условии рационального сочетания всех средств, используемых в комбинации). При выборе различных комбинаций необходимо также учитывать рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов (табл. 12).

Комбинации 2 сахароснижающих препаратов, относящихся к одному классу (например, 2 ПСМ) являются нерациональными.

Большинство пероральных сахароснижающих средств имеют комбинированные формы выпуска, инъекционные сахароснижающие препараты доступны в виде фиксированных комбинаций арГПП-1 и базального инсулина.

К нерациональным комбинациям сахароснижающих препаратов относятся:

- ПСМ + Глинид;
- арГПП-1 + иДПП-4;
- Два ПСМ;
- ТЗД + инсулин (за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности);
- ИКД (ИУКД, ИСБД) + иДПП-4, или Глинид, или ПСМ.

Следует учитывать уровень СКФ при назначении сахароснижающих средств (табл. 14).

Таблица 14. Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях хронической болезни почек

| ПРЕПАРАТЫ | СТАДИЯ ХБП |
|---|----------------------|
| Метформин** и метформин** с пролонгированным высвобождением | C 1 – 3 ¹ |
| Глибенкламид** (в т.ч. микронизированный) | C 1 – 2 |
| Гликлазид** и гликлазид** с модифицированным высвобождением | C 1 – 4 ¹ |
| Глимепирид | C 1 – 4 ¹ |
| Гликвидон | C 1 – 5 |
| Репаглинид** | C 1 – 5 |
| Пиоглитазон | C 1 – 4 |
| Росиглитазон | C 1 – 4 |
| Ситаглиптин** | C 1 – 5 ¹ |
| Вилдаглиптин** | C 1 – 5 ¹ |
| Саксаглиптин** | C 1 – 5 ¹ |
| Линаглиптин** | C 1 – 5 |
| Алоглиптин** | C 1 – 5 ¹ |
| Гемиглиптин | C 1 – 5 |
| Гозоглиптин** | C 1 – 3a |
| Эвоглиптин** | C 1 – 4 |
| Эксенатид | C 1 – 3 |
| Лираглутид | C 1 – 4 |
| Ликсисенатид** | C 1 – 3 |
| Дулаглутид** | C 1 – 4 |
| Семаглутид** | C 1 – 4 |
| Дапаглифлозин** | C 1 – 4 ² |
| Эмпаглифлозин** | C 1 – 3 |
| Канаглифлозин | C 1 – 4 ³ |
| Ипраглифлозин** | C 1 – 3 |
| Эртуглифлозин** | C 1 – 3a |
| Инсулины, включая аналоги | C 1 – 5 ¹ |

¹ При ХБП C3-5 необходима коррекция дозы препарата.

Необходимо помнить о повышении риска развития гипогликемии у пациентов на инсулинотерапии по мере прогрессирования заболевания почек от ХБП C1-2 до C3-5, что требует снижения дозы инсулина.

² Не инициировать при рСКФ < 25 мл/мин/1,73 м² (можно продолжить у ранее получавших терапию)

³ Не инициировать при рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (можно продолжить при альбуминурии > 300 мг/сут у ранее получавших терапию).

- **Рекомендуется** использование метформина** в качестве приоритетного препарата у большинства пациентов с СД 2 для инициации сахароснижающей терапии [37, 65, 154].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *С учетом длительного опыта использования, эффективности, безопасности, доступности и возможных сердечно-сосудистых преимуществ метформин** наиболее часто используется для инициации медикаментозной терапии СД 2 (при отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости) [3]. Следует учитывать возможность развития дефицита витамина В12 при длительном приеме. Лекарственная форма в виде таблеток с пролонгированным высвобождением обладает лучшей переносимостью.*

- **Рекомендуется** использовать метформин** в составе любой комбинации 2 и более сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 при отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости для достижения целевых показателей гликемического контроля [65, 154].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** использовать раннюю комбинированную терапию у части пациентов с СД 2 для достижения стабильных целевых показателей гликемического контроля и получения дополнительных преимуществ [155–160].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Современное лечение СД 2 с признанием сложности его патогенеза определяет важность одновременного воздействия на специфические нарушения, ведущие к гипергликемии, с момента постановки диагноза. Небольшая задержка в достижении целевого уровня контроля гликемии повышает риск развития диабетических осложнений. 5-летнее исследование VERIFY продемонстрировало значимое преимущество комбинированной терапии метформина** и вилдаглиптина** перед ее поэтапной интенсификацией у пациентов с впервые выявленным СД 2 в достижении и поддержании стабильного уровня целевого контроля гликемии. У пациентов, получавших комбинацию, отмечено значимо более медленная утрата контроля гликемии в сравнении с пациентами, получавшими только метформин** с последующим подключением вилдаглиптина**. Ранее в*

исследовании EDICT у пациентов с недавно диагностированным СД 2 было показано, что комбинация препаратов (метформин**/пиоглитазон/эксенатид) более эффективна, чем классический ступенчатый подход. Серия непродолжительных исследований (24-26 недель) комбинированной терапии препаратами группы иНГЛТ-2 (канаглифлозин, дапаглифлозин**, эмпаглифлозин**) и метформином** у пациентов с СД 2 (ранее не получавших сахароснижающие препараты) показала ее преимущество перед монотерапией.

- **Рекомендуется** использование иНГЛТ-2 или арГПП-1, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами, у пациентов СД 2 с АССЗ с целью снижения сердечно-сосудистых и почечных рисков [149–152, 161–165].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: К АССЗ относятся: ИБС (ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

В исследованиях, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2, иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

- Эмпаглифлозин** в EMPA-REG Outcome (98% участников с АССЗ): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3P–МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), снижение общей смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 38% [151];
- Канаглифлозин в программе CANVAS (65% участников с АССЗ и 35% с факторами риска): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3P–МАСЕ (см. выше), снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 33% [152];
- Дапаглифлозин** в DECLARE-TIMI 58 (40% участников с АССЗ и 60% с факторами риска): тенденция к снижению комбинированной конечной точки 3-МАСЕ, не достигшая статистической достоверности; снижение на 17% частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть). В субанализе у пациентов с ИМ в анамнезе также было показано снижение комбинированной конечной точки 3P–МАСЕ на 16% [150].

- Эртуглифлозин** в VERTIS CV (99,9% участников с АССЗ): снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 30% [153].

Систематический обзор и мета-анализ трех исследований (34 322 пациентов, из них 60,2% с АССЗ) показал, что иНГЛТ-2 оказывают умеренные преимущества в отношении МАСЕ, которые ограничиваются только пациентами с АССЗ. При этом иНГЛТ-2 оказывают явные преимущества в отношении уменьшения госпитализаций по поводу ХСН или прогрессирования ХБП независимо от наличия АССЗ или анамнеза по ХСН [163].

В исследованиях, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2, несколько препаратов группы арГПП-1 продемонстрировали снижение сердечно-сосудистого риска:

- Лираглутид в исследовании LEADER (у 85% участников имелись АССЗ) терапия лираглутидом снижала сердечно-сосудистый риск (снижение ЗР-МАСЕ на 13%), риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 22%, риск общей смертности на 15% [161].
- Семаглутид** в исследовании SUSTAIN-6 (83% участников с установленными АССЗ) показал снижение на 26% событий комбинированной первичной конечной точки по сравнению с плацебо. Статистически значимых различий в смерти от сердечно-сосудистых причин, как вторичной точки, выявлено не было [162].
- Дулаглутид** (31% участников с АССЗ) в исследовании REWIND показал снижение числа событий первичной конечной точки на 12 % по сравнению с плацебо [149].

Мета-анализ, охватывавший исследования арГПП-1 и иНГЛТ-2 (всего 77 242 участника), показал, что арГПП-1 и иНГЛТ-2 в сходной степени снижают комбинированную конечную точку ЗР-МАСЕ у пациентов с АССЗ, вместе с тем иНГЛТ-2 оказывают более выраженный эффект на предупреждение госпитализаций по поводу ХСН и прогрессирование ХБП [166].

- **Рекомендуется** использование в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН или с высоким риском развития ХСН с целью снижения риска смерти и прогрессирования ХСН [150–152, 163, 167].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** применение иНГЛТ-2 или арГПП-1, обладающих доказанными ренальными и кардиоваскулярными преимуществами, у пациентов с СД 2 и ХБП для снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий [150, 152, 162, 166, 168–170].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: См. раздел 7.2 *Диабетическая нефропатия.*

- **Рекомендуется** рассмотреть включение в состав терапии иНГЛТ-2 или арГПП-1 у пациентов с СД 2 с сердечно-сосудистыми факторами риска с целью получения дополнительных преимуществ [149, 150, 163].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Применение иНГЛТ-2 у лиц с АССЗ и факторами риска сопровождается такими преимуществами как уменьшение госпитализации по поводу ХСН или прогрессирования почечной патологии безотносительно наличия АССЗ или анамнеза по ХСН [163]. В исследовании REWIND, в котором у 69% участников были только факторы риска АССЗ, применение дулаглутида** было связано со снижением ЗР–МАСЕ на 12% [149].*

- **Рекомендуется** учитывать преимущества арГПП-1 над препаратами инсулина у пациентов с СД 2 типа, нуждающихся в интенсификации сахароснижающего лечения, с целью снизить риск гипогликемий и увеличения массы тела и получения дополнительных преимуществ [171–177].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

3.4.2 Инсулинотерапия

С момента установления диагноза пациенты с СД 2 должны быть осведомлены о возможном назначении инсулина с учетом прогрессирующего течения заболевания.

Характеристики препаратов инсулина, применяемых при лечении пациентов с СД 2 в РФ, указаны в табл. 15.

Таблица 15. Характеристика препаратов инсулина, применяемых при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

| АТХ-классификация | Вид инсулина | Международное непатентованное наименование | Начало действия | Пик действия | Длительность действия |
|---|---|--|--|-----------------|-----------------------|
| А10АВ инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения | Сверхбыстрого действия (аналоги инсулина человека), ИСБД | Инсулин аспарт** (имеющий в составе вспомогательные вещества никотинамид и аргинин) | через 1-10 мин | через 45-90 мин | 3-5 ч |
| | Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека), ИУКД | Инсулин аспарт** | Через 5–15 мин | Через 1–2 ч | 4-5 ч |
| | | Инсулин глулизин** | | | |
| | | Инсулин лизпро** 100 ЕД/мл | | | |
| Инсулин лизпро 200 ЕД/мл | | | | | |
| Короткого действия, ИКД | Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный** | Через 20–30 мин | Через 2–4 ч | 5–6 ч | |
| А10АС инсулины средней продолжительности действия и их аналоги для инъекционного введения | Средней продолжительности и действия (НПХ-инсулины) ¹ | Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный** | Через 2 ч | Через 6–10 ч | 12–16 ч |
| А10АЕ инсулины длительного действия и их аналоги для инъекционного введения | Длительного действия (аналоги инсулина человека) | Инсулин гларгин** 100 ЕД/мл | Через 1–2 ч | Не выражен | До 29 ч |
| | | Инсулин гларгин** 300 ЕД/мл | | | До 36 ч |
| | | Инсулин детемир** | | | До 24 ч |
| | Сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека) | Инсулин деглудек** | Через 30-90 мин | Отсутствует | Более 42 ч |
| А10АД инсулины средней продолжительности действия или длительного действия и их аналоги в комбинации с инсулинами короткого действия для инъекционного введения | Готовые смеси ИКД и НПХ-инсулинов ¹ | Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный** | Такие же, как у ИКД и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно | | |
| | Готовые смеси ИУКД и протаминированных аналогов ИУКД ¹ | Инсулин аспарт двухфазный** | Такие же, как у ИУКД и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно | | |
| | | Инсулин лизпро двухфазный** | | | |
| Готовые комбинации аналога инсулина сверхдлительного действия и ИУКД | Инсулин деглудек + инсулин аспарт в соотношении 70/30** | Такие же, как у ИУКД и аналога инсулина сверхдлительного действия, т.е. в комбинации они действуют раздельно | | | |

¹ Перед введением следует тщательно перемешать

В реальной клинической практике перевод с одного инсулина на другой происходит достаточно часто. При переводе пациента с одного инсулина на другой необходимо соблюдать следующий алгоритм требований для наилучшего обеспечения безопасности пациента [178]:

1. В случае разных МНН.
 - Перевод с одного препарата инсулина на другой должен осуществляться строго по медицинским показаниям, только при участии врача, требует более частого самоконтроля уровня глюкозы, обучения пациента и коррекции дозы вновь назначенного инсулина.
 - Перевод может быть осуществлен с одного препарата инсулина на другой как в рамках одной группы по АТХ-классификации, так и со сменой АТХ-группы (например, перевод с человеческого инсулина на аналог инсулина и наоборот).
2. В случае одного и того же МНН.
 - Перевод пациентов с одного инсулина на другой с подтвержденной взаимозаменяемостью (т.е. подтвержденной биоэквивалентностью в отношении фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности действия), как правило, не требует более частого самоконтроля уровня глюкозы, обучения пациента и коррекции дозы вновь назначенного инсулина. При доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции у особых групп пациентов экстраполируются на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата.
 - Перевод пациентов с одного инсулина на другой в рамках одного МНН, но с разной фармакокинетикой и фармакодинамикой должен осуществляться по правилам, указанным для препаратов с разными МНН.
3. В случае развития нежелательных явлений как при назначении инсулинотерапии, так и переводе с одного препарата инсулина на другой, к которым относятся ухудшение гликемического контроля, существенное изменение потребности/дозы инсулина, развитие аллергических реакций, обязательно сообщение в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения.
4. **Решение о переводе с одного препарата инсулина на другой принимает врач с учетом актуальной инструкции по применению.**
 - **Рекомендуется** инициация инсулинотерапии пациентам с впервые выявленным СД 2 при уровне HbA_{1c} , превышающем индивидуальный целевой уровень более чем на

2.5% и наличии выраженной клинической симптоматики метаболической декомпенсации, для улучшения гликемического контроля [3, 38, 65, 97, 179, 180].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Возможно временное назначение инсулинотерапии. После ликвидации глюкозотоксичности возможен перевод на другие сахароснижающие препараты.*

- **Рекомендуется** инициация инсулинотерапии пациентам с анамнезом СД 2 при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций для улучшения гликемического контроля [3, 38, 97, 179, 181, 182].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Для инициации инсулинотерапии необязательно достижение максимальных доз исходных сахароснижающих препаратов.*

Инициация инсулинотерапии возможна с базального инсулина, готовых смесей инсулина, фиксированных комбинаций базального инсулина и арГПП-1, многократных инъекций ИКД (ИУКД, ИСБД) и базального инсулина (табл. 16).

Перед плановой инициацией инсулинотерапии необходимо обучить пациента методам самоконтроля гликемии; предупредить о возможности гипогликемии, информировать о ее симптомах и методах устранения и профилактики; пересмотреть принципы питания (учет углеводов при использовании ИКД (ИУКД, ИСБД) или готовых смесей/комбинаций).

Также инсулинотерапия должна быть назначена при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов; при кетоацидозе; при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Инсулин может сочетаться с другими сахароснижающими препаратами, за исключением нерациональных комбинаций (табл. 13).

Таблица 16. Общие принципы выбора режима инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа

| Образ жизни | Течение заболевания | Выбор режима инсулинотерапии |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Не имеет определяющего значения при умеренном превышении целевых показателей гликемического контроля | <ul style="list-style-type: none"> • Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций • Уровень HbA_{1c} выше целевого менее, чем на 1,5 % • Гипергликемия натощак | <ul style="list-style-type: none"> • Аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + ПССП / арГПП-1 • Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 1-2 раза в день + ПССП / арГПП-1 • Фиксированная комбинация аналога инсулина длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 (1 раз в день) ± ПССП¹ |
| <ul style="list-style-type: none"> • Пациент неохотно обсуждает необходимость начала инсулинотерапии / проявляет готовность использовать наиболее простой режим инсулинотерапии • Размеренный образ жизни • Низкая физическая активность • Живет один • Не может справиться с интенсивным режимом инсулинотерапии | <ul style="list-style-type: none"> • Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций • Уровень HbA_{1c} выше целевого более, чем на 1,5 % • Гипергликемия натощак и после еды | <ul style="list-style-type: none"> • Готовая смесь аналога ИУКД и протаминированного аналога ИУКД 1-2 раза в день ± ПССП¹ • Готовая смесь ИКД и средней продолжительности действия (НПХ) 1-2 раза в день ± ПССП¹ • Готовая комбинация аналога инсулина сверхдлительного действия и аналога ИУКД 1-2 раза в день ± ПССП¹ • Фиксированная комбинация аналога инсулина длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 (1 раз в день) ± ПССП¹ |
| <ul style="list-style-type: none"> • Активный образ жизни • Физические нагрузки, занятия спортом • Мотивация к самоконтролю • Способность справиться с требованиями к режиму интенсифицированной инсулинотерапии | <ul style="list-style-type: none"> • Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций • Уровень HbA_{1c} выше целевого более, чем на 1,5 % • Гипергликемия натощак и после еды | <ul style="list-style-type: none"> • Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог ИУКД (ИСБД) перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП¹ • Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2 -3 раза в день + ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП¹ |

¹ Кроме нерациональных комбинаций

- **Рекомендуется** назначение базального инсулина [3, 38, 179, 180, 183, 184], либо фиксированной комбинации базального инсулина и арГПП-1 [185–187] пациентам с СД 2 при уровне HbA_{1c} , превышающем индивидуальный целевой менее чем на 1,5% на фоне неэффективности диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций, для улучшения гликемического контроля.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: Обычно базальный инсулин добавляют в дозе 10 ЕД в сутки или 0,1–0,2 на кг массы тела, титрация проводится 1 раз в 3–7 дней по 2 ЕД по уровню глюкозы плазмы натощак.

С учетом простого режима титрации следует учитывать потенциальную возможность достижения избыточной дозы базального инсулина в составе сахароснижающей терапии. Часто при этом суточная доза базального инсулина превышает 0,5 ЕД/кг, имеются большая разница между показателями гликемии на ночь и утром натощак, гипогликемии, большая вариабельность показателей гликемии в течение суток [188].

Фиксированная комбинация базального инсулина и арГПП-1 по сравнению с применением базального инсулина позволяет большей доле пациентов достичь целевого уровня HbA_{1c} без увеличения частоты гипогликемий и увеличения массы тела [185–187].

- **Рекомендуется** учитывать преимущества арГПП-1 над препаратами инсулина у пациентов с СД 2, нуждающихся в интенсификации сахароснижающего лечения, с целью снизить риск гипогликемий и увеличения массы тела, а также получения дополнительных преимуществ [171–177].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарии: аналогичные преимущества можно получить в ситуации необходимости интенсификации сахароснижающего лечения у пациентов с СД 2 уже получающих базальный инсулин: перевод на фиксированную комбинацию базального инсулина и арГПП-1 сопровождается улучшением гликемического контроля без увеличения массы тела и гипогликемий по сравнению с переводом на готовые смеси инсулина [189].

- **Рекомендуется** назначение в качестве базального инсулина аналогов инсулина длительного и сверхдлительного действия пациентам с СД 2 для уменьшения риска гипогликемий и/или variability гликемии [180, 190, 199–202, 191–198].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: При сопоставимой сахароснижающей эффективности инсулины НПХ характеризуются более высоким риском гипогликемий по сравнению с аналогами инсулина длительного и сверхдлительного действия [180, 190, 191].

*Инсулин гларгин** 300 ЕД/мл и инсулин деглудек** характеризуются меньшим риском гипогликемий по сравнению с инсулином гларгин** 100 ЕД/мл [203].*

- **Рекомендуется** назначение готовых смесей ИКД (ИУКД) и НПХ-инсулина (протаминированного аналога ИУКД) или готовых комбинаций ИУКД и аналога инсулина сверхдлительного действия [3, 204, 205], фиксированных комбинаций базального инсулина и арГПП-1 [185–187] пациентам с СД 2, не ведущим активный образ жизни, при уровне HbA_{1c} , превышающем индивидуальный целевой уровень более чем на 1,5% на фоне неэффективности диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций, для улучшения гликемического контроля.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Обычно готовые смеси (комбинации) инсулина назначают 1-2 раза в сутки в дозе 10-12 ЕД в сутки или 0,3 на кг массы тела, титрация индивидуальна, зависит от вида инсулина и проводится по уровню глюкозы плазмы натощак и/или перед ужином.

- **Рекомендуется** назначение интенсифицированной инсулинотерапии пациентам с СД 2, ведущим активный образ жизни и способным справиться с требованиями к такому режиму лечения, при уровне HbA_{1c} , превышающем индивидуальный целевой уровень более, чем на 1,5% на фоне неэффективности диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций, путем многократных инъекций ИКД (ИУКД, ИСБД) и базального инсулина для достижения целевого уровня гликемического контроля [3, 206, 207].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Обычно распределение ИКД (ИУКД, ИСБД) и базального инсулина при назначении интенсифицированной инсулинотерапии составляет 50%/50%. Обычно базальный инсулин назначают в дозе 10 ЕД в сутки или 0,1-0,2 на кг массы тела, ИКД (ИУКД, ИСБД) в дозе 4 ЕД или 10% от дозы базального инсулина перед основными приемами пищи. Титрация базального инсулина проводится по 2 ЕД 1 раз в 3-7 дней по уровню глюкозы плазмы натощак, дозы ИКД (ИУКД, ИСБД) зависят от уровня глюкозы плазмы перед едой и планируемого количества углеводов (см. Приложение В Замена продуктов по системе хлебных единиц). Самоконтроль гликемии проводится не менее 4 раз в сутки.

- **Рекомендуется** использование аналогов ИУКД (ИСБД) пациентам с СД 2, нуждающимся в назначении инсулинотерапии в виде готовых смесей (комбинаций) либо в составе режима интенсифицированной инсулинотерапии для уменьшения риска гипогликемий и/или вариабельности гликемии [3, 207, 208].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: По сравнению с ИУКД препараты ИСБД обладают более быстрым началом действия и более ранним пиком, что позволяет уменьшить интервал между инъекцией и приемом пищи, а также снизить постпрандиальную экскурсию гликемии.

- **Рекомендуется** интенсификация терапии пациентам с СД 2, получающим базальный инсулин, при недостижении целевых уровней гликемического контроля, путем добавления ИКД (ИУКД, ИСБД) один раз в день [209], назначения готовых смесей ИКД (ИУКД) и НПХ-инсулина (протаминированного аналога ИУКД) или готовых комбинаций ИУКД и аналога инсулина сверхдлительного действия [3, 204, 205], комбинаций базального инсулина и арГПП-1, вводимых отдельно [210–212], фиксированных комбинаций базального инсулина и арГПП-1 [213, 214], назначения интенсифицированной инсулинотерапии путем многократных инъекций ИКД (ИУКД, ИСБД) и базального инсулина для улучшения гликемического контроля [3, 181, 206, 207, 215].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Показания для интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа: отсутствие достижения индивидуальных целей терапии на предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3–6 мес.; дальнейшее титрование дозы в одной

инъекции ограничено из-за большой однократной дозы (увеличение риска развития гипогликемии); режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии. Варианты интенсификации инсулинотерапии при СД 2 показаны в табл. 17.

Таблица 17. Возможные варианты интенсификации инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа

| Режим | Схема |
|---|--|
| Базис-болюсный режим | <ul style="list-style-type: none"> Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог ИУКД (ИСБД) перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП¹ Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2-3 раза в день + ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП¹ |
| Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина | <ul style="list-style-type: none"> Готовая смесь аналога ИУКД и протаминированного аналога ИУКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП¹ Готовая смесь ИКД и средней продолжительности действия (НПХ) перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП¹ |
| Режим многократных инъекций перед едой | <ul style="list-style-type: none"> Аналог ИУКД (ИСБД) или ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП¹ |
| Режим базал плюс | <ul style="list-style-type: none"> Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог ИУКД (ИСБД) 1 раз в день перед приемом пищи, содержащим наибольшее количество углеводов ± ПССП¹ |
| Режим комбинированного применения базального инсулина и арГПП-1 | <ul style="list-style-type: none"> Базальный инсулин (инсулин НПХ или аналоги инсулина длительного или сверхдлительного действия 1 или 2 раза в день), вводимые отдельно с арГПП-1 ± ПССП¹ Фиксированная комбинация аналога инсулина длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 (1 раз в день) ± ПССП¹ |

¹ Кроме нерациональных комбинаций

Общая схема рекомендаций по инсулинотерапии при СД 2 типа представлена в Приложении Б Алгоритмы действий врача «Инициация, оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа».

- Рекомендуется** обучение пациентов с СД 2 на интенсифицированной инсулинотерапии, направленное на определение соответствия дозы инсулина приему углеводов, уровню глюкозы крови перед едой и ожидаемой физической активности, для достижения целевого уровня гликемии натощак, перед едой, через 2 часа после еды [216–218].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии в течение суток и количества углеводов в пище, до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного обмена. Ограничений в дозе инсулина не существует. При планировании обеспечения пациента инсулином следует использовать условную среднесуточную дозу инсулина, включающую в себя не только базальный и прандиальный инсулин, но и инсулин для коррекции гипергликемии и проверки проходимости инсулиновой иглы.*

Рекомендованные устройства для введения инсулина:

- инсулиновые шприцы 100 ЕД/мл (концентрация на флаконе инсулина должна совпадать с концентрацией на инсулиновом шприце);
- инсулиновые шприц-ручки (готовые к употреблению (предзаполненные инсулином) или со сменными инсулиновыми картриджами);
- инсулиновые помпы*** (носимые дозаторы инсулина), в том числе с непрерывным мониторингом глюкозы

Техника инъекций инсулина:

ИКД при близком к нормальному уровню гликемии вводится за 20–30 минут до приема пищи. ИУКД (ИСБД) при близком к нормальному уровню гликемии вводится непосредственно перед приемом пищи, при необходимости можно вводить сразу после приема пищи.

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

Рекомендуемыми местами п/к инъекций являются:

- Живот в пределах следующих границ: примерно 1 см выше лонного сочленения, примерно 1 см ниже нижнего ребра, примерно 1 см в сторону от пупка и латерально до средне-боковой линии. Смещаться латерально по поверхности передней брюшной стенки не рекомендуется у худых пациентов, так как толщина подкожно-жировой клетчатки уменьшается, что повышает риск в/м введения. Также не следует делать инъекции/инфузию в область пупка и средней линии живота, где подкожно-жировая клетчатка тонкая.
- Передне-наружная часть верхней трети бедер.
- Верхне-наружная часть ягодиц и наружная часть поясничной области.
- Средняя наружная (задняя) треть плеч. Обычно область плеча не рекомендуется для самостоятельных инъекций из-за высокого риска в/м введения препарата (невозможно сформировать складку кожи).

При выборе мест инъекций следует учитывать тип инсулина. Предпочтительное место введения человеческого ИКД - это живот, так как в этом месте всасывание инсулина самое быстрое. НПХ-инсулины должны вводиться в ягодицу или бедро, так как эти места имеют более медленную скорость всасывания. Готовые смеси человеческого инсулина (ИКД/НПХ-инсулин) должны вводиться в живот с целью повышения скорости всасывания ИКД.

ИУКД (ИСБД), аналоги инсулина длительного и сверхдлительного действия можно вводить во все рекомендуемые места инъекций.

Инсулин должен вводиться в здоровую подкожно-жировую клетчатку, следует избегать внутрикожных и внутримышечных (в/м) инъекций, а также шрамов и участков липодистрофии.

В некоторых случаях предпочтительным может быть разделение относительно больших доз инсулина на две инъекции, которые выполняются одна за другой в разные места. Нет универсальной пороговой величины для разделения доз, но, как правило, за нее принимают величину 40–50 ЕД инсулина с концентрацией 100 ЕД/мл.

Всегда следует соблюдать правильное чередование мест инъекций, чтобы не допустить развития липодистрофий, приводящих к нарушению всасывания инсулина и вариабельности гликемии. Важно вводить каждую последующую инъекцию на расстоянии минимум 1 см от предыдущей инъекции и использовать все возможные места для инъекций.

Во избежание передачи инфекционных заболеваний инсулиновые шприц-ручки, картриджи для инсулиновых шприц-ручек и флаконы инсулина предназначены исключительно для индивидуального использования.

Запас инсулина должен храниться при температуре +2-8°. Флаконы с инсулином или инсулиновые шприц-ручки, которые используются для ежедневных инъекций, могут храниться при комнатной температуре (до +30°) в течение 4 недель (инсулин детемир** - 6 недель, инсулин деглудек** - 8 недель); перед введением инсулин должен иметь комнатную температуру.

НПХ-инсулин и готовые смеси инсулина (ИКД/НПХ-инсулин и ИУКД/протаминированный ИУКД) перед введением следует тщательно перемешать.

- **Рекомендуется** использовать 4-5 мм иглы для инсулиновых шприц-ручек / 6-мм инсулиновые шприцы или самые короткие доступные иглы пациентам с СД 2,

получающим инсулинотерапию, в целях минимизации риска внутримышечного введения [219, 220, 229–231, 221–228].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Инъекции инсулина 4-мм иглами для инсулиновых шприц-ручек можно делать под углом 90°, независимо от возраста, пола, ИМТ. Если пациенты должны использовать иглы длиной > 4 мм или инсулиновые шприцы, может понадобиться формирование кожной складки и/или угол наклона 45°, чтобы избежать в/м введения.*

На наличие болевых ощущений при инъекциях инсулина могут влиять длина иглы, диаметр, метод обработки, наличие смазки, технология заточки острия иглы. Пятигранная заточка острия иглы предназначена для уменьшения сопротивления, возникающего при прохождении иглы через ткани, что позволяет минимизировать болевые ощущения пациента при инъекции [227].

- **Рекомендуется** однократное использование игл для инсулиновых шприц-ручек и инсулиновых шприцев пациентам с СД 2, получающим инсулинотерапию, для обеспечения инфекционной безопасности и профилактики липодистрофий [219, 220, 240–243, 232–239].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Согласно инструкции к инсулиновым шприц-ручкам, иглы должны использоваться только однократно.*

- **Рекомендуется** визуальный осмотр и пальпация мест инъекций и проверка техники инъекций инсулина у пациентов с СД 2 не реже 1 раза в 6 месяцев для выявления липодистрофий [219, 220, 244–246].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *При выявлении липодистрофий необходимо проведение повторного обучения технике инъекций инсулина.*

3.5 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** метаболическая (бариатрическая) хирургия пациентам с СД 2 с ИМТ ≥ 35 кг/м² ($\geq 32,5$ кг/м² для азиатской популяции), не достигающим целевого

гликемического контроля на фоне оптимальной сахароснижающей терапии после нескольких попыток нехирургического лечения ожирения (изменения образа жизни и медикаментозной терапии) для лечения заболевания [247–250].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *Метаболическая хирургия может рассматриваться у пациентов с СД 2 с ИМТ ≥ 30 кг/м² ($\geq 27,5$ кг/м² для азиатской популяции), не достигших снижения массы тела и контроля гликемии на фоне нехирургического лечения [251–255].*

- **Рекомендуется** выполнение метаболических хирургических операций у пациентов с СД 2 квалифицированными врачами-хирургами, имеющим большой опыт в выполнении таких операций, основывая решение о проведении операции на мнении мультидисциплинарной команды (включая врача-эндокринолога, врача-хирурга, врача-терапевта/врача-кардиолога, врача-диетолога, врача-психиатра, при необходимости - других специалистов) с целью улучшения исходов [247].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- **Рекомендуется** после проведения метаболических хирургических операций у пациентов с СД 2 в раннем послеоперационном периоде проводить частый мониторинг гликемии – не менее 4 раз в сутки, при возникновении гипогликемии на фоне исходной сахароснижающей терапии рекомендуется постепенное снижение дозы или отмена препаратов для оптимизации гликемического контроля [256].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** после проведения метаболических хирургических операций у пациентов с СД 2 в послеоперационном периоде длительное, часто пожизненное наблюдение с определением статуса усвоения макро- и микронутриентов, при необходимости рекомендовано восполнение дефицита витаминов / нутриентов с целью улучшения исходов [256, 257].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Компоненты необходимого мониторинга пациентов после бариатрических операций, а также постбариатрической нутритивной поддержки представлены в табл. 18.

Таблица 18. Мониторинг пациентов после бариатрических операций, а также постбариатрическая нутритивная поддержка.

| Параметр мониторинга | Частота проведения |
|---|--|
| Контроль гликемии | В первые 7 суток – минимум 4 раза в сутки, далее индивидуально в зависимости от достижения целевых значений гликемии, получаемой сахароснижающей терапией, развития ремиссии СД 2 |
| Исследование уровня HbA _{1c} | 1 раз в 3 месяца У лиц с ремиссией СД 2 на протяжении более 1 года – 1 раз в 6 месяцев |
| Оценка выраженности осложнений СД | У лиц без ремиссии СД – кратность как в общей популяции пациентов с СД 2 У лиц с ремиссией СД при отсутствии осложнений СД до операции – кратность оценки осложнений может быть уменьшена |
| Сахароснижающая терапия | <ul style="list-style-type: none"> • Активное выявление гипогликемий • Коррекция терапии вплоть до полной отмены сахароснижающих препаратов при частых гипогликемиях/ нормогликемии на фоне минимальных доз сахароснижающих препаратов • Препараты выбора в послеоперационном периоде (низкий риск гипогликемий): метформин**, иДПП-4, иНГЛТ-2, арГПП-1, ТЗД |
| Оценка уровня и витаминов | 1, 3, 6, 12 месяцев после операции (при необходимости чаще), далее ежегодно: <ul style="list-style-type: none"> • Общий (клинический) анализ крови • Анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, альбумин, креатинин, общий кальций, калий, натрий, магний, фосфор, общий билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, железо, ферритин) • Оценка витаминного статуса: витамин В1, витамин В12, фолиевая кислота, 25(ОН)витаминD Ежегодно (при необходимости чаще): <ul style="list-style-type: none"> • Цинк, медь, селен • Паратиреоидный гормон • Дополнительно после мальабсорбтивных операций: витамины А, Е, К |
| Нутритивная поддержка (пожизненный прием после мальабсорбтивных операций) | <ul style="list-style-type: none"> • Поливитамины, в т.ч. группа А, D, Е, К, В1, В12, фолиевая кислота • Белок (не менее 60 г в сутки/до 1,5 г/кг) • Коррекция дефицита железа, кальция, цинка, меди, селена, фолиевой кислоты |

3.6 Иное лечение

3.6.1 Терапевтическое обучение

Согласно решению ВОЗ терапевтическое обучение пациентов является самостоятельным разделом медицины и важнейшей составляющей лечения хронических заболеваний, прежде всего СД [258].

Обучение является неотъемлемой частью комплекса терапевтических мероприятий при СД 2 и должно продолжаться на всем протяжении заболевания. Лечение СД 2 обязательно включает обучение самоконтролю гликемии и принципам управления заболеванием.

- **Рекомендуется** проведение обучающих мероприятий со всеми пациентами с СД 2 от момента выявления заболевания и на всем его протяжении не реже 1 раза в 3 года в целях повышения осведомленности пациентов и улучшения распознавания гипогликемии, снижения рисков развития тяжелой гипогликемии, для достижения целевых показателей гликемического контроля и улучшения самостоятельного управления заболеванием [216–218, 259–261].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Цели и задачи обучения должны быть конкретизированы в соответствии с актуальным состоянием пациента. В «Школу для пациентов с сахарным диабетом» направляются пациенты, не проходившие обучения (первичный цикл), или пациенты, уже прошедшие обучение (повторные циклы), для поддержания уровня знаний и мотивации или при появлении новых терапевтических целей. Кабинет «Школа для пациентов с сахарным диабетом» является структурным подразделением медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную и специализированную медицинскую помощь по профилю «эндокринология» в виде группового терапевтического обучения пациентов с СД по структурированным программам в зависимости от типа СД и метода лечения, с обязательной практической отработкой навыков, необходимых для самостоятельного управления заболеванием.*

- **Рекомендуется** использовать для обучения специально разработанные структурированные программы, адресованные конкретному контингенту пациентов (СД 2 на диете и пероральных сахароснижающих препаратах, СД 2 на инсулинотерапии, беременных женщин с СД 2) для достижения целевых

показателей гликемического контроля, профилактики развития и прогрессирования осложнений, экономии ресурсов [262–271].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Обучение может проводиться как в индивидуальном порядке, так и в группах пациентов. Содержание обучающих программ должно соответствовать принятым стандартам диагностики и лечения СД, а их структура – учитывать основные принципы педагогики. Программы подразумевают строго практическую направленность и доступность для восприятия.*

Обязательные разделы обучающих программ:

- *общие сведения о СД;*
- *питание;*
- *физическая активность;*
- *самоконтроль гликемии;*
- *сахароснижающие препараты;*
- *инсулинотерапия (подробно для пациентов, получающих инсулин);*
- *гипогликемия;*
- *поздние осложнения СД;*
- *контрольные обследования при СД.*

Большая часть времени в процессе обучения должна быть посвящена практической отработке навыков, необходимых для самостоятельного управления заболеванием. Прежде всего это касается самоконтроля глюкозы крови, техники инъекций инсулина, правил коррекции доз инсулина, ухода за ногами, самостоятельного измерения АД.

- **Рекомендуется** проведение обучения специально подготовленными медицинскими работниками (врачом-эндокринологом, медицинской сестрой; с возможным участием медицинского психолога и врача-диетолога) пациентам с СД 2 для улучшения качества обучения [3, 258, 272–276].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

3.6.2 Обезболивание

Общие принципы обезболивающей терапии у пациентов с СД 2 не отличаются от лиц общей популяции. Чаще всего эту терапию приходится применять для лечения пациентов с болевой формой диабетической нейропатии.

- **Рекомендуется** применение медикаментозной терапии пациентам с СД 2 с болевой формой диабетической нейропатии для купирования ее симптомов [277–283].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Виды медикаментозной терапии см. в разделе 7.4 Диабетическая нейропатия.*

3.7 Гипогликемия

Гипогликемия является основным лимитирующим фактором в достижении целевых значений гликемии у пациентов с СД 2. В настоящее время принята следующая классификация гипогликемий [46]:

Уровень 1: значения уровня глюкозы плазмы от 3,0 до < 3,9 ммоль/л (с симптомами или без) у пациентов с СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипогликемии независимо от наличия или отсутствия симптомов.

Уровень 2: значения уровня глюкозы плазмы < 3,0 ммоль/л, с симптомами или без – клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования.

Уровень 3: тяжелая гипогликемия – гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которые требуют помощи другого лица для купирования.

Клиническая картина гипогликемии:

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

Нейрогликопенические симптомы: слабость, нарушение концентрации, головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, нарушения зрения, растерянность, дезориентация, дизартрия, нарушение координации движений, спутанность сознания, кома; возможны судороги и другие неврологические симптомы [3, 284, 285].

- **Рекомендуется** начинать мероприятия по купированию гипогликемии у пациентов с СД 2 при уровне глюкозы плазмы < 3,9 ммоль/л для профилактики развития тяжелой гипогликемии [286–288].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

(продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (мышечная работа).

Провоцирующие факторы:

- передозировка инсулина, препаратов сульфонилмочевины или глинидов: ошибка пациента, ошибка функции инсулиновой шприц-ручки, инсулиновой помпы***, глюкометра, намеренная передозировка; ошибка врача (слишком низкий целевой уровень гликемии, слишком высокие дозы);
 - изменение фармакокинетики инсулина: высокий титр антител к инсулину, неправильная техника инъекций;
 - повышение чувствительности к инсулину: длительная физическая нагрузка, ранний послеродовой период, надпочечниковая или гипофизарная недостаточность;
 - пропуск приема или недостаточное количество углеводов, алкоголь, ограничение питания для снижения массы тела (без соответствующего уменьшения дозы сахароснижающих препаратов); замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии), рвота, синдром мальабсорбции;
 - беременность (первый триместр) и кормление грудью.
- **Рекомендуется** прием 10-20 г быстро усваиваемых углеводов при возникновении легкой гипогликемии (не требующей помощи другого лица, уровень глюкозы плазмы < 3,9 ммоль/л) у пациентов с СД 2 для профилактики развития тяжелой гипогликемии [287–289].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: При легкой гипогликемии (не требующей помощи другого лица) - прием 1-2 ХЕ быстро усваиваемых углеводов: сахар (2-4 куска по 5 г, лучше растворить), или мед или варенье (1–1,5 столовых ложки), или 100–200 мл фруктового сока, или 100–200 мл лимонада на сахаре, или 4-5 больших таблеток декстрозы (по 3–4 г), или 1-2 тубы с углеводным сиропом (по 10 г углеводов).

Если гипогликемия вызвана пролонгированным инсулином, особенно в ночное время, то следует дополнительно съесть 1-2 ХЕ медленно усваиваемых углеводов (хлеб, каша и т.д.).

- **Рекомендуется** в/в струйно ввести 40 – 100 мл 40% раствора декстрозы** при развитии тяжелой гипогликемии у пациентов с СД 2 для восстановления сознания [288, 289].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *При тяжелой гипогликемии (потребовавшей помощи другого лица, с потерей сознания или без нее):*

- *пациента уложить на бок, освободить полость рта от остатков пищи;*
 - *при потере сознания нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (опасность асфиксии!);*
 - *если сознание не восстанавливается после в/в введения 100 мл 40% раствора декстрозы – начать в/в капельное введение 5–10% раствора декстрозы и госпитализировать;*
 - *если причиной является передозировка ПССП с большой продолжительностью действия, в/в капельное введение 5–10% раствора декстрозы продолжать до нормализации гликемии и полного выведения препарата из организма;*
 - *консультация врача-невролога.*
- **Рекомендуется** введение 1 мг глюкагона** (АТХ-классификация Н04АА01 Средство для лечения гипогликемии) п/к или в/м или 3 мг глюкагона интраназально# при развитии тяжелой гипогликемии при невозможности в/в введения 40% раствора декстрозы** у пациентов с СД 2 для восстановления сознания [46, 288–291]. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S83–S96. doi: 10.2337/dc22-S006

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Глюкагон** может вводиться как медицинскими работниками, так и родственниками пациента. #Способ применения (путь введения) прошел клинические испытания, но данный способ введения отсутствует в инструкции к лекарственному препарату в Российской Федерации на момент публикации клинических рекомендаций.*

У пациентов, госпитализированных по поводу тяжелой гипогликемии, наиболее часто встречаются повреждения сердечно-сосудистой и нервной систем. В связи с

этим учитывать возможную необходимость консультации врача-невролога и врача-кардиолога, а также проведение дополнительных исследований для дифференциальной диагностики с другими состояниями с потерей сознания, в том числе МРТ головного мозга, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и др.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфической медицинской реабилитации пациентам с СД 2 не требуется. В круг реабилитационных мероприятий пациентам с СД 2 могут быть включены занятия с медицинским психологом, социальная адаптация с участием специалистов и социальных работников.

Специфические методы реабилитации при наличии осложнений указаны в соответствующих разделах.

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность санаторно-курортного лечения пациенту с СД 2 в отсутствие значимой метаболической декомпенсации и без выраженных стадий осложнений (синдром диабетической стопы, ХБП С5, пролиферативная диабетическая ретинопатия) для улучшения общего состояния здоровья [292–294].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Могут быть рекомендованы санаторно-курортные организации - бальнеологические курорты с питьевыми минеральными водами и водами минеральными природными для наружного бальнеотерапевтического применения. Целесообразно использование таких факторов как диетическая терапия, ЛФК. Специфические методы реабилитации при наличии осложнений указаны в соответствующих разделах.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика сахарного диабета 2 типа

Повсеместное увеличение числа пациентов с СД 2 является следствием неблагоприятных изменений образа жизни (избыточного питания, резкого снижения

двигательной активности, хронического стресса, и т.д.) и обусловленным этим увеличением распространенности ожирения.

Принципы профилактики СД 2:

- активное выявление групп риска;
- активное изменение образа жизни;
- медикаментозная терапия (возможна, если не удастся достичь желаемого снижения массы тела и/или нормализации показателей углеводного обмена у лиц с предиабетом, или ранее эти попытки уже были безуспешны).

Предиабет – это нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии СД, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает любое из нарушений: НГН и НТГ).

Критерии диагностики предиабета см. в табл. 3 в разделе 2 Диагностика заболевания.

Необходимая частота скрининга СД 2 и предиабета отражена в табл. 19.

Таблица 19. Частота обследования при скрининге сахарного диабета 2 типа и предиабета

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

¹ Основные факторы риска развития СД 2 перечислены в табл. 2 в разделе 2 Диагностика заболевания.

² См. опросник «Есть ли у вас предиабет или сахарный диабет 2 типа?» [295, 296] (Приложение Г1).

- **Рекомендуется** ежегодный скрининг развития СД 2 у лиц с предиабетом с целью своевременного выявления заболевания [3, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Для скрининга могут быть использованы следующие тесты:

- глюкоза плазмы натощак
или
- ПГТТ с 75 г глюкозы (критерии диагностики и правила проведения ПГТТ - см. раздел 2 Диагностика заболевания)
или

- *HbA_{1c} >6,0 и <6,4% (целесообразно с последующим выполнением ПГТТ либо определением уровня глюкозы плазмы натощак).*

При выборе теста для скрининга следует учитывать преимущества и недостатки каждого из них.

ПГТТ является единственным способом выявления НТГ. Однако, как скрининговый метод имеет существенные недостатки, ограничивающие его использование: является время- и трудозатратным (требует подготовки в течение нескольких дней перед его проведением и 2 часов времени непосредственно для выполнения, необходима явка пациента натощак и соблюдение определенных правил при его выполнении, рутинное соблюдение которых затруднительно в медицинских организациях (см. «Правила проведения ПГТТ»). Кроме того, ПГТТ имеет высокую вариабельность.

HbA_{1c} в качестве скринингового метода обладает определенными преимуществами: не требует предварительного голодания и может быть проведен в любое время, имеет низкую вариабельность, характеризует метаболизм глюкозы за длительный период времени (с учетом этого выполнение HbA_{1c} у лиц с предиабетом предпочтительно в условиях проведения диспансеризации). Возможно искажение результатов при некоторых заболеваниях (гемоглобинопатии, анемии, выраженная печеночная и почечная недостаточность и др.).

- **Рекомендуется** проводить скрининг СД 2 не реже 1 раза в 3 года лицам, имеющим нормальные значения уровня глюкозы плазмы или HbA_{1c}, но имеющим избыточную массу тела и дополнительные факторы риска, либо высокий риск СД 2 при проведении анкетирования, а также лицам старше 45 лет даже при отсутствии факторов риска для своевременного выявления заболевания [3, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить оценку и коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска у лиц с предиабетом для снижения риска сердечно-сосудистых событий [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** снижение массы тела на 5–7 % от исходной, увеличение физической активности до 150 мин в неделю лицам с предиабетом для снижения риска развития СД 2 [297, 298].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: К физической активности умеренной интенсивности относятся быстрая ходьба, плавание, велосипед, танцы и т.д. длительностью не менее 30 мин в большинство дней недели. Рекомендации по питанию в целом не отличаются от таковых при СД 2 (см. раздел 3.3.1 Рекомендации по питанию).

Достижение этих целей у лиц с НТГ позволяет снизить риск развития СД 2 на 58% [297, 298].

- **Рекомендуется** применение метформина** лицам с предиабетом (особенно у лиц моложе 60 лет, у лиц с ИМТ ≥ 35 кг/м² и у женщин с гестационным СД в анамнезе), если мероприятия по изменению образа жизни неэффективны или имеется очень высокий риск заболевания с целью профилактики развития СД 2 [298–300]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Применение метформина** у лиц с НТГ позволяет снизить риск развития СД 2 на 31% [298]. У лиц с предиабетом с целью профилактики метформин** применяется во время приема пищи или после него, в суточной дозе 1000-1700 мг, разделенной на 2 приема (метформин** с пролонгированным высвобождением 500-750 мг по 2 таб. 1 раз в сутки) при отсутствии противопоказаний. При длительном приеме следует учитывать возможность развития дефицита витамина В12. Длительность проведения медикаментозной терапии определяется индивидуально.

5.2 Диспансерное наблюдение пациентов без осложнений

- **Рекомендуется** исследование уровня HbA_{1c} в крови 1 раз в 3 месяца всем пациентам с СД 2 для оценки степени достижения целевых показателей гликемического контроля [3, 13, 38, 301].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для исключения или подтверждения наличия анемии [3, 22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При ХБП часто встречается анемия, при которой необходимо определение уровней гемоглобина и эритроцитов.

- **Рекомендуется** выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического (креатинин, мочевины, мочевая кислота, калий, натрий, кальций общий, общий белок, общий холестерин, ХЛНП, ХЛВП, триглицериды, аспаргатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин общий) всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для оценки наличия и выраженности осложнений и сопутствующих заболеваний [3, 22, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Дополнительные биохимические исследования назначаются по показаниям.

- **Рекомендуется** оценка рСКФ всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для оценки функции почек [23, 302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Для пациентов с СД 2 и рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² целесообразно проводить оценку этого показателя 2 раза в год.

- **Рекомендуется** исследование общего (клинического) анализа мочи всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для уточнения наличия инфекции мочевых путей [3, 22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При выявлении инфекции мочевых путей необходимо её лечение. У части пациентов может быть выявлено наличие кетонурии.

- **Рекомендуется** исследование биохимического анализа утренней порции мочи (альбумин, креатинин, соотношение альбумин/креатинин) всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для оценки функции почек [3, 23, 303].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Биохимический анализ утренней порции мочи проводится с момента установки диагноза, далее не реже 1 раза в год. Для пациентов с СД 2 и альбуминурией ≥ 3 мг/ммоль целесообразно проводить оценку этого показателя 2 раза в год. Исследование проводится при отсутствии воспалительных изменений в общем анализе мочи или анализе мочи по Нечипоренко. Для расчета соотношения альбумин/креатинин в номенклатуре медицинских услуг используется «определение альбумина в моче» и «исследование уровня креатинина в моче».

- **Рекомендуются** осмотры врачом-офтальмологом всех пациентов с СД 2 при постановке диагноза СД, далее не реже 1 раза в год, с целью выявления диабетических изменений сетчатки [24, 26–30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** проведение комплексного обследования стоп (визуальный осмотр, оценка вибрационной, тактильной и температурной чувствительности нижних конечностей, определение пульсации на артериях стоп) всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для оценки периферической чувствительности и состояния периферических артерий [31–34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** регистрация ЭКГ в покое всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для скрининга сердечно-сосудистой патологии [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** дистанционное наблюдение врача-эндокринолога с применением телемедицинских технологий пациентам с СД 2 с целью динамического наблюдения и достижения целевых показателей гликемии [304–306].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

5.3 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с осложнениями

Вопросы профилактики осложнений СД 2 и наблюдения за такими пациентами рассмотрены в соответствующих разделах.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- Форма - плановая; условия - стационар, дневной стационар:
 - необходимость назначения и коррекции инсулинотерапии при выраженной декомпенсации заболевания;
 - инициация помповой инсулинотерапии;
 - инициация терапии антиконвульсантами (АТХ-классификация N03A противоэпилептические препараты) при болевой форме диабетической периферической нейропатии;
 - наличие инфицированного раневого дефекта при синдроме диабетической стопы;
 - критическая ишемия конечности у пациентов с синдромом диабетической стопы;
 - развитие нефротического синдрома и значительное снижение фильтрационной функции почек;
 - клинически значимое ухудшение основного заболевания, его осложнений и сопутствующей патологии.
- Форма - экстренная, неотложная; условия - стационар:
 - диабетический кетоацидоз, прекоматозное состояние, диабетическая кетоацидотическая кома, гиперосмолярное гипергликемическое состояние (прекома, кома), лактатацидоз, гипогликемическая кома;
 - гипогликемическое состояние, сопровождающееся дезориентацией нарушением координации движений, речи, судорог, нарушением сознания;
 - любые жизнеугрожающие состояния у пациентов с СД 2.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях;
- при необходимости перевода пациента в другую организацию здравоохранения;
- грубое нарушение режима;
- по письменному требованию пациента либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача медицинского учреждения или его заместителя по лечебной работе.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Наибольшее влияние на прогноз жизни у пациентов СД оказывают развитие и прогрессирование осложнений заболевания. Принципы диагностики, лечения, реабилитации и профилактики поздних осложнений СД изложены в настоящем разделе. У пациентов с СД некоторые заболевания и состояния (например, сердечно-сосудистые заболевания) имеют отличия от лиц без СД, что должно быть учтено при определении тактики ведения. Лечение пациентов с СД пожилого возраста и во время беременности имеет особенности как при выборе индивидуальных целей лечения, так и оптимальных (безопасных) схем терапии.

7.1. Острые осложнения (неотложные состояния)

Подробная диагностика, клиника и лечение острых осложнений СД 2 изложены в соответствующих клинических рекомендациях.

Клиника, диагностика и лечение гипогликемии изложены в разделе 3.6 Гипогликемия.

7.2 Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при сахарном диабете в виде узелкового гломерулосклероза как результат воздействия метаболических и гемодинамических факторов на почечную микроциркуляцию, модулируемый генетическими факторами [307].

Хроническая болезнь почек (ХБП) – надпочечное понятие, определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более 3 месяцев и имеющее последствия для здоровья [307].

ДН развивается у 20-40% пациентов с СД 2 [308], возможна диагностика осложнения одновременно с заболеванием. Развитие ДН существенно повышает риск кардиоваскулярной патологии и стоимость лечения [309].

Согласно концепции ХБП, оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине рСКФ, признанной как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэскреторных функций (табл. 20). Кроме того, выделяют три категории альбуминурии (табл. 21) [23].

Таблица 20. Стадии хронической болезни почек по уровню скорости клубочковой фильтрации [23]

| Стадия | Определение | рСКФ (мл/мин/1,73 м ²) |
|----------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| 1 ¹ | Высокая и оптимальная | ≥90 |
| 2 ¹ | Незначительно сниженная | 60-89 |
| 3а | Умеренно сниженная | 45-59 |
| 3б | Существенно сниженная | 30-44 |
| 4 | Резко сниженная | 15-29 |
| 5 | Терминальная почечная недостаточность | <15 |

¹Для установления ХБП в этом случае необходимо наличие также и маркеров почечного повреждения. При их отсутствии ХБП не диагностируется.

Таблица 21. Классификация хронической болезни почек по уровню альбуминурии

| Категория | А/Кр ¹ мочи | | СЭА ² (мг/24 часа) | Описание |
|-----------|------------------------|--------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | мг/ммоль | мг/г | | |
| A1 | <3 | <30 | <30 | Норма или незначительно повышена |
| A2 | 3-30 | 30-300 | 30-300 | Умеренно повышена |
| A3 | >30 | >300 | >300 | Значительно повышена ³ |

¹ А/Кр – соотношение альбумин/креатинин в утренней порции мочи

² СЭА – суточная экскреция альбумина

³ Включая нефротический синдром (СЭА >2200 мг/24 часа [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль])

Формулировка диагноза ДН в соответствии с классификацией ХБП:

- ДН, ХБП С1 (2, 3, 4 или 5) А2
- ДН, ХБП С1 (2, 3, 4 или 5) А3
- ДН, ХБП С3 (4 или 5) А1 (т.е. независимо от уровня альбуминурии);
- ДН, ХБП С5 (лечение заместительной почечной терапией);
- в случае нормализации показателей альбуминурии на фоне нефропротективной терапии у пациентов с сохранной рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² - диагноз ДН, ХБП сохраняется с формулировкой: ДН, ХБП С1-2 А1 (регресс альбуминурии на фоне нефропротективной терапии).

Специфические симптомы ДН на стадии ХБП С1-3 А1-2 отсутствуют у пациентов с СД 2. На стадии ХБП С4-5 отмечают слабость, сонливость, быструю утомляемость, выраженные стойкие отеки, стабильно повышенное АД, тошноту, иногда рвоту без облегчения состояния. На стадии ХБП С3-5 А3 отмечают отеки стоп, голеней, иногда бедер, лица, снижение аппетита, нарастание и постоянно повышенное АД.

Диагностика

- **Рекомендуется** оценка соотношения альбумин/креатинин (предпочтительно) или определение концентрации альбумина в разовой порции мочи и рСКФ всем пациентам с СД 2 при постановке диагноза СД, далее не реже 1 раза в год, для выявления ДН [307].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Для пациентов с СД 2 и альбуминурией ≥ 3 мг/ммоль и/или рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² целесообразно проводить оценку этих показателей 2 раза в год. Соотношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи с высокой чувствительностью и специфичностью соотносится с суточной

экскрецией альбумина с мочой. Определение в разовой порции мочи только альбумина без креатинина не дает такого точного соотношения, так как не учитывает влияние разведения мочи в силу различной гидратации. Поскольку в клинической практике продолжается оценка в разовой порции мочи только альбумина, то результаты этого исследования необходимо интерпретировать следующим образом (значения, соответствующие уровням альбуминурии согласно классификации ХБП): не более 20 мг/л – А1; >20 до 200 мг/л - А2; > 200 мг/л - А3.

- **Рекомендуется** оценка потенциальных осложнений ХБП пациентам с СД 2 и рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (АГ, электролитные нарушения, метаболический ацидоз, анемия, минеральные и костные нарушения) для своевременной инициации терапии [302]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** незамедлительное обращение пациентов с СД 2 к врачу-нефрологу при быстром прогрессировании почечной патологии для определения этиологии и терапии [302]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Диагностика ДН основывается на наличии повышенной альбуминурии и/или снижении рСКФ при отсутствии симптомов первичной почечной патологии. Повреждение почек у пациентов с СД 2, как правило, имеет сложный (многофакторный) генез. У пациентов с СД 2 ДН может диагностироваться и при отсутствии ДР (умеренно чувствительный и специфический маркер), а также при снижении рСКФ на фоне нормоальбуминурии [310]. С учетом вариабельности для установления диагноза ДН необходимо не менее, чем 2-кратное исследование соотношения альбумин/креатинин или концентрации альбумина в разовой порции мочи (только количественными методами) и рСКФ в период от 1 до 3 мес. Преходящее повышение экскреции альбумина с мочой возможно при значительной гипергликемии, интенсивной физической нагрузке, высокобелковом питании, лихорадке, менструации. рСКФ вычисляется с учетом уровня креатинина плазмы с использованием валидизированной формулы (предпочтительно формула СКД-ЕРІ, наилучшим образом соотносящаяся с референтными (клиренсовыми) методами определения). Определение СКФ клиренсовыми методами необходимо при беременности,*

морбидном ожирении (ИМТ ≥ 40 кг/м²), дефиците массы тела (ИМТ ≤ 15 кг/м²), вегетарианстве, миодистрофии, паралигии, квадриплегии, нестандартных размерах тела (ампутированные конечности), остром почечном повреждении, почечном трансплантате, назначении нефротоксичных препаратов, определении начала заместительной почечной терапии. При быстро нарастающей альбуминурии, внезапном развитии нефротического синдрома, быстром снижении рСКФ, изменении осадка мочи (гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия) можно предположить альтернативную или дополнительную причину почечной патологии.

Лечение

- **Рекомендуется** потребление белка не более 0,8 г/кг массы тела в сутки недиализным небеременным пациентам с СД 2 и ХБП 3-5 для замедления прогрессирования ДН [311]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Потребление такого количества белка в сравнении с большим уровнем замедляет снижение рСКФ. Диета, содержащая более 1,3 г/кг/сут ассоциирована с усилением альбуминурии, быстрым снижением почечной функции, кардиоваскулярной смертностью. Потребление белка не более 0,8 г/кг/сут не влияет на контроль гликемии, кардиоваскулярный риск и снижение рСКФ. Для пациентов на диализе необходимо более высокое потребление белка, так как нарушение питательного статуса – важная проблема диализных пациентов [312].

- **Рекомендуется** ограничение потребления натрия до 2,3 г/сут пациентам с СД 2 и ХБП для контроля АД, снижения кардиоваскулярного риска [313, 314]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: 2,3 г натрия соответствует 5 г поваренной соли.

- **Рекомендуется** ограничение потребления калия пациентам с СД 2 и ХБП для снижения риска гиперкалиемии [315]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Потребление натрия и калия необходимо индивидуализировать с учетом коморбидности, применяемых препаратов, уровня АД и лабораторных данных

- **Рекомендуется** физическая активность умеренной интенсивности соответственно сердечно-сосудистой и физической толерантности пациентам с СД 2 и ХБП для снижения риска прогрессирования ДН [316].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: У лиц с СД 2 и ХБП, как и в общей популяции, регулярная и достаточная физическая активность обеспечивает кардиометаболические, ренальные и когнитивные преимущества, повышает качество жизни, улучшает чувствительность к инсулину, понижает уровень маркеров воспаления и улучшает функцию эндотелия. Однако, пациенты с ХБП имеют ограничения, препятствующие участию в регулярных упражнениях и в деятельности высокой интенсивности, прежде всего, связанные с возрастом и, следовательно, с риском падения. Потеря мышечной массы и развитие таких осложнений, как анемия, периферическая нейропатия, автономная нейропатия, лимитируют функциональные способности этих пациентов, параллельно снижению почечной функции. Несмотря на такие ограничения, рекомендация физической активности во время обычного визита важна для пациентов практически во всех ситуациях, несмотря на конкурирующие проблемы и недостаток конкретных ресурсов. До реализации программы физической активности необходимо провести оценку физической толерантности, риска нежелательных явлений (прежде всего, падения), а также доступности с учетом выраженности АССЗ.

- **Рекомендуется** оптимизировать контроль гликемии пациентам с СД 2 для снижения риска или замедления прогрессирования ХБП [37, 41, 317]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: У пациентов с выраженными стадиями ХБП целевой уровень HbA_{1c} должен быть индивидуализирован с учетом высокого риска гипогликемии. Метформин** рассматривается как первый препарат для всех пациентов с СД 2, включая лиц с ХБП. Метформин** противопоказан пациентам с СД 2 и ХБП при $rСКФ < 30$ мл/мин/1,73 м². На фоне терапии метформином** необходим мониторинг $rСКФ$; переоценка (титрация) дозы при $rСКФ < 45$ мл/мин/1,73 м². Не рекомендуется инициировать терапию метформином** при $rСКФ < 45$ мл/мин/1,73 м². Прием метформина** прекращается при проведении исследований с в/в введением йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов ввиду

возможной концентрации препарата и последующего развития лактатацидоза. Исследования ADVANCE и ADVANCE-ON показали, что достижение оптимального гликемического контроля с использованием препарата гликлазид** с модифицированным высвобождением приводит к снижению риска развития и прогрессирования ДН на 21%, снижению риска терминальной стадии ХБП на 65% у лиц СД 2 [41, 318]. Выбор других сахароснижающих препаратов и их дозы у пациентов с СД 2 и ХБП определяется рСКФ, риском гипогликемии и прогрессирования ХБП, кардиоваскулярной патологией (табл. 12 и 14 в разделе 3.4 Медикаментозная терапия).

- **Рекомендуется** применение иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 и ХБП с рСКФ \geq 30 мл/мин/1,73 м² для снижения риска прогрессирования ХБП и кардиоваскулярных событий [149, 161, 319–322, 162–164, 166–170].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: иНГЛТ-2 следует рассматривать для пациентов с СД 2 и ХБП как препараты дополнительно к метформину** для достижения целевого уровня контроля гликемии или как альтернативные в случае непереносимости или наличия противопоказаний к метформину**. Ряд крупных рандомизированных исследований этих препаратов у пациентов с СД 2 и установленными АССЗ или факторами риска АССЗ (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VERTIS CV) наряду с кардиоваскулярными исходами оценивали почечные исходы в качестве вторичных конечных точек. Эмпаглифлозин** значимо снижал риск развития или прогрессирования нефропатии на 39%, удвоения креатинина плазмы при соответствующей рСКФ \leq 45 мл/мин/1,73 м² на 44% в сравнении с плацебо [323]. Канаглифлозин значимо снижал риск прогрессирования альбуминурии на 27% и риск снижения рСКФ, достижения терминальной почечной недостаточности или ренальной смерти на 40% в сравнении с плацебо [152]. Дапаггфлозин** значимо снижал совокупность падения рСКФ \geq 40% до $<$ 60 мл/мин/1,73 м², развития терминальной почечной недостаточности или почечной смерти на 47% в сравнении с плацебо [150]. Эртуглифлозин** показал в исследовательской вторичной ренальной точке, включавшей удвоение креатинина плазмы, инициацию заместительной почечной терапии, ренальную смерть, трендовое различие [153], однако более широкий анализ ренальных исходов, включавший оценку рСКФ (устойчивое снижение на 40%), т.е. сопоставимый с вышеприведенными

исследованиями, показал значимое преимущество по конечной ренальной точке (снижение риска на 34% в сравнении с плацебо), как и в других исследованиях иНГЛТ-2 [324]. Плацебо-контролируемое исследование CREDENCE показало значимое преимущество ренальных исходов в качестве первичной конечной точки у пациентов с СД 2 и ХБП на фоне терапии канаглифлозином [325]. Плацебо-контролируемое исследование DAPA-CKD продемонстрировало значимое преимущество по снижению первичной конечной точки (стойкое снижение рСКФ $\geq 50\%$, терминальная почечная недостаточность, почечная или сердечно-сосудистая смерть) на фоне терапии дапаглифлозином** у пациентов с ХБП независимо от наличия СД 2 или его отсутствия при максимально переносимой блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [326]. В дополнение к почечным эффектам иНГЛТ-2 демонстрируют кардиоваскулярные преимущества.

- **Рекомендуется** применение арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид**, семаглутид**) у пациентов с СД 2 и ХБП с высоким риском кардиоваскулярных событий для снижения риска прогрессирования ХБП и кардиоваскулярных событий [149, 161, 162, 327, 328].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: арГПП-1 следует рассматривать для пациентов с СД 2 и ХБП с высоким риском кардиоваскулярных событий как препараты дополнительно к метформину** для достижения целевого уровня контроля гликемии или как альтернативные в случае непереносимости или наличия противопоказаний к метформину** и иНГЛТ-2. Ряд крупных рандомизированных исследований этих препаратов у пациентов с СД 2 и установленными АССЗ или факторами риска АССЗ (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND) наряду с кардиоваскулярными исходами оценивали почечные исходы в качестве вторичных конечных точек. Лираглутид значительно снижал риск развития или прогрессирования нефропатии (совокупность возникновения стойкой макроальбуминурии, удвоения креатинина плазмы, развития терминальной почечной недостаточности, ренальной смерти) на 22% в сравнении с плацебо [161]. Семаглутид** значительно снижал риск развития или прогресс развития нефропатии (совокупность возникновения стойкой альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин мочи > 30 мг/ммоль), удвоения креатинина плазмы, развития терминальной почечной недостаточности) на 36% [162]. Дулаглутид** значительно снижал совокупность развития стойкой

макроальбинурии (соотношение альбумин/креатинин мочи $>33,9$ мг/ммоль), стойкого снижения рСКФ на 30% и более и инициации заместительной почечной терапии на 15% [149]. В дополнение к почечным эффектам и арГПП-1 демонстрируют кардиоваскулярные преимущества. арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид**, семаглутид**) могут использоваться при рСКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м² с большим преимуществом для снижения ССЗ, чем для прогрессирования ХБП и ХСН.

- **Рекомендуется** оптимизировать контроль АД пациентам с СД 2 для снижения риска или замедления прогрессирования ХБП [329, 330].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) для небеременных пациентов с СД 2 и АГ, и/или повышенным соотношением альбумин/креатинин в моче ≥ 3 мг/ммоль и/или рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² для замедления прогрессирования ХБП [331–333].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень убедительности доказательств – 2)

Комментарии: Режим дозирования иАПФ и БРА должен быть индивидуальным с учетом показателей рСКФ пациента и особенностей фармакокинетики препарата, указанных в инструкции.

- **Рекомендуется** контроль креатинина и калия сыворотки крови пациентам с СД 2, получающим иАПФ или БРА и диуретики (АТХ-классификация С03) для оценки безопасности терапии [315, 334].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** контроль соотношения альбумин/креатинин мочи пациентам с СД 2 с альбинурией, получающим иАПФ или БРА для оценки эффективности лечения и прогрессирования ХБП [335].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Не рекомендуется** прием иАПФ или БРА пациентам с СД 2 при нормальном АД, соотношении альбумин/креатинин мочи < 3 мг/ммоль, нормальной рСКФ для первичной профилактики ХБП [3, 302, 307, 336].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Не рекомендуется** комбинированная терапия иАПФ и БРА пациентам с СД 2 и ХБП во избежание гиперкалиемии или острого почечного повреждения [60, 337]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *АГ – значимый фактор риска развития и прогрессирования ХБП. Антигипертензивная терапия снижает риск альбуминурии и сердечно-сосудистых событий. У пациентов с установленной ХБП (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или соотношение альбумин/креатинин мочи > 30 мг/ммоль) иАПФ и БРА снижают риск прогрессирования до терминальной ХБП. Уровень АД менее 130/80 мм рт.ст. может рассматриваться как целевой на основе индивидуальных преимуществ и рисков. иАПФ и БРА – препараты первой линии для лечения АГ у пациентов с СД 2, АГ, рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или соотношением альбумин/креатинин мочи > 30 мг/ммоль, поскольку имеют доказанные преимущества по профилактике прогрессирования ХБП. иАПФ и БРА имеют сопоставимые преимущества и риски. При более низком уровне альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин 3-30 мг/ммоль) терапия иАПФ и БРА демонстрирует снижение прогрессирования до более высокого уровня альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин > 30 мг/ммоль) и сердечно-сосудистых событий, но не прогрессирования до терминальной ХБП. При отсутствии ХБП, иАПФ и БРА используются для контроля АД, но не имеют преимуществ по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов. Антагонисты рецепторов минералокортикоидов (АТХ-классификация S03DA антагонисты альдостерона) (спиронолактон**, эплеренон) эффективны в лечении резистентной гипертензии, снижают альбуминурию по данным непродолжительных исследований пациентов с ХБП и могут иметь дополнительные сердечно-сосудистые преимущества [338, 339]. Однако они повышают эпизоды гиперкалиемии в двойной терапии (в комбинации с иАПФ или БРА). Плацебо-контролируемое исследование FIDELIO-DKD показало значимое преимущество ренальных исходов в качестве первичной конечной точки (терминальная почечная недостаточность, снижение рСКФ \geq 40%, ренальная*

смерть) у пациентов с СД 2 и ХБП на фоне терапии селективным антагонистом рецепторов минералокортикоидов [340].

- **Рекомендуется** терапия потенциальных осложнений ХБП у пациентов с СД 2 и рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² для замедления их прогрессирования [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Подробные рекомендации по лечению осложнений ХБП (см. в соответствующих клинических рекомендациях).*

- **Рекомендуется** определить сроки и возможности заместительной почечной терапии у пациентов с СД 2 и рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² для ее плановой инициации [341].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Консультации врача-нефролога пациентов с СД 2 и ХБП С4 (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) могут снизить затраты, улучшить обслуживание и отсрочить диализную терапию [341].*

Профилактика ДН возможна только при своевременном определении и коррекции факторов риска развития и прогрессирования осложнения.

Диспансерное наблюдение включает мониторинг в зависимости от стадии ДН (табл. 22).

Таблица 22. Мониторинг в зависимости от стадии диабетической нефропатии

| Стадия ДН | Параметры контроля | Частота определений |
|----------------|--|---|
| ХБП С1-2 А2-А3 | • НbA _{1c} | 1 раз в 3 мес. |
| | • Альбуминурия | 2 раза в год |
| | • АД | Ежедневно |
| | • Креатинин сыворотки, рСКФ | 1 раз в год |
| | • Липиды сыворотки | 1 раз в год при нормальных значениях; через 4-12 нед. в случае инициации терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или изменения дозы, далее – 1 раз в год |
| | • Гемоглобин • Железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом | 1 раз в год при наличии анемии |
| | • ЭКГ + нагрузочные тесты, ЭХО-КГ | Рекомендации врача-кардиолога |
| | • Глазное дно | Рекомендации врача-офтальмолога |
| | • Осмотр стоп | При каждом посещении врача |

| Стадия ДН | Параметры контроля | Частота определений |
|---------------|--|---|
| ХБП С3 А1-А3 | • HbA _{1c} | 1 раз в 3 мес. |
| | • Альбуминурия/протеинурия | 2 раза в год |
| | • АД | Ежедневно |
| | • Креатинин сыворотки, pСКФ • Альбумин сыворотки • Мочевая кислота сыворотки • Калий сыворотки • Кальций сыворотки (общий и ионизированный), фосфор сыворотки, паратгормон, 25(ОН) витамин D | 1 раз в 6-12 мес. |
| | • Минеральная плотность костей (рентгеноденситометрия) для оценки риска переломов (особенно при наличии факторов риска), если это повлияет на принятие решения о лечении | 1 раз в год |
| | • Липиды сыворотки | 1 раз в год при нормальных значениях; через 4-12 нед. в случае инициации терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или изменения дозы, далее – 1 раз в год |
| | • Гемоглобин • Железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом | 1 раз в 6 мес. (чаще – в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа) |
| | • ЭКГ+нагрузочные тесты, ЭХО-КГ | Рекомендации врача-кардиолога |
| | • Глазное дно | Рекомендации врача – офтальмолога |
| | • Исследование автономной и сенсорной нейропатии | Рекомендации врача-невролога |
| • Осмотр стоп | При каждом посещении врача | |
| ХБП С4 А1-3 | • HbA _{1c} | 1 раз в 3 мес. |
| | • Альбуминурия/протеинурия | 2 раза в год |
| | • АД | Ежедневно |
| | • Креатинин сыворотки, pСКФ • Альбумин сыворотки • Мочевая кислота сыворотки • Калий сыворотки | 1 раз в 3 мес. |
| | • Кальций сыворотки (общий и ионизированный), фосфор сыворотки, паратгормон, 25(ОН) витамин D • Диагностика кальцификации сосудов | 1 раз в 6-12 мес. |
| | • Минеральная плотность костей для оценки риска переломов (особенно при наличии факторов | 1 раз в год |

| Стадия ДН | Параметры контроля | Частота определений |
|-------------|--|--|
| ХБП С4 А1-3 | риска), если это повлияет на принятие решения о лечении | |
| | • Липиды сыворотки | 1 раз в 6 мес. при нормальных значениях; через 4-12 нед. в случае инициации терапии статинами или изменения дозы, далее – 1 раз в 6 мес. |
| | • Гемоглобин • Железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом | 1 раз в 3 мес. (1 раз в мес. в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа) |
| | • ЭКГ+ нагрузочные тесты, ЭХО-КГ | Рекомендации врача-кардиолога |
| | • Глазное дно | Рекомендации врача-офтальмолога |
| | • Исследование автономной и сенсорной нейропатии | Рекомендации врача-невролога |
| | • Осмотр стоп | При каждом посещении |
| | • Консультация врача-нефролога | 1 раз в 6 мес. |
| | • Маркеры вирусных гепатитов (Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови) | 1 раз в 6 мес. |

7.3 Диабетическая ретинопатия

При СД поражение сетчатки проявляется виде диабетической ретинопатии (ДР) и/или диабетического макулярного отека (ДМО). Подробные данные по ведению пациентов с сердечно-сосудистой патологией представлены в соответствующих клинических рекомендациях.

Диабетическая ретинопатия (ДР) — специфичное позднее нейромикрососудистое осложнение СД, развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов до появления новообразованных сосудов и фиброглиальной ткани. Является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии.

Диабетический макулярный отек (ДМО) — утолщение сетчатки, связанное с накоплением жидкости в межклеточном пространстве нейроэпителия вследствие нарушения гематоретинальных барьеров и несоответствия между трансудацией жидкости и способности к ее реабсорбции. ДМО может развиваться при любой стадии ДР.

В основе патогенеза ДР лежит ишемия, развивающаяся из-за окклюзии капилляров сетчатки. Причиной нарушения перфузии сетчатки является поражение эндотелия сосудов

(эндотелиальный стресс) в условиях гипергликемии, приводящее к образованию тромбов в капиллярном русле. Ишемия сетчатки приводит к повышению экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF (vascular endothelial growth factor). Увеличение выработки VEGF выше критического уровня способствует развитию основных клинических проявлений диабетического поражения сетчатки – ДМО и неоваскуляризации [297, 298].

Частота развития ДР определяется длительностью СД. Учитывая, что СД 2 может длительное время оставаться не диагностированным, ДР у пациентов с СД 2 часто выявляется на момент постановки диагноза. По данным Федерального регистра СД в РФ на 01.01.2021 г. ДР регистрировалась у 13,5% пациентов с СД 2 [3, 344].

Классификация ДР, предложенная Kohner E. и Porta M. (1991), выделяет три основных стадии заболевания [345].

1. непролиферативная ДР;
2. препролиферативная ДР;
3. пролиферативная ДР.

Клинические изменения, характерные для каждой стадии ДР, представлены в табл. 23.

Таблица 23. Характеристика изменений на глазном дне при различных стадиях диабетической ретинопатии

| Стадии ДР | Характеристика изменений на глазном дне |
|--|--|
| Непролиферативная | Микроаневризмы, мелкие интравитреальные кровоизлияния, «мягкие» («ватные») экссудаты |
| Препролиферативная (тяжелая непролиферативная) | Наличие хотя бы одного из 3 признаков: - венозные деформации в 2-х и более квадрантах - умеренные ИРМА хотя бы в одном квадранте - множественных ретинальных геморрагии в 4-х квадрантах глазного дна |
| Пропролиферативная | Неоваскуляризация (и/или фиброзная пролиферация) диска зрительного нерва и/или сетчатки, преретинальные и/или витреальные кровоизлияния (гемофтальм), тракционная (или тракционно-регатогенная) отслойка сетчатки, неоваскулярная глаукома |

Самой полной на сегодняшний день является классификация Исследовательской группы по изучению раннего лечения ДР (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – ETDRS) 1991 года [346], которая также может быть использована в клинической практике (Приложение А3).

Диагностика

- **Рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при патологии глаза всем пациентам с СД 2 с подозрением на диабетическое поражение сетчатки с целью выяснения наличия функциональных зрительных расстройств [347–350].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Возможно отсутствие жалоб в течение продолжительного времени, несмотря на прогрессирование заболевания. Пациенты с ДР могут жаловаться на снижение остроты зрения, плавающие помутнения. При ДМО пациенты отмечают искажения предметов (метаморфозии), «пятно» перед взором, снижение остроты зрения. При осложнениях пролиферативной ДР (преретинальных и интравитреальных кровоизлияниях) пациенты могут жаловаться на снижение зрения, «пятно», «сетку» перед глазами, при отслойке сетчатки - на снижение зрения и появление «завесы» в поле зрения. Жалобы на снижение остроты зрения требуют, как правило, незамедлительного специализированного лечения. При развитии нейропатии с поражением III и VI пар черепно-мозговых нервов пациенты могут жаловаться на отклонение глазного яблока, двоение и опущение верхнего века. Из общего анамнеза важно уточнить давность СД и степень контроля заболевания (уровень глюкозы крови, гликированного гемоглобина), наличие артериальной гипертензии, показатели липидного обмена, наличие макрососудистых или иных микрососудистых осложнений СД [3].*

- **Рекомендуются** осмотры врачом-офтальмологом всех пациентов с СД 2 при постановке диагноза СД, далее не реже 1 раза в год, с целью выявления диабетических изменений сетчатки [24, 27–30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *В связи с особенностью заболевания, отсутствием острого начала, СД 2 типа в течение нескольких лет может оставаться недиагностированным, что значительно увеличивает риск ДР. Около 20% пациентов с СД 2 имеют признаки ДР в момент постановки диагноза СД. В связи с этим пациенты должны быть полноценно осмотрены врачом-офтальмологом сразу в момент постановки диагноза СД 2. Направление пациентов на обследование осуществляет врач-эндокринолог. Объем диагностических процедур определяет врач-офтальмолог (см. соответствующие клинические рекомендации). Как минимум должна быть проведена биомикроскопия глазного дна в условиях мидриаза.*

Регулярные ежегодные осмотры всех пациентов с СД 2 имеют принципиально важное значение для своевременной идентификации лиц с риском развития

тяжелой ДР, предотвращения ее прогрессирования и утраты зрения. Возможно отсутствие жалоб в течение продолжительного времени, даже при наличии пролиферативной ДР и ДМО.

Лечение

- **Рекомендуется** достижение целевых уровней гликемического контроля, АД и показателей липидного обмена у пациентов с СД 2 с целью предотвращения развития и прогрессирования ДР [3, 351–358].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *Для достижения этой цели следует осуществлять междисциплинарное ведение пациентов.*

- **Не рекомендуется** консервативное лечение пациентов с СД 2 с ДР и/или ДМО [3, 24, 347, 349, 359, 360].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Применение ангиопротекторов, антиоксидантов (АТХ-классификация А1БА Другие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ), ферментных препаратов и витаминов для лечения ДР у пациентов с СД 2 не имеет убедительной доказательной базы.*

- **Рекомендуется** проведение всех необходимых лечебных офтальмологических манипуляций пациентам с СД 2 на любой стадии ДР и при ДМО для предотвращения потери зрения вне зависимости от достижения целевых уровней гликемического контроля, АД и липидного обмена [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение панретинальной лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) в условиях медикаментозного мидриаза пациентам с СД 2 на стадии препролиферативной ДР (относительное показание) в случае невозможности регулярного мониторинга с целью подавления экспрессии VEGF и профилактики развития неоваскуляризации, стабилизации или повышения скорректированной остроты зрения [24, 346, 351, 359, 361–365].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Стандартная панретинальная ЛКС обычно осуществляется за несколько сеансов [349, 350]. Сеансы панретинальной ЛКС могут проводиться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях при максимальном медикаментозном мидриаза [220, 231, 365, 366].*

- **Рекомендуется** проведение панретинальной ЛКС в условиях медикаментозного мидриаза, возможно, в сочетании с интравитреальным введением средства, препятствующего новообразованию сосудов (ранибизумаба**), пациентам с СД 2 на стадии пролиферативной ДР с целью подавления неоваскуляризации, стабилизации или повышения корригированной остроты зрения [3, 346, 370, 351, 359, 364–369].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *При наличии показаний к проведению панретинальной ЛКС, она должна выполняться вне зависимости от уровня HbA_{1c} и не дожидаясь существенного улучшения гликемического контроля.*

- **Рекомендуется** проведение фокальной ЛКС в условиях медикаментозного мидриаза, в том числе в сочетании с интравитреальными введениями средств, препятствующих новообразованию сосудов, или глюкокортикостероидов для местного применения пациентам с СД 2 при наличии клинически значимого ДМО с целью стабилизации или повышения корригированной остроты зрения [347, 361–363].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуются** интравитреальные инъекции (в условиях операционной) средств, препятствующих новообразованию сосудов – препаратов ранибизумаб** [234, 371] или глюкокортикостероидов (дексаметазон** в виде имплантата для интравитреального введения) [372], возможно в сочетании с ЛКС [370] пациентам с СД 2 при наличии клинически значимого ДМО с целью уменьшения толщины сетчатки, стабилизации или повышения корригированной остроты зрения.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *В настоящее время интравитреальное введение средств, препятствующих новообразованию сосудов (ингибиторов ангиогенеза), является терапией первой линии при ДМО с вовлечением центра макулы. Необходимо*

учитывать, что при сочетании ЛКС и интравитреальных введений ингибиторов ангиогенеза, функциональный эффект отсроченного лазерного лечения будет лучше [370, 373–378]. В каждом клиническом случае окончательное решение о показаниях к лечению средствами, препятствующими новообразованию сосудов (ингибиторами ангиогенеза), выборе режима инъекций принимает врач-офтальмолог на основе оценки особенностей клинической картины и течения заболевания.

- **Рекомендуется** микроинвазивная витреоектомия или витреошвартэктомия (в условиях операционной и медикаментозного мириаза, при необходимости с сопутствующими манипуляциями, включая тампонаду витреальной полости (перфторорганическим или иным высокомолекулярным соединением), эндовитреальную замену перфторорганического соединения на силикон, эндовитреальное введение воздуха, силикона, эндолазеркоагуляцию, круговое или локальное эписклеральное пломбирование пациентам с СД 2 с пролиферативной ДР, осложненной организовавшимся гемофтальмом и/или тракционной отслойкой сетчатки с захватом области макулы и/или тракционно-регматогенной отслойкой сетчаткой и/или тракцией области макулы, а также при тракционном ДМО с целью восстановления нормальных анатомических соотношений, стабилизации или повышения корригированной остроты зрения [3, 347, 351, 364, 379–381].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Профилактика и диспансерное наблюдение

- **Рекомендуется** устранение модифицируемых факторов риска возникновения и прогрессирования ДР и ДМО – достижение целевых уровней гликемического контроля, АД и показателей липидного обмена у пациентов с СД 2 с целью профилактики диабетических поражений глаз [3, 351–358].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Целевые уровни представлены в разделе 3.1 Терапевтические цели.*

- **Рекомендуются** регулярные офтальмологические осмотры с обязательной офтальмоскопией/биомикроскопией глазного дна всем пациентам с СД 2, частота которых зависит от особенностей клинической картины и течения заболевания, с целью выявления, оценки тяжести диабетических изменений сетчатки, их мониторинга и выработки тактики ведения пациента [351, 363, 364, 382, 383].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Частота офтальмологических осмотров пациентов с СД 2 представлена в табл. 24.

Таблица 24. Частота офтальмологических осмотров пациентов с сахарным диабетом 2 типа

| Стадия (тяжесть) ДР | Наличие и вариант ДМО | Следующий осмотр |
|--|-----------------------|------------------|
| Отсутствие или минимальная непролиферативная ДР | нет | через 12 мес. |
| Легкая непролиферативная ДР | нет | через 12 мес. |
| | без вовлечения центра | через 3-6 мес. |
| | с вовлечением центра | через 1 мес. |
| Умеренная непролиферативная ДР | нет | через 6-12 мес. |
| | без вовлечения центра | через 3-6 мес. |
| | с вовлечением центра | через 1 мес. |
| Препролиферативная ДР (тяжелая непролиферативная ДР) | нет | через 3-4 мес. |
| | без вовлечения центра | через 3-6 мес. |
| | с вовлечением центра | через 1 мес. |
| Пролиферативная ДР невысокого риска потери зрения | нет | через 3-4 мес. |
| | без вовлечения центра | через 2-4 мес. |
| | с вовлечением центра | через 1 мес. |
| Пролиферативная ДР высокого риска потери зрения | нет | через 2-4 мес. |
| | без вовлечения центра | через 2-4 мес. |
| | с вовлечением центра | через 1 мес. |
| Терминальная ДР | | По показаниям |

Комментарии: При планировании периодичности осмотра врачом-офтальмологом следует учитывать, что риск развития и прогрессирования ДР и ДМО возрастает при определенных состояниях пациента, сопряженных с нарушениями гормонального статуса (беременность, состояние после искусственного прерывания беременности и другие).

При неожиданном снижении остроты зрения или появлении каких-либо жалоб со стороны органа зрения, обследование у врача-офтальмолога должно быть проведено по возможности скорее, вне зависимости от сроков очередного визита к врачу.

7.4 Диабетическая нейропатия

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

Сенсо-моторная нейропатия – поражение соматической нервной системы, сопровождающееся снижением различных видов чувствительности, атрофией межкостных мышц, ригидностью суставов и характерной деформацией стопы.

Автономная нейропатия – поражение симпатического и парасимпатического отдела периферической нервной системы.

Основными патогенетическими механизмами ДНП признаны активизация полиолового пути метаболизма глюкозы, ангиопатия *vasa nervorum*, оксидативный стресс, дефицит миоинозитола, а также недостаточность оксида азота. При СД 2 значима роль и нарушений липидного обмена. Все это ведет к снижению скорости проведения возбуждения по нервному волокну.

Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность ДНП при НТГ составляет 10-13%, а при явном СД 2 - 35-55% [31].

Классификация диабетической нейропатии [3, 384]

А. Диффузная нейропатия:

1. Дистальная симметричная полинейропатия:

- С преимущественным поражением тонких нервных волокон
- С преимущественным поражением толстых нервных волокон
- Смешанная (наиболее распространенная)

2. Автономная нейропатия:

- Кардиоваскулярная:

- Снижение вариабельности сердечного ритма
- Тахикардия покоя
- Ортостатическая гипотензия
- Внезапная смерть (злокачественная аритмия)

- Гастроинтестинальная:

- Диабетический гастропарез (гастропатия)
- Диабетическая энтеропатия (диарея)
- Снижение моторики толстого кишечника (констипация)

- Урогенитальная:

- Диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевой пузырь)
- Эректильная дисфункция
- Женская сексуальная дисфункция

- Судомоторная дисфункция:

- Дистальный гипогидроз/ангидроз

- Нарушение распознавания гипогликемий

- Б. Мононейропатия (мононевриты различной локализации) (атипичные формы):
1. Изолированные поражения черепно-мозговых или периферических нервов
 2. Мононевриты различной локализации (в том случае, если полинейропатия исключена)
- В. Радикулопатия или полирадикулопатия (атипичные формы):
1. Радикулоплексопатия (пояснично-крестцовая полирадикулопатия, проксимальная моторная амиелотрофия)
 2. Грудная радикулопатия
- Г. Недиабетические нейропатии, сопутствующие СД:
1. Туннельные синдромы
 2. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
 3. Радикулоплексопатия
 4. Острая болевая нейропатия с поражением тонких нервных волокон

Комментарии: В современной медицинской литературе и в рекомендациях по диагностике и лечению поражений нервной системы у пациентов с СД, предлагаемых различными медицинскими сообществами, нет единой классификации ДНП. Термин «диффузная», использованный в приведенной выше классификации, отражает, в первую очередь, выраженность и распространенность поражения нервного волокна.

Согласно современным данным связь автономной нейропатии и нераспознавания гипогликемий не является очевидной.

Стадии нейропатии

I. Доклиническая

II. Клинических проявлений

III. Осложнений

Для подавляющего числа пациентов с СД 2 и ДНП характерны жалобы на боли в нижних конечностях (боли в стопах различной интенсивности в покое, чаще в ночные и вечерние часы, онемение, парестезии, зябкость стоп, судороги в мышцах голени и стоп парестезии, жжение в стопах), сухость кожи, атрофия мышц, характерная деформация пальцев (молоткообразная деформация).

Комментарии: *Необходимо помнить, что клиническая картина большого числа других заболеваний имеет сходные жалобы, неспецифические для ДНП. Таким образом, при сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие сопутствующих, непосредственно не связанных с СД заболеваний, которые могут участвовать в патогенезе возникновения болевого синдрома в нижних конечностях (артрозы, венозная недостаточность, радикулопатии и т.п.). Всем пациентам с СД 2 и трофическими язвами*

Стоит необходимо провести оценку болезненности язвенных дефектов для выявления нейропатических ран. Необходимо помнить, что перенесенные ранее травмы, оперативные вмешательства на нижних конечностях, острое нарушение мозгового кровообращения, сопровождающиеся различной степенью выраженности поражением нервной проводимости в нижних конечностях, могут приводить к одностороннему изменению чувствительности. Следует придерживаться общих принципов лечения любых нейропатических язв у пациентов с СД.

Диагностика

- **Рекомендуется** проводить оценку клинических признаков нейропатии (жалоб, состояния периферической чувствительности и сухожильных рефлексов) у всех пациентов с СД 2 при постановке диагноза СД, далее не реже 1 раза в год, для диагностики ДНП [3, 31, 32, 385–389].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Для диагностики ДНП можно использовать диагностические шкалы, например:

шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS) [390–393]. Сумма баллов >5 говорит о наличии выраженной нейропатии (Приложение Г2);

Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropath Screening Instrument, MNSI) [394–397]. Сумма баллов >2 позволяет подозревать наличие нейропатии (Приложение Г3);

опросник DN4 для диагностики болевой нейропатии [398, 399]. Сумма баллов >4 свидетельствует о нейропатическом характере боли (Приложение Г4).

- **Рекомендуется** проводить исследование чувствительности периферической нервной системы у всех пациентов с СД 2 при постановке диагноза СД, далее не реже 1 раза в год, для выявления ДНП [3, 31–33, 385–387].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Для диагностики ДНП достаточно тщательно собранного анамнеза, определения порога температурной (или тактильной) чувствительности, а также вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона 128 Гц [31, 32, 384, 386, 389]. В настоящее время не существует достоверных лабораторных исследований для подтверждения наличия ДНП.

- **Рекомендуется** проводить исследование с помощью монофиламента 10 г всем пациентам с СД 2 для определения риска формирования трофических язв стоп и ампутации [31, 400–404].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Достоверность полученных результатов повышается при дополнительной оценке других видов чувствительности (вибрационной с помощью градуированного камертона 128 Гц, болевой, температурной) и/или сухожильных рефлексов [31, 385, 389, 405].*

- **Рекомендуется** выявлять возможные симптомы и признаки автономной нейропатии у пациентов с СД 2 и диабетическими микроангиопатиями для обеспечения надлежащей терапии [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение электронейромиографии периферических нервов пациентам с СД 2 при неэффективности стандартной терапии ДНП в течение 6 месяцев для выявления редко встречающихся форм поражения периферических нервов при СД или сопутствующей неврологической патологии [3, 384, 385, 406, 407].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Проведение электронейромиографии периферических нервов у пациента с хроническим раневым дефектом стопы нецелесообразно, так как значительно усложняет обследование, а ее результат не влияет на выработку плана лечебных мероприятий.*

Лечение

- **Рекомендуется** достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена у пациентов с СД 2 для успешного лечения ДНП [3, 31, 38, 385, 386, 406, 408, 409].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Оптимизация гликемического контроля позволяет предотвратить или отсрочить развитие ДНП у пациентов с СД 2.*

- **Рекомендуется** применение медикаментозной терапии пациентам с СД 2 с болевой формой ДНП для купирования ее симптомов [3, 31, 277–283, 386].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Препараты, применяемые для лечения болевой формы дистальной полинейропатии перечислены в табл. 25.*

Таблица 25. Препараты, применяемые для лечения болевой формы диабетической нейропатии

| Класс препаратов | Механизм действия | Препараты (средняя терапевтическая доза) |
|--|--|---|
| Антиконвульсанты (АТХ-классификация N03A противозепилептические препараты) | Модулирование электрического потенциала кальциевых каналов | Прегабалин** (150–600 мг/сутки) Габапентин (300–3600 мг/сутки) |
| | Блокада электрического потенциала натриевых каналов | Карбамазепин** 200–600 мг/сутки |
| Трициклические антидепрессанты (АТХ-классификация N06AA неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов) | Неспецифичное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина | Амитриптилин** (25–150 мг/сутки) |
| Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (АТХ-классификация N06AX другие антидепрессанты) | Высокоспецифичное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина | Дулоксетин (60–120 мг/сутки) |
| Опиаты (АТХ-классификация N02A опиоиды) | Блокада μ -опиоидных рецепторов | Трамадол** (100–400 мг/сутки) |
| Препараты местного действия (АТХ-классификация D04AB Местные анестетики для наружного применения) | Местно-обезболивающее | Лидокаин** |

Реабилитация

- **Рекомендуется** достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена, применение обезболивающей терапии с учетом психосоматического состояния, уход за ногами пациентам с СД 2 и болевой ДНП для предотвращения прогрессирования осложнения и минимизации риска развития трофических язв [3, 384, 386, 410].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Профилактика и диспансерное наблюдение

Единственным на сегодняшний день методом профилактики прогрессирования ДНП является достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного и липидного обмена [394, 410, 411]. Оценку состояния периферической чувствительности необходимо проводить не реже 1 раза в год. Наличие сопутствующих заболеваний центральной нервной системы и периферических нервов различного генеза, заболеваний периферических артерий может ускорить прогрессирование ДНП и ухудшить клинический прогноз.

7.5 Диабетическая остеоартропатия

Диабетическая остеоартропатия (ДОАП), нейроартропатия или стопа Шарко - безболевая, прогрессирующая деструкция одного или нескольких суставов стопы на фоне ДНП.

В результате демиелинизации моторных волокон развивается слабость связочного аппарата стоп, приводящая к нестабильности суставов. Автономная нейропатия приводит к денервации сосудистой стенки и, как следствие, развитию артерио-венозных шунтов и, как следствие, усилению кровотока, что ведет к активации резорбции костной ткани и остеопении. Кость теряет не только плотность, но и эластичность, что делает скелет стопы менее устойчивым к травмам. Как правило, пусковым фактором ДОАП является мелкая, не замеченная пациентом механическая травма. Незначительное по силе внешнее воздействие приводит к переломам костей, подвывихам и вывихам суставов. Ситуация усугубляется отсутствием протективной болевой чувствительности. Пациент продолжает опираться на поврежденную конечность, что приводит к вовлечению в процесс новых костей и суставов. Развивается остеохондральная фрагментация и выраженная дегенерация суставов. В тяжелых случаях стопа может полностью утратить опорную функцию, что может потребовать проведения ампутации. Доказано, что пациенты с ДНП имеют большую частоту развития костно-суставных изменений, чем лица без неврологических нарушений.

Различные исследования ДОАП выявили высокую частоту ее развития у пациентов с длительностью СД более 12 лет, независимо от возраста и пола. У большинства обследованных процесс односторонний, тогда как двустороннее поражение встречается лишь в 9-25% случаев. Как правило, это лица с длительной декомпенсацией СД, независимо от его типа и методов лечения. Отмечено, что у 73% пациентов предшествующие деформации, травмы не регистрировались [385].

Классификация

В клинической картине ДООП выделяют острую и хроническую стадии. Острая стадия характеризуется преобладанием воспалительных процессов в ответ на имеющееся повреждение.

Классификация ДООП приведена в табл. 26.

Таблица 26. Классификация диабетической остеоартропатии на основании клинической картины, МРТ/МСКТ признаков [412]

| Стадии | Клиническая картина | МСКТ/МРТ признаки |
|-----------------------------|--|--|
| Активная стадия Фаза 0 | Умеренно выраженное воспаление (отек, локальная гипертермия, иногда боль, повышенный риск травматизации при ходьбе), нет выраженных деформаций | Обязательные: отек костного мозга и мягких тканей, нет нарушения кортикального слоя. Возможные: субхондральные трабекулярные микротрещины, повреждение связок. |
| Активная стадия Фаза 1 | Выраженное воспаление (отек, локальная гипертермия, иногда боль, повышенный риск травматизации при ходьбе), выраженная деформация | Обязательные: переломы с нарушением кортикального слоя, отек костного мозга и/или отек мягких тканей. Возможные: остеоартрит, кисты, повреждение хряща, остеохондроз, внутрисуставной выпот, скопление жидкости в суставах, костные эрозии/некрозы, лизис кости, деструкция и фрагментация кости, вывихи/подвывихи суставов, повреждение связок, теносиновиты, дислокация костей. |
| Неактивная стадия Фаза 0 | Нет признаков воспаления, нет деформации | Отсутствие изменений или незначительный отек костного мозга, субхондральный склероз, кисты кости, остеоартроз, повреждение связок. |
| Неактивная стадия Фаза 1 | Нет воспаления, стойкая выраженная деформация, анкилозы | Остаточный отек костного мозга, кортикальная мозоль, выпот, субхондральные кисты, деструкция и дислокация суставов, фиброз, образование остеофитов, ремоделирование кости, нарушения хряща и связок, анкилоз, псевдоартроз. |

Диагностика

- **Рекомендуется** проведение клинического (осмотр, пальпация) и инструментального (инфракрасная термометрия, оценка периферической чувствительности, МРТ, рентгенография, МСКТ) обследования пациентам с СД 2 для диагностики ДООП [3, 385, 413, 414].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Диагноз ДОАП устанавливается на основании характерных данных анамнеза, жалоб и клинической картины (гипертермия, деформация, отек пораженной конечности), результатов инструментальных и лабораторных методов исследования. В типичных случаях диагноз не вызывает затруднений [3, 385, 414]. Специфичных для остеоартропатии маркеров костного метаболизма и тестов лабораторной диагностики в настоящее время нет. Основным методом инструментальной диагностики и дифференциальной диагностики ДОАП остается рентгенография. При этом на рентгенограмме отражаются гипертрофические, либо атрофические изменения, возникающие в ответ на повреждение. В типичных случаях для постановки диагноза в хронической стадии ДОАП не требуется других дополнительных инструментальных методов обследования.*

- **Рекомендуется** проводить инфракрасную термометрию кожи пораженной и не пораженной конечности всем пациентам с СД 2 с подозрением на острую стадию ДОАП для диагностики данного осложнения [3, 385, 413, 414].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** проведение МРТ стопы и голеностопного сустава пациентам с СД 2 для верификации острой стадии ДОАП [3, 385, 412, 415].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Основные сложности возникают при диагностике острой стадии осложнения, когда, при наличии типичной клинической картины, рентгенографические изменения отсутствуют, а также при проведении дифференциального диагноза ДОАП и остеомиелита. В этой связи следует обратить особое внимание на то, что отсутствие изменений на рентгенограмме при наличии клинической картины (отек, гипертермия, деформация стопы) не означает отсутствия ДОАП. Несоответствие клинической и рентгенологической картин наблюдается на ранних стадиях развития осложнения достаточно часто («предварительная стадия», «стадия 0»). В такой ситуации тщательно собранный анамнез, клинический осмотр с проведением неврологических тестов и МРТ помогут с большой долей вероятности поставить диагноз ДОАП.*

- **Рекомендуется** проведение МРТ пораженной стопы и голеностопного сустава пациентам с СД 2 для дифференциальной диагностики ДОАП и остеомиелита [385, 416–419]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** проведение фистулографии, МСКТ стопы и голеностопного сустава для дифференциальной диагностики острой стадии ДОАП и остеомиелита у пациентов с хронической раной стопы и н/3 голени [385, 418, 419].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При наличии ДОАП с плантарной язвой необходимо провести дифференциальный диагноз между острой стадией ДОАП и остеомиелитом. Это имеет ключевое значение для назначения адекватной антибактериальной терапии и выбора тактики хирургической коррекции.

Сочетание позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) позволяет с высокой точностью обнаружить локализацию патологических изменений на самых ранних стадиях, проследить за стадиями развития и количественно оценить метаболическую активность процесса, для контроля прогрессирования осложнения.

Лечение

- **Рекомендуется** разгрузка пораженной конечности с помощью индивидуальной разгрузочной повязки (ИРП) или ортеза у всех пациентов с СД 2 с острой стадией ДОАП для предотвращения прогрессирования деструктивных процессов в костно-суставном аппарате стопы [3, 31, 385, 413, 420, 421]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: Комплекс лечебных мероприятий при ДОАП определяется стадией осложнения. Основной целью лечения в острой стадии процесса является, предотвращение развития дальнейшей деформации и травматизации стопы. Для достижения поставленной цели применяются методы максимальной разгрузки пораженной конечности – наложение ИРП или использование ортопедического аппарата (ортеза). Имобилизацию конечности необходимо начинать как можно раньше. При наличии клинической картины, соответствующей острой стадии ДОАП (отек, гипертермия стопы) и отсутствии инструментального

подтверждения (рентгеннегативная стадия, невозможность проведения МРТ) лечебная тактика должна быть такой же, как при установленном диагнозе ДОАП. Относительным противопоказанием для наложения несъемного варианта ИРП при ДОАП является наличие язвенного дефекта, требующего ежедневного контроля и смены повязки. Абсолютным противопоказанием для наложения ИРП (как несъемного, так и съемного вариантов) является наличие обширного гнойно-деструктивного процесса, требующего обязательной хирургической обработки.

- **Рекомендуется** использовать ИРП в течение 4-8 мес. пациентам с СД 2 до перехода острой стадии ДОАП в хроническую для предотвращения возможной деформации сустава [3, 385, 413].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности использования лекарственных препаратов для лечения ДОАП (бисфосфонаты, кальцитонин). Кроме того, бисфосфонаты противопоказаны при нарушении функции почек, которое достаточно часто выявляется у пациентов с длительно текущим и плохо контролируемым СД.*

- **Рекомендуется** постоянное ношение сложной ортопедической обуви пациентам с СД 2 с хронической стадией ДОАП для предотвращения травматизации стопы, новых переломов и образования плантарных язвенных дефектов [3, 31]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Целью лечебно-профилактических мероприятий на стадии консолидации (хронической стадии) является предотвращение травматизации стопы, новых переломов и образования плантарных язвенных дефектов. На этой стадии нет необходимости в максимальной постоянной иммобилизации конечности. После снятия ИРП рекомендовано постепенное расширение двигательного режима. В качестве промежуточных методов фиксации и разгрузки стопы можно применять съемный ИРП не на целый день, а также использовать ортопедические аппараты. Принципиально важное значение в хронической стадии отведено выбору обуви. Требования к обуви зависят от типа поражения и сформировавшейся деформации стопы. Если деформация стопы минимальна, достаточно постоянного ношения профилактической обуви для пациентов с СД 2.*

- **Рекомендуется** проведение консультации врача-травматолога-ортопеда пациентам с выраженной деформацией стопы или деформацией по типу «стопы-качалки» для решения вопроса об изготовлении сложной ортопедической обуви [422, 423].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** консультация врача-травматолога-ортопеда пациентам с СД 2 с выраженной деформацией конечности вследствие ДОАП для решения вопроса о возможности выполнения оперативного корригирующего вмешательства [3, 424].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В последнее время все большее распространение приобретает реконструктивная хирургия ДОАП. Основным показанием к проведению оперативных вмешательств на стопе является неэффективность консервативных методов лечения, которая проявляется рецидивирующими плантарными язвенными дефектами и/или невозможностью сохранять стабильность стопы во время ходьбы. Оперативное вмешательство должно четко соответствовать поставленной задаче. Если преобладает нестабильность в области голеностопного или других суставов, применяется артродез с жесткой внутренней фиксацией. В случае рецидивирования язвенных дефектов выполняется экзостэктомия с последующей хирургической обработкой раны. Если язвенный дефект осложняется остеомиелитом, проводится антимикробная терапия, экзостэктомия, хирургическая обработка раны. Достаточно часто выявляется укорочение ахиллова сухожилия, которая ведет к дополнительной деформации стопы и увеличению нагрузочного давления на передний отдел стопы. Таким пациентам показано оперативное вмешательство по удлинению ахиллова сухожилия. Лечебная тактика в послеоперационном периоде полностью соответствует ведению пациента с острой стадией ДОАП: иммобилизация, включая изготовление ИРП, дозированное расширение двигательного режима после заживления.

Реабилитация

- **Рекомендуется** проводить регулярные консультации врача-травматолога-ортопеда пациентов с СД 2 и с хронической стадией ДОАП для подбора индивидуального ортопедического пособия (готовая терапевтическая обувь, изготовление тьютора или ортеза, изготовление индивидуальной ортопедической обуви) [422, 423].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Адекватность изготовленной ортопедической обуви должна регулярно оцениваться лечащим врачом (врачом-эндокринологом, хирургом, специалистом кабинета диабетической стопы) и меняться не реже 1 раза в год.

Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика прогрессирования ДООП включает в себя поддержание обучение правилам ухода за ногами, при необходимости профессиональный подиатрический уход, постоянное ношение готовой или индивидуальной ортопедической обуви, динамическое наблюдение у врача-эндокринолога и врача-травматолога-ортопеда по месту жительства.

7.6 Особенности сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа

Артериальная гипертензия (АГ) – это синдром повышения систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. при гипертонической болезни и симптоматических АГ, приводящий к поражению органов-мишеней.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - термин, объединяющий группу заболеваний в основе патологического процесса которых лежит несоответствие между потребностью сердца в кровоснабжении и его реальным осуществлением вследствие быстро прогрессирующего коронарного атеросклероза.

7.6.1 Особенности артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа

Более чем 60% пациентов с установленным диагнозом СД 2 страдают АГ [425].

Повышение офисного систолического АД ≥ 140 и/или офисного диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. может свидетельствовать о наличии АГ (табл. 27).

Таблица 27. Определение артериальной гипертензии по офисным и внеофисным значениям артериального давления (EHS/ESC 2018) [426]

| Категории | САД (мм рт. ст.) | | ДАД (мм рт. ст.) |
|-------------------------|------------------|-------|------------------|
| Офисное АД | ≥ 140 | и/или | ≥ 90 |
| Амбулаторное АД | | | |
| Дневное (бодрствование) | ≥ 135 | и/или | ≥ 85 |
| Ночное (сон) | ≥ 120 | и/или | ≥ 70 |
| Суточное | ≥ 130 | и/или | ≥ 80 |
| Домашнее АД | ≥ 130 | и/или | ≥ 85 |

Классификация АГ по уровню АД у лиц старше 18 лет представлена в табл. 28. Если значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) попадают в разные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокой категории.

Таблица 28. Классификация АГ по уровню артериального давления (EHS/ESC 2018) [426]

| Категории АД | САД (мм рт.ст.) | | ДАД (мм рт.ст.) |
|----------------|-----------------|-------|-----------------|
| Оптимальное | < 120 | и | < 80 |
| Нормальное | 120–129 | и/или | 80–84 |
| Высокое | 130–139 | и/или | 85–89 |
| АГ 1-й степени | 140–159 | и/или | 90–99 |
| АГ 2-й степени | 160–179 | и/или | 100–109 |
| АГ 3-й степени | ≥ 180 | и/или | ≥ 110 |
| Изолированная | ≥ 140 | и | < 90 |

Диагностика

Всем пациентам с СД 2 и АГ следует проводить сбор жалоб и анамнеза [426, 427]. У пациентов с СД 2, как и у лиц без СД, повышение АД может протекать бессимптомно. При сборе анамнеза следует выяснить длительность существования АГ, уровни повышения АД, наличие гипертонических кризов, предшествующую антигипертензивную терапию: применяемые антигипертензивные препараты, их эффективность и переносимость; провести оценку факторов риска развития АГ: наследственная отягощенность по АГ или другим сердечно-сосудистым заболеваниям, курение, нерациональное питание, ожирение, низкая физическая активность; личностные особенности пациента. *Лабораторная и инструментальная диагностика пациентов с АГ и СД 2 аналогична таковой у пациентов без СД и представлена в соответствующих клинических рекомендациях [426, 427].*

- **Рекомендуется** измерение АД каждому пациенту с СД 2 при любом рутинном посещении врача для диагностики АГ [426–429].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** контролировать АД в домашних условиях всем пациентам с СД 2 и АГ для оценки эффективности проводимой терапии [430–432].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В исследованиях показано, что значения АД, полученные при измерении в домашних условиях, в большей степени коррелируют с сердечно-сосудистым риском по сравнению с офисными измерениями.*

Лечение

Основная цель лечения пациентов с АГ и СД 2, как и в общей популяции, состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов (курение, дислипидемия, гипергликемия,

ожирение), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний. Некоторые сахароснижающие препараты показали возможность снижения сердечно-сосудистого риска (включая сердечно-сосудистую смертность) у пациентов с АССЗ (табл. 12).

- **Рекомендуется** антигипертензивная терапия пациентам с АГ и СД 2 с достижением целевых показателей АД для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и осложнений [61, 433–435].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Целевые уровни АД для пациентов с АГ и СД 2 представлены в табл. 9. Достижение целевого АД следует проводить с учетом возраста и индивидуальных особенностей пациента, в том числе переносимости достигнутых показателей АД.

- **Рекомендуется** проведение мероприятий по изменению образа жизни всем пациентам с АГ и СД 2 для достижения целевых уровней АД и снижения риска сердечно-сосудистых событий [436].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Мероприятия по изменению образа жизни включают:

- 1) ограничение употребления поваренной соли до 5 г/сут [437];
 - 2) увеличение потребления овощей до 300 г в сутки, орехов, ненасыщенных жирных кислот – оливкового масла; низкое потребление красного мяса; потребление молочных продуктов с низким содержанием жира; употребление рыбы не реже 2 р в неделю [438];
 - 3) контроль массы тела (поддерживать ИМТ 20- 25 кг/м², окружность талии менее 102 см у мужчин и менее 88 см у женщин) [439];
 - 4) употребление алкоголя не более 14 единиц в неделю для мужчин и 7 единиц в неделю для женщин (1 единица = 125 мл вина или 250 мл пива) [440];
 - 5) отказ от курения [441];
 - б) регулярные аэробные физические нагрузки по 30-40 минут 5-7 дней в неделю [442].
- **Рекомендуется** назначение медикаментозной антигипертензивной терапии (иАПФ, БРА, дигидропиридиновые производные селективных блокаторов

кальциевых каналов (АТХ-классификация С08СА производные дигидропиридина), тиазидные диуретики) всем пациентам с АГ и СД 2 для достижения целевого АД и снижения риска сердечно-сосудистых событий и осложнений [443–446].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Пациентам с АГ $\geq 150/90$ мм рт. ст. старт медикаментозной терапии следует проводить с допустимой комбинации двух лекарственных средств, предпочтительно в одной таблетке. Пациентам с АД $< 150/90$ мм рт.ст. целесообразно рассмотреть назначение монотерапии. Алгоритм назначения медикаментозной терапии АГ представлен в соответствующих клинических рекомендациях [426, 427].

- **Рекомендуется** назначение иАПФ или БРА для небеременных пациентов с СД 2 и АГ, и/или повышенным соотношением альбумин/креатинин в моче ≥ 3 мг/ммоль для замедления прогрессирования ХБП и снижения риска сердечно-сосудистых событий [331–333].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** определение уровня калия, креатинина в сыворотке крови, рСКФ не реже 1 раза в год у пациентов с СД 2, получающих иАПФ или БРА, диуретики для оценки безопасности проводимой терапии и выявления гиперкалиемии [303, 334, 430].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** назначение моксонидина пациентам с СД 2 и ожирением при недостаточной эффективности классических комбинаций с иАПФ, БРА, дигидропиридиновыми производными селективных блокаторов кальциевых каналов и диуретиками для лечения АГ [447, 448].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

7.6.2 Особенности ишемической болезни сердца при сахарном диабете 2 типа

СД является независимым фактором риска АССЗ. Наличие СД повышает риск развития ИБС в 2-4 раза. К возрасту старше 40 лет у 40-50% пациентов с СД

возникает, по меньшей мере одно АССЗ. Более половины пациентов на момент верификации диагноза СД 2 уже страдает ИБС. Течение ИБС зависит от длительности СД. ИБС во многих случаях протекает бессимптомно. У пациентов с СД высокая частота безболевых («немых») форм ИБС и ИМ: до 60% ИМ могут протекать малосимптомно. Для пациентов с СД характерно многососудистое, диффузное поражение коронарного русла и выраженный кальциноз коронарных артерий. Смертность при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с СД выше в 2-3 раза.

Диагностика

Обследование пациентов с СД для верификации ИБС в целом аналогично диагностическим подходам у пациента без СД с соответствующими показаниями к тестам с физической нагрузкой, оценке миокардиальной перфузии и коронарной ангиографии. Сбор жалоб и анамнеза следует проводить всем пациентам с СД 2 с подозрением на ИБС. Оценку болевых ощущений при ИБС принято осуществлять по 3 категориям: локализация, характер и связь с физической нагрузкой. При наличии всех перечисленных критериев следует говорить о типичной стенокардии напряжения. Для пациентов с СД 2 характерна высокая частота малосимптомного (безболевого) и атипичного течения ИБС. Важным в диагностике ИБС для пациентов с СД 2 является оценка факторов риска развития ИБС [449]:

- семейный анамнез по ИБС (<65 лет женщина и <55 лет мужчина родственник);
- масса тела и перераспределение жира, оценка анамнеза, ИМТ (ожирение ≥ 30 кг/м²) и окружность талии (абдоминальное ожирение > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин);
- физическая активность – оценивается в настоящее время и в прошлом;
- дислипидемия (снижение ХЛВП и повышение ХЛНП);
- артериальная гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт.ст.);
- табакокурение – на текущий момент, в прошлом и интенсивность;
- альбуминурия и уровень креатинина сыворотки крови с рСКФ;
- возраст пациента на момент дебюта гипергликемии, наследственность по СД, сосудистые осложнения (транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения, перемежающаяся хромота, критическая ишемия нижних конечностей, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий), уровень глюкозы плазмы натощак, уровень HbA_{1c}.

- **Рекомендуется** регистрация ЭКГ в покое всем пациентам с СД 2 при подозрении на ИБС для уточнения наличия изменений в миокарде, нарушений ритма и проводимости [449].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: С целью диагностики ИБС у пациентов с СД 2 применяют методы исследования аналогичные для пациентов без СД с соответствующими показаниями и противопоказаниями [449]:

- *пробы с физической нагрузкой: тредмил-тест, велоэргометрия;*
 - *однофотонная эмиссионная компьютерная томография (перфузионная сцинтиграфия) миокарда с нагрузкой;*
 - *эхокардиография с нагрузкой, с добутамином;*
 - *МСКТ коронарных артерий;*
 - *коронарография.*
- **Рекомендуется** проведение эхокардиографии с физической или фармакологической нагрузкой или сцинтиграфию миокарда с функциональными пробами у пациентов с СД 2 и подозрением на ИБС с целью диагностики, как наиболее чувствительных и специфичных методов [450, 451].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Проба с физической нагрузкой на беговой дорожке (тредмиле) под контролем ЭКГ в 12-ти отведениях обладает меньшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с эхокардиографией с нагрузкой. Однако, в связи с простотой проведения и широкой доступностью может использоваться как начальный метод диагностики у пациентов с подозрением на ИБС.*

- **Не рекомендуется** проведение рутинного скрининга ИБС у пациентов с СД 2 без клинических проявлений ИБС [449, 451, 452].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Верификацию ИБС следует проводить пациентам с СД 2 и появлением симптомов и/или жалоб. В иных случаях (при отсутствии жалоб или атипичных жалобах) решение вопроса о целесообразности скрининга ИБС принимают с учетом оценки факторов сердечно-сосудистого риска [449].*

Лечение

- **Рекомендуется** проведение мероприятий по изменению образа жизни всем пациентам с ИБС и СД 2 для профилактики сердечно-сосудистых событий [453–456]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Мероприятия по изменению образа включают:

- отказ от курения;
 - уменьшение содержания жиров в питании <35%, насыщенных жиров <10% и мононенасыщенных жиров >10% от общей калорийности;
 - умеренная физическая нагрузка ≥ 150 мин/неделю;
 - аэробные упражнения и тренировки на сопротивление, возможны их комбинации.
- **Рекомендуется** достижение и поддержание целевых уровней АД с учетом индивидуальных особенностей у пациентов с ИБС и СД 2 для снижения риска сердечно-сосудистых событий [60–63, 434].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Рекомендуемые целевые уровни АД у пациентов с ИБС и СД 2 представлены в табл. 9.

- **Рекомендуется** назначение ИАПФ и БРА пациентам с ИБС и СД 2 с систолической дисфункцией левого желудочка при отсутствии противопоказаний для снижения риска сердечно-сосудистых событий и осложнений [451].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** назначение бета-адреноблокаторов у пациентов с СД 2 и перенесенным ИМ с систолической дисфункцией левого желудочка с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий и осложнений [451, 457, 458].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** назначение бета-адреноблокаторов у пациентов с СД 2 и стабильной стенокардией с целью уменьшения функционального класса ИБС [451, 457, 458].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: У пациентов с СД 2 следует отдавать предпочтение метаболически нейтральным и высокоселективным бета-адреноблокаторам [449].

- **Рекомендуется** достижение целевых показателей ХЛНП всем пациентам с ИБС и СД 2 с учетом индивидуальных особенностей пациента для снижения риска сердечно-сосудистых событий и осложнений [53–56, 459].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Рекомендуемые целевые уровни ХЛНП у пациентов с ИБС и СД 2 представлены в табл. 8.

- **Рекомендуется** терапия ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (АТХ-классификация С10АА) (статины) всем пациентам с СД 2 с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, а также пациентам с СД 2 с умеренным риском, не достигшим целевого показателя ХЛНП, вне зависимости от наличия ИБС и другой сердечно-сосудистой патологии, для снижения риска сердечно-сосудистых событий [53–56, 459].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Рекомендации по липидснижающей терапии у лиц с СД представлена в табл. 29. Лечение следует проводить с учетом индивидуальных особенностей пациента и наличия противопоказаний [56, 459].

Таблица 29. Рекомендации по липидснижающей терапии пациентов с сахарным диабетом

| Возраст | Факторы риска ¹ | Терапия ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы ² |
|---------|--|--|
| <40 лет | Нет | не проводится |
| | При наличии факторов риска | назначение средних или высоких доз |
| | При наличии АССЗ | назначение высоких доз |
| ≥40 лет | Нет | назначение средних доз |
| | При наличии факторов риска | назначение средних или высоких доз |
| | При наличии АССЗ | назначение высоких доз |
| | При наличии АССЗ и ХЛНП ≥ 1,4 ммоль/л на фоне терапии максимально переносимой дозы ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы | Назначение максимально переносимых доз ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы с эзетимибом (АТХ-классификация С10АХ другие гиполипидемические препараты), при недостижении целевых значений ХЛНП комбинация с ингибиторами РССК-9 (АТХ-классификация С10АХ другие гиполипидемические препараты) |

PCSK-9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9

¹К факторам риска относятся: артериальная гипертензия, курение, хроническая болезнь почек, альбуминурия, семейный анамнез по ранним АССЗ, уровень ХЛНП $\geq 2,5$ ммоль/л,

²Терапию ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы проводят параллельно с мероприятиями по изменению образа жизни.

- **Рекомендуется** назначение селективного ингибитора абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимиба всем пациентам с СД 2 высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточным снижением ХЛНП на фоне приема максимально переносимых доз ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы для достижения целевого уровня ХЛНП и снижения риска сердечно-сосудистых событий [460].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** назначение ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9) – эволокумаба** и алирокумаба** всем пациентам с СД 2 высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточным снижением ХЛНП на фоне приема максимально переносимых доз ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы и эзетимиба для достижения целевого уровня ХЛНП и снижения риска сердечно-сосудистых событий [461–463].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** рассмотреть назначение фибратов (АТХ-классификация С10АВ) пациентам с СД 2 с сохраняющейся гипертриглицеридемией ($>2,3$ ммоль/л), несмотря на достижение целевого уровня ХЛНП на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), для снижения риска сердечно-сосудистых событий [462, 464].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** назначение ацетилсалициловой кислоты** в дозе 75-150 мг всем пациентам с СД 2 и ИБС с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий [465, 466].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Терапия ацетилсалициловой кислотой**, как правило, не показана пациентам с СД без сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия ацетилсалициловой*

кислотой** у пациентов с СД ассоциирована со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но достоверным повышением частоты серьезных геморрагических событий [467, 468].

- **Рекомендуется** назначение второго антитромботического препарата (ингибитора P2Y₁₂ (АТХ-классификация В01АС антиагреганты, кроме гепарина) или ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) в добавление к ацетилсалициловой кислоте** у пациентов с СД 2 с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечения с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий [469, 470].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: В исследовании THEMIS, включившем 19220 пациентов с СД 2 старше 50 лет без перенесенного ИМ и инсульта, тикагрелор** в дозе 60 мг 2 раза в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой** статистически значимо снижал относительный риск развития событий комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ или инсульт, на 10% по сравнению с применением монотерапии ацетилсалициловой кислотой**. Наибольшее снижение отмечалось в группе пациентов с выполненным ранее чрезкожным коронарным вмешательством. В исследовании COMPASS [470], включившем 27395 пациентов с установленными АССЗ (ИБС, перенесенный ИМ, заболевания периферических артерий), средний возраст пациентов составил 68 лет, 38% пациентов страдали СД. Согласно данным исследования комбинация ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловой кислоты** 100 мг в сутки по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой** 100 мг в сутки достоверно снижала частоту развития сердечно-сосудистых событий (инсульта на 42%, сердечно-сосудистой смерти на 22%). При принятии решения о назначении такой терапии необходимо оценивать риск кровотечений.

- **Рекомендуется** проведение реваскуляризации миокарда у пациентов с СД 2 с острыми формами ИБС или с сохраняющейся ишемией миокарда на фоне оптимальной медикаментозной терапии с целью устранения миокардиальной ишемии [471, 472].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Необходимость проведения ревакуляризации миокарда должна быть определена индивидуально в каждом конкретном клиническом случае, учитывающем тяжесть поражения коронарного русла, общее состояние пациента, наличие сопутствующих осложнений СД [473, 474].*

Стратегия диспансерного наблюдения и реабилитации у пациентов с ИБС и СД 2 после ревакуляризации миокарда аналогична проводимой у пациентов без СД и представлена в соответствующих клинических рекомендациях [449].

Сахароснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом

Наличие у пациента с СД 2 ОКС не является показанием к переводу на инсулинотерапию при целевом диапазоне гликемии. Многие пациенты могут продолжать проводимую ранее сахароснижающую терапию [475]. Показания к назначению инсулина в целом такие же, как у пациентов без ОКС. Пациенты с СД и ОКС, могут находиться на предшествующей сахароснижающей терапии, включая современные препараты (иНГЛТ-2, арГПП-1, иДПП-4 (за исключением саксаглиптина**)), при условии, если она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии. В случае проведения процедур с применением рентгенконтрастных препаратов (АТХ-классификация V08 контрастные средства) пациентам, получающим иНГЛТ-2, препараты следует временно отменить. Следует избегать применения глибенкламида**, учитывая высокий риск развития гипогликемии и нарушения механизма ишемического прекондиционирования [150–152, 475, 476]. Метформин** противопоказан пациентам с СД и ОКС из-за риска развития лактатацидоза при развитии тканевой гипоксии и неизученного влияния на ранние и отдаленные клинические исходы ОКС [477]. ТЗД у пациентов с СД 2 при развитии ОКС могут способствовать развитию ХСН, что служит основанием для их отмены [478, 479].

7.6.3 Особенности хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющийся жалобами: одышкой, слабостью, сердцебиением и повышенной утомляемостью и, при прогрессировании, задержкой жидкости в организме (отёчным синдромом).

Наиболее частая причина ХСН у пациентов с СД 2 является ИБС. Комплекс патофизиологических изменений (дисфункция автономной нервной системы, глюкозотоксичность, оксидативный стресс) могут привести к значительному снижению коронарного резерва и развитию ХСН в условиях отсутствия ИБС.

Диагностика

Принципы диагностики и постановки диагноза идентичны у пациентов с и без СД. Алгоритм диагностики ХСН представлен в соответствующих клинических рекомендациях [480, 481].

- **Рекомендуется** исследование уровня натрийуретических пептидов (натрийуретический пептид В-типа и N-терминальный фрагмент натрийуретического пропептида В мозгового (NT-proBNP) в крови) у пациентов с СД 2 при подозрении на наличие ХСН с целью ее диагностики [451].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Исследование уровня натрийуретических пептидов у пациентов с СД 2 во многих случаях позволит определить генез одышки, особенно у пациентов с нефропатией.*

- **Рекомендуется** проведение ЭХО-КГ пациентам с СД 2 (как в общей популяции) при подозрении на ХСН для ее диагностики [451, 480, 481].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *ЭХО-КГ является наиболее широкодоступным методом диагностики у пациентов с подозрением на ХСН. Данное исследование позволяет оценить структуры и функции миокарда в целях уточнения диагноза ХСН (с сохраненной, средней или сниженной фракцией выброса) и определить тактику лечения. Проведение ЭХО-КГ может быть использовано в качестве начального теста, когда не доступно исследование натрийуретических пептидов.*

Лечение

Принципы лечения ХСН у пациентов с СД аналогичны таковым у лиц без СД и представлены в соответствующих клинических рекомендациях [480, 481].

Вмешательства, которые применяются при лечении пациентов с ХСН для снижения заболеваемости и смертности, имеют такой же эффект при наличии или отсутствии СД.

Профилактика, диспансерное наблюдение и реабилитация

Стратегия профилактики, диспансерного наблюдения и реабилитации пациентов с СД 2 и ХСН предполагает устранение факторов риска ее прогрессирования (контроль АД, отказ от курения, соблюдение питьевого режима и контроль массы тела, ограничение потребления соли, поддержание целевого уровня липидов, динамические физические нагрузки) и представлена в соответствующих клинических рекомендациях [480, 481].

Особенности сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 и ХСН

- **Рекомендуется** терапия иНГЛТ-2 пациентам с СД 2 с целью снижения риска госпитализации по поводу ХСН [150–152, 163, 167].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: В исследованиях *EMPAREG OUTCOME*, *CANVAS*, *DECLARE-TIMI58* применение иНГЛТ-2 продемонстрировано снижение госпитализации по поводу ХСН у пациентов с СД 2. В исследовании *EMPAREG OUTCOME* применение эмпаглифлозина** позволило снизить общий уровень смертности на 32% и госпитализацию по причине сердечной недостаточности на 35%. В исследовании *DECLARE* применение дапаглифлозина** привело к снижению комбинированной точки (снижение сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН). У пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ $\leq 40\%$ и СД 2 применение дапаглифлозина** и эмпаглифлозина** (по сравнению с плацебо) в дополнение к стандартной терапии сопровождалось значимым снижением риска прогрессирования сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти в сравнении с плацебо, а также улучшением симптоматики сердечной недостаточности [151, 152, 482–485].

- **Рекомендуется** терапия метформином** у пациентов с СД 2 и ХСН (в том числе со сниженной фракцией выброса левого желудочка) для снижения прогрессирования ХСН [486].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Метформин** применяется в течение многих лет у пациентов с СД 2, хорошо изучена его безопасность при лечении пациентов с СД, в том числе с ХСН, однако он противопоказан пациентам с тяжелой почечной или печёночной

недостаточностью, а также при декомпенсации ХСН из-за риска развития лактатацидоза.

Для лекарственных средств, относящихся к другим классам сахароснижающих препаратов, однозначных преимуществ при использовании у лиц с ХСН не показано. В исследованиях терапия арГПП-1 у пациентов с СД 2 и АССЗ не приводила к увеличению или уменьшению частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, в тоже время снижала риск сердечно-сосудистых событий [161, 162, 487, 488]. Препараты сульфонилмочевины (кроме глибенкламида**) и инсулина с осторожностью могут быть использованы у пациентов с СД 2 и ХСН (в добавление к другим сахароснижающим препаратам, доказавшим снижение риска сердечно-сосудистых событий или при наличии противопоказаний к их применению) для достижения целевого уровня гликемического контроля [489]. Клинические рандомизированные исследования с препаратами сульфонилмочевины при ХСН не проводились. В некоторых ретроспективных исследованиях препараты сульфонилмочевины у пациентов с СД 2 и ХСН не оказывали влияния на сердечно-сосудистую смертность [490]. В то же время в других исследованиях при сравнении с монотерапией метформином** монотерапия препаратами сульфонилмочевины приводила к увеличению сердечно-сосудистой смертности [154, 491].

- **Не рекомендуется** терапия саксаглиптином** у пациентов с СД 2 и ХСН, поскольку может способствовать увеличению частоты госпитализации по поводу ХСН [492].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Исследование *SAVOR-TIMI 53* продемонстрировало увеличение госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН у пациентов с СД 2 и ХСН, получающих терапию саксаглиптином**. Другие лекарственные препараты из группы иДПП-4 у пациентов с СД 2 и ХСН в крупных рандомизированных исследованиях (*EXAMINE, TECOS, CARMELINA*) не увеличивали риск декомпенсации ХСН и частоту госпитализаций в связи с ХСН [493–495].

- **Не рекомендуется** применение ТЗД у пациентов с СД 2 и ХСН ввиду возможного увеличения риска прогрессирования ХСН [478, 479].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: ТЗД приводят к задержке натрия и воды, увеличивая риск прогрессирования ХСН, в связи с чем их назначение не рекомендуется у пациентов с ХСН.

7.6.4 Особенности заболеваний артерий нижних конечностей при сахарном диабете 2 типа

Заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК) у пациентов с СД рассматривается в рамках АССЗ. В настоящее время выявлены многочисленные факторы риска ЗАНК: генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза, возраст старше 45 лет, курения, АГ, ожирение, неудовлетворительный контроль и большая длительность СД, дислипидемия, ХБП, гипергомоцистенемия [385]. Распространенность ЗАНК у пациентов с СД варьирует в пределах 10 – 40%, а при наличии хронических трофических язв нижних конечностей достигает 50%. Прогрессирование ЗАНК может привести к развитию критической ишемии [385, 496]. Для длительно текущего СД 2, особенно осложненным ДН, характерно развитие атеросклероз Менкеберга – диффузный кальциноз средней оболочки артерии [497]. Единой классификация ЗАНК при СД в настоящее время нет. Использование раннее предлагаемых классификаций Фонтейна-Покровского и Рутерфорда нецелесообразно, так как они не отражают степень тяжести хронической артериальной недостаточности при СД [3].

Диагностика

- **Рекомендуется** проводить сбор жалоб и анамнеза, пальпаторную оценку пульсации артерий стопы и голени ежегодно всем пациентам с СД 2 для первичной диагностики ЗАНК [34, 35, 498].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Пальпаторная оценка пульсации артерий нижних конечностей может быть затруднена или невозможна у пациентов с выраженными периферическими отеками или значимой деформацией стопы и голени [499].

Симптомы перемежающейся хромоты (боль, дискомфорт в мышцах нижних конечностей (чаще в икроножных мышцах, реже в ягодичной области, бедре и стопе), возникающее при физической нагрузке; наличие боли или дискомфорт в нижних конечностях в покое, усиливающиеся в положении лежа) могут отсутствовать у лиц с сопутствующей нейропатией. В этом случае, необходимо сделать акцент на осмотре конечностей с оценкой цвета кожи и состояния волосяного покрова [500].

- **Рекомендуется** использовать расчет лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) пациентам с СД 2 с клиническими проявлениями ЗАНК для скрининга заболевания [501, 502].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *ЛПИ в норме превышает 0,9. ЛПИ >1,3 свидетельствует о ригидности артериальной стенки и требует подтверждения нарушения проводимости другими методами диагностики.*

Лечение

- **Рекомендуется** отказ от курения всем курящим пациентам с СД 2 с ЗАНК с целью профилактики прогрессирования ЗАНК [503, 504].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** достижение и поддержание целевых показателей гликемии пациентам с СД 2 с ЗАНК с целью профилактики прогрессирования ЗАНК [3, 41, 505, 506].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** достижение и поддержание целевых показателей ХЛНП пациентам СД 2 с ЗАНК для профилактики прогрессирования ЗАНК [451].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** постоянный прием антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота** 75 - 100 мг в день) пациентам СД 2 с ЗАНК для профилактики прогрессирования осложнения [451].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** поддержание целевого уровня АД пациентам с СД 2 и ЗАНК для профилактики прогрессирования осложнения [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** гипокалорийное питание и, по возможности, интенсификация физических нагрузок пациентам с СД 2 и ЗАНК и избыточной массой тела для снижения массы тела [3, 507, 508].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Реабилитация

Реабилитация пациентов включает в себя поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного и липидного обмена, АД, обучение правилам ухода за ногами, при необходимости профессиональный подиатрический уход [509].

Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактические мероприятия при ЗАНК должны быть направлены на поддержание кровотока пораженной конечности, предотвращения формирования трофических язв и потери конечности [3, 507].

7.6.5 Особенности критической ишемии нижних конечностей при сахарном диабете 2 типа

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) - состояние, при котором имеет место выраженное снижение кровотока по магистральным артериям нижних конечностей, приводящее к гипоксии мягких тканей и угрожающее их жизнеспособности.

Классификация

Единой классификация КИНК при СД в настоящее время нет. Использование ранее предлагаемых классификации Фонтейна-Покровского и Рутерфорда нецелесообразно, так как они не отражают степень тяжести хронической артериальной недостаточности при СД [3]. Существует стратификация риска потери конечности по системе WIFI (Wound, Ischemia, foot Infection), основанная на оценке глубины раны, состояния периферического кровоснабжения и тяжести инфекционного процесса (Приложение А3) [510].

Диагностика

Диагноз КИНК ставится на основании:

- постоянная ишемическая боль в покое, требующая регулярного обезболивания в течение более чем двух недель;
 - наличие язвы или гангрены пальцев или стопы на фоне систолического давления в тиббиальных артериях ≤ 50 мм.рт.ст. или пальцевого давления ≤ 30 мм.рт.ст. [503, 507].
- **Рекомендуется** проведение ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей, определения парциального давления кислорода в мягких

тканях (оксиметрии), а при принятии решения об оперативном лечении – ангиографии артерий нижней конечности или магнитно-резонансной ангиографии, пациентам с СД 2 и клинической картиной КИНК для верификация уровня поражения [507, 511].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: В связи с необходимостью применения йодсодержащего контрастного вещества (АТХ-классификация V08A рентгеноконтрастные средства, содержащие йод) процедура должна проводиться с осторожностью в связи с риском развития контраст- индуцированной нефропатии и (редко) тяжелых аллергических реакций. Необходимо проводить профилактику контрастиндуцированной нефропатии в всех пациентов с СД 2 (оценка СКФ, отмена петлевых диуретиков (АТХ-классификация C03CA), иАПФ, БРА, иНГЛТ-2 и метформина**, назначение регидратационной терапии в раннем периоперационном периоде).

Лечение

- **Рекомендуется** срочная госпитализация в отделение сосудистой хирургии многопрофильного стационара пациентов с СД 2 и КИНК для проведения реваксуляризации конечности [503, 507, 512, 513].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: Решение вопроса о методе реваксуляризации может быть принято врачом-сердечно-сосудистым хирургом совместно с врачом по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению и врачом-эндокринологом. Для пациентов с СД 2 и претерминальной стадией ХБП необходимо наличие отделения гемодиализа при выборе лечебного учреждения.

Реабилитация

- **Рекомендуется** активное динамическое наблюдение врача-эндокринолога и врача-сердечно-сосудистого хирурга с контролем ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей 1 раз в 3 месяца, постоянное применение двухкомпонентной дезагрегантной терапии (клопидогрел** + ацетилсалициловая кислота**) в течение не менее 6 месяцев пациентам с СД 2 после проведения реваксуляризирующего вмешательства для профилактики рестеноза артериального русла [514, 515].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** назначение трехкомпонентной терапии с применением непрямых антикоагулянтов (АТХ-классификация В01АА Антагонисты витамина К) пациентам с СД 2 и высоким риском рестеноза/ретромбоза в раннем послеоперационном периоде после проведения реваскуляризирующего вмешательства для профилактики рестеноза и раннего ретромбоза артериального русла [31, 516–518].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Проведение антикоагулянтной и двойной дезагрегантной терапии у пациентов с СД требует оценки состояния глазного дна и своевременного проведения ЛКС [385].*

Профилактика и диспансерное наблюдение

Основой профилактики развития КИНК являются достижение и поддержание индивидуальных значений гликемии и контроль сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, достижение и поддержание индивидуальных значений АД и ХЛНП), регулярные физические нагрузки. Пациенты, перенесшие реваскуляризацию артерий нижних конечностей по поводу КИНК, нуждаются в динамическом наблюдении врача-эндокринолога, хирурга по месту жительства. с проведением ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей через 3 и 6 месяцев после оперативного лечения, далее 2 раза в год.

7.7 Синдром диабетической стопы

Определение, группы риска, классификация

Синдром диабетической стопы (СДС) определяется как инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей

СДС – мультидисциплинарная проблема, решением которой занимаются врачи различных специальностей (эндокринологи, хирурги, ангиохимики, ортопеды-травматологи). Пациенты, как правило, госпитализируются в отделения гнойной и/или сосудистой хирургии, а в их лечении должны принимать участие все перечисленные выше специалисты.

В группу риска развития СДС могут быть включены следующие лица [423, 519, 520]:

- пациенты с нарушением периферической чувствительности любого генеза;
- пациенты с окклюзирующими заболеваниями периферических артерий;
- пациенты с деформациями стоп любого генеза;
- слепые и слабовидящие;
- одинокие пациенты и лица старческого возраста;
- злоупотребляющие алкоголем и курильщики.

Формированием групп риска и организацией динамического наблюдения за пациентами занимается эндокринолог и/или специалист кабинета диабетической стопы [3].

Классификации синдрома диабетической стопы

В настоящее время используется ряд классификаций СДС, в основу которых положены представления об основных патогенетических механизмах формирования этого осложнения диабета. Учитывается тяжесть поражения периферической нервной системы, периферического артериального русла, размеры раневого дефекта и выраженность инфекционного процесса.

В зависимости от вовлеченности основных патогенетических звеньев выделяют следующие клинические формы СДС [3, 521]:

- Нейропатическая форма
 - трофическая язва стопы
 - диабетическая нейроостеоартропатия (ДОАП)
- Ишемическая форма
- Нейроишемическая форма

Классификация WIFi (Wound, Ischemia, Foot infection), предложенная в 2015 г. и представленная в Приложении А3, учитывает размеры раны, состояние периферического кровоснабжения и выраженность инфекционного процесса, что позволяет наиболее полно оценить тяжесть поражения и построить терапевтический прогноз [522].

Международные эксперты предлагают отказаться от классификации СДС по клиническим формам и пользоваться только классификацией WIFi как наиболее информативной для адекватной оценки тяжести поражения и разработки тактики лечения [521].

Диагностика

- **Рекомендуется** при сборе анамнеза обратить внимание на длительность течения сахарного диабета, наличие других поздних осложнений этого заболевания (нефропатии и заболевания периферических и коронарных артерий) у пациентов с

СДС для выбора средств и методов лечения СДС, включая антибактериальную и антитромботическую терапию [520].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: У всех пациентов с СДС необходимо выявлять возможные нарушения периферической иннервации (см. раздел 7.4 Диабетическая нейропатия). Пациенты с СДС и признаками периферической артериальной окклюзии рассматриваются как пациенты с критической ишемией нижних конечностей, которая создает угрозу потери конечности (см. раздел 7.6.5 Особенности критической ишемии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа). Необходима комплексная оценка и сопоставление результатов различных методов обследования с дальнейшим обсуждением полученных результатов совместно со специалистом по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечению / сосудистым хирургом (имеющими достаточный опыт в выполнении реваскуляризации у данной категории пациентов с хорошими результатами) в рамках мультидисциплинарной группы специалистов по лечению пациента с СДС [523].

- **Рекомендуется:** оценка клинических проявлений (воспалительная реакция) и лабораторных данных у пациентов с СДС для диагностики раневой инфекции [524–527].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Местными признаками раневой инфекции являются гнойный экссудат, гиперемия, гипертермия, отек (уплотнение тканей) и боли в ране (или болезненность при пальпации). Диагноз раневой инфекции устанавливается при наличии 2 и более из указанных признаков при отсутствии других возможных причин воспалительной реакции (травма, подагра, диабетическая остеоартропатия, и др.). К системным признакам инфекции относят лихорадку, лейкоцитоз, а также угнетение функций ЦНС (заторможенность), нарастание почечной недостаточности, декомпенсацию углеводного обмена, кетоацидоз. Однако, ввиду частой гипореактивности иммунной системы при СД (особенно у пожилых пациентов), лихорадка и лейкоцитоз могут отсутствовать даже при тяжелой раневой инфекции.

Выделяют степени тяжести раневой инфекции при СДС:

1. **Неинфицированная язва/рана**
2. **Легкая инфекция.** Инфекционный процесс, вовлекающий лишь кожу и подкожную клетчатку. Присутствуют вышеописанные признаки раневой инфекции* без признаков вовлечения глубже лежащих структур и системного воспалительного ответа. Радиус зоны эритемы – менее 2 см.
3. **Инфекция средней тяжести.** Обширное воспаление кожи и подкожной клетчатки (те же признаки инфекции + радиус зоны эритемы – более 2 см) **ИЛИ** вовлечение лежащих глубже структур (абсцесс, остеомиелит, гнойный артрит, фасциит)
4. **Тяжелая инфекция.** Синдром системной воспалительной реакции (SIRS), соответствующий современному пониманию сепсиса. Для его констатации необходимо наличие двух и более из нижеперечисленных признаков:
 - Температура тела более 38 или менее 36 градусов
 - ЧСС > 90 уд/мин
 - Одышка (ЧДД > 20 в мин)
 - РаСО₂ (парциальное давление СО₂ в артериальной крови) < 32 мм рт.ст.
 - Уровень лейкоцитов более 12 или менее 4 тыс. в мкл
 - Сдвиг лейкоцитарной формулы влево (10% и более незрелых (палочкоядерных) форм лейкоцитов)
- **Рекомендуется** проводить бактериологическое исследование (по номенклатуре медицинских услуг А26.01.004 Микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого диабетических язв на анаэробные микроорганизмы и А26.01.001 Микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы) всем пациентам с трофическими язвами при СДС для назначения адекватной антибактериальной терапии [528–531].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Для анализа необходимо брать образцы тканей из разных участков, так как микрофлора может различаться в разных областях дефекта. У пациентов с нейро-ишемической и ишемической формой СДС необходимо выявлять не только аэробные, но и анаэробные микроорганизмы и определять их чувствительность к современным антибактериальным препаратам. Клинически значимым считается

содержание бактериальных тел выше 1×10^6 на грамм ткани или обнаружение β -гемолитического стрептококка [532–535].

- **Рекомендуется** проводить рентгенографию пораженной конечности в нескольких проекциях у пациентов с СДС для планирования лечения и оценки его эффективности [536–540].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Основным методом оценки состояния костей и суставов остается рентгенография, позволяющая с высокой достоверностью определять очаги остеолита (остеомиелит) [536–540].*

- **Рекомендуется** проводить МРТ пациентам с СДС для уточнения локализации и размеров остеомиелитического очага при планировании объема оперативного вмешательства [418, 541, 542].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Лечение

Коррекция нарушений углеводного и липидного обмена у пациента с СДС должна проводиться параллельно с лечением раневого дефекта. Для пациентов с СДС и выявленной дислипидемией и гипертензией обязательным является назначение терапии статинами и нормализация артериального давления [3].

- **Рекомендуется** обеспечение максимальной разгрузки пораженной области всем пациентам с трофическими язвами при СДС для заживления раневого дефекта [422, 543, 544].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Возможными методами разгрузки являются индивидуальная разгрузочная повязка (ИРП), разгрузочный полубашмак, кресло-каталка и костыли.*

- **Рекомендуется** использование индивидуальной разгрузочной повязки (в зарубежной литературе Total Contact Cast) у пациентов с СДС для разгрузки пораженной зоны стопы [545, 546].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: В качестве альтернативы ИРП можно использовать тугор. Использование ИРП противопоказано при свищевой форме остеомиелита, критической ишемии конечности, гангрене; неэффективно при поражениях пяточной кости и голеностопного сустава. В этих случаях рекомендовано ортезирование.

- **Рекомендуется** проведение разгрузки пораженной конечности весь период лечения пациентов с СДС для заживления раневого дефекта [545, 547].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** проведение первичной хирургической обработки раны всем пациентам с СДС для подготовки раневого ложа к заживлению [548, 549].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Хирургическая обработка направлена на удаление всех некротизированных и нежизнеспособных тканей и подготовку раневого ложа к заживлению. Возможно использование хирургического, механического, ультразвукового методов или их комбинации [550]. Метод обработки выбирается индивидуально, исходя из состояния раны, общего состояния пациента, возможностей клиники. После проведения обработки рана должна быть закрыта стерильной асептической повязкой. В процессе лечения может возникнуть необходимость в повторном проведении обработки раневого дефекта.

- **Рекомендуется** выбирать средство закрытия раны (повязку) у пациентов с СДС с учетом состояния локальной гемодинамики и фазы раневого процесса, для заживления раневого дефекта [551, 552].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Выбранная повязка должна поддерживать влажную среду в ране, контролировать уровень экссудата и препятствовать мацерации краев. Она должна быть хорошо зафиксирована на ране, чтобы не травмировать ее за счет своей подвижности.

Важнейшим аспектом лечения трофических язв у пациентов с СДС служит **контроль раневой инфекции.**

- **Рекомендуется** проводить полное удаление некротизированных и нежизнеспособных тканей хирургическим методом пациентам с СДС для предотвращения генерализации раневой инфекции [548, 553].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Могут быть использованы как классический метод хирургической обработки, так и современные технологии (гидрохирургическое оборудование, ультразвуковая кавитация). При наличии критической ишемии конечности проведение хирургической обработки раны опасно, так как может привести к расширению зоны некроза.*

- **Рекомендуется** проведение системной антибактериальной терапии с учетом характера и чувствительности микрофлоры при активном инфекционном процессе (фебрильная лихорадка, лейкоцитоз, гнойный раневой экссудат, гиперемия и гипертермия мягких тканей пораженной области) пациентам с СДС для предупреждения развития сепсиса [554].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *Важным условием при выборе антибактериального препарата системного действия является предварительная оценка азотовыделительной функции почек, поскольку может потребоваться редукция дозы антибактериального препарата системного действия. Пациентам даже с начальными проявлениями диабетической нефропатии **абсолютно противопоказаны препараты из группы аминогликозидов (гентамицин**, тобрамицин**, амикацин**, нетилмицин и др.), амфотерицин В** и некоторые цефалоспорины первого поколения** [3].*

- **Рекомендуется** проведение реваскуляризации при выявлении стенотических и окклюзионных поражений артерий нижней конечности, создающих препятствие для прямого магистрального кровотока к раневой зоне на стопе у пациентов с СДС с критической ишемией для восстановления кровотока [555–558].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Возможность и тактика проведения реваскуляризации (рентгеноэндоваскулярная реваскуляризация, хирургическая реваскуляризация, гибридное вмешательство) определяется на основании сопоставления рисков*

вмешательства и его возможной пользы, а также прогноза сохранения опорной функции конечности при заживлении ран на стопе. При этом также обязательно должно быть учтено желание пациента. При наличии гнойно-некротического очага его первичная хирургическая санация должна быть выполнена до реваскуляризирующего вмешательства [523].

- **Рекомендуется** провести профилактику контрастиндуцированной нефропатии при планировании реваскуляризации у пациентов с СДС для снижения риска ее развития [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: С этой целью необходимо отменить диуретики (по возможности), иАПФ/БРА, иНГЛТ-2, потенциально нефротоксичные препараты за 48 ч до и после процедуры. Накануне операции и после ее проведения – введение 500-1000 мл физиологического раствора в/в капельно под контролем диуреза.

- **Рекомендуется** назначение антикоагулянтной и антитромботической терапии пациентам с СДС после проведения реваскуляризации нижней конечности для профилактики рестеноза [559].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** проведение коррекции сахароснижающей терапии при наличии показаний (превышение индивидуальных целевых показателей углеводного обмена, выявление снижения СКФ) параллельно с лечением трофической язвы стопы у пациентов с СДС для улучшения метаболического контроля и терапевтического прогноза [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить коррекцию возможной дислипидемии у пациентов с для улучшения метаболического контроля и терапевтического прогноза [560].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Дополнительные (адьювантные) методы лечения ран при СДС.

При отсутствии заживления на фоне стандартной терапии можно использовать **адьювантные методы** (препараты факторы роста (АТХ-классификация D03AX Другие

препараты, способствующие нормальному рубцеванию), локальное отрицательное давление).

- **Рекомендуется** введение препарата фактора роста эпидермального** в ткани раны пациентам с СДС с сохраненным или адекватно восстановленным артериальным кровотоком с глубокими дефектами после проведения хирургической обработки и купирования активного инфекционного процесса для ускорения заживления и профилактики рецидивов [561, 562].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** использование отрицательного давления (NPWT) у пациентов с нейропатической и нейроишемической (после восстановления кровотока) формой СДС для ускорения заживления [563, 564].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Абсолютно противопоказано использование NPWT у пациентов с выраженной ишемией конечности ($T_{\text{срO}_2} < 30$ мм рт. ст.), остеомиелитом, флегмоной и гангреной стопы [563, 565].*

Профилактика

Необходимым условием профилактики рецидивов трофических язв и возможной ампутации конечности у пациентов с СДС является обеспечение преемственности и мультидисциплинарного подхода в организации длительного наблюдения за данной категорией пациентов.

- **Рекомендуется** индивидуальное обучение пациентов с СДС с уже имеющимися раневыми дефектами и/или высоким риском их развития, а также (при необходимости) их родных и близких, правилам ухода за ногами для формирования правильного поведения пациента по ежедневному уходу за ногами и повышения приверженности к назначаемой врачом терапии [566].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Целью обучения является формирование правильного поведения пациента по ежедневному уходу за ногами и повышение приверженности к назначаемой врачом терапии. Особое внимание необходимо уделять лицам старшей возрастной группы, особенно с нарушением зрения. Как правило, они не могут самостоятельно ухаживать за ногами и требуют посторонней*

квалифицированной помощи. Пациенты любого возраста с трофическими язвами нижних конечностей не подлежат обучению в группе. Занятия с ними проводятся только индивидуально.

- **Рекомендуется** постоянное ношение профилактической обуви для пациентов с СД 2 пациентам группы высокого риска развития трофических язв стоп (значимая артериальная недостаточность, тяжелая нейропатия, язвы стоп в анамнезе, грубый гиперкератоз), а лицам, перенесшим ампутацию в пределах стопы или имеющим деформацию стопы и голеностопного сустава вследствие ДОАП сложной ортопедической обуви для предотвращения травматизации стопы, новых переломов и образования язвенных дефектов [567].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

***Комментарии:** К группе высокого риска развития трофических язв стоп относятся лица со значимой артериальной недостаточностью, тяжелой нейропатией, язвами стоп в анамнезе, грубым гиперкератозом. Адекватность изготовленной ортопедической обуви должна регулярно оцениваться лечащим врачом (эндокринологом, хирургом, специалистом кабинета диабетической стопы) и меняться не реже 1 раза в год. Частоту рецидивов уменьшает и ежедневный осмотр стоп пациентом (или его родственником), соблюдение правил ухода за ногами. Важную роль играют процедуры профессионального подиатрического ухода, которые должны осуществляться специально обученной медицинской сестрой в условиях кабинета диабетической стопы [568].*

7.8 Особенности лечения сахарного диабета 2 типа при беременности

Беременность, развившаяся на фоне СД, сопровождается риском для здоровья матери и плода. Планирование беременности и поддержание физиологических значений уровня глюкозы у беременных с СД позволяет снизить частоту осложнений и течения и исходов беременности [569, 570].

Подробные данные по ведению беременности и родоразрешению представлены в соответствующих клинических рекомендациях профильной профессиональной ассоциации.

- **Рекомендуется** планирование беременности у пациенток с СД 2 для профилактики развития пороков плода и неблагоприятных исходов беременности как для матери, так и для плода [569, 571, 572].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Эффективный метод контрацепции следует применять до тех пор, пока не будет проведено надлежащее обследование и подготовка к беременности. При планировании беременности необходимо определение уровня HbA_{1c}, креатинина сыворотки крови, соотношение альбумин/креатинин мочи, уровня тиреотропного гормона, назначение фолиевой кислоты** в дозе не менее 400 мкг, препаратов йодида калия** 150 мкг.*

- **Рекомендуется** достижение компенсации углеводного обмена за 3-4 месяца до зачатия пациенткам с СД 2, планирующим беременность, для снижения риска развития пороков у плода и профилактики неблагоприятных исходов беременности [573, 574].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Цели лечения в этот период соответствуют: HbA_{1c} < 6,5%, уровень глюкозы плазмы натощак/перед едой < 6,1 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы через 2 ч после еды < 7,8 ммоль/л. Необходимо информирование пациенток с СД 2 и членов ее семьи о возможных рисках для матери и плода при отсутствии удовлетворительной компенсации углеводного обмена на момент зачатия и во время беременности.*

- **Рекомендуется** перевод на инсулинотерапию пациенток с СД 2, планирующих беременность, для поддержания стабильной компенсации углеводного обмена [575, 576].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *При планировании беременности необходимо перевести пациентку с СД 2 на инсулинотерапию, в связи с отсутствием проницаемости плаценты для препаратов инсулина [577–580]. В случае наступления беременности на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами, необходимо прием препаратов отменить и инициировать инсулинотерапию.*

- **Рекомендуется** отменить прием иАПФ пациенткам с СД 2, планирующим беременность, для предупреждения тератогенного влияния данных препаратов [581].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** отменить прием ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы пациенткам с СД 2, планирующим беременность, для предупреждения тератогенного влияния данных препаратов [582].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** консультация врача-офтальмолога с биомикроскопией глазного дна под мидриазом пациенткам с СД 2, планирующим беременность, для оценки наличия и выраженности ДР [583].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** оценка стадии ХБП, консультация врача-нефролога пациенткам с СД 2, планирующим беременность, для оценки наличия и выраженности патологии почек [584–587].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** ежедневный самоконтроль гликемии во время беременности не менее 7 раз в сутки (перед и через 1 ч или 2 ч после приемов пищи, на ночь), при плохом самочувствии, при необходимости (риск гипогликемии, титрация дозы базального инсулина) – в 3 и 6 ч пациенткам с СД 2 для оценки степени достижения целевых показателей гликемического контроля и своевременной коррекции терапии в целях снижения риска преэклампсии, неблагоприятных исходов беременности и родоразрешения [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** применение НМГ у пациенток с СД 2 на интенсифицированной инсулинотерапии во время беременности в качестве дополнительного средства контроля гликемии для улучшения показателей гликемического контроля [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Стандартизованные показатели НМГ и их целевые значения у пациенток с СД 2 во время беременности представлены в табл. 30 [48].*

Таблица 30. Стандартизованные показатели непрерывного мониторинга глюкозы и их целевые значения у беременных женщин с сахарным диабетом 2 типа

| Показатель | Целевое значение |
|--|---------------------|
| Основные | |
| Количество дней ношения устройства НМГ | ≥14 дней |
| Доля времени с активным устройством НМГ | ≥70% |
| Среднее значение уровня глюкозы | - |
| Время выше целевого диапазона: % измерений (время) в диапазоне >7,8 ммоль/л (Уровень 1) | <25% (<6 ч) |
| Время в целевом диапазоне: % измерений (время) в диапазоне 3,5-7,8 ммоль/л | >70% (>16 ч 48 мин) |
| Время ниже целевого диапазона: % измерений (время) в диапазоне <3,5 ммоль/л (Уровень 1)* | <4% (<1 ч) |
| Дополнительные | |
| Индикатор контроля уровня глюкозы | - |
| Вариабельности глюкозы (коэффициент вариабельности) | ≤ 36 % |
| Время ниже целевого диапазона: % измерений (время) в диапазоне <3,0 ммоль/л (Уровень 2) | <1% (<15 мин) |

* Включая значения < 3,0 ммоль/л

- **Рекомендуется** интенсифицированная инсулинотерапия в режиме многократных инъекций ИКД (ИУКД, ИСБД) и базального инсулина пациенткам с СД 2, планирующим беременность и во время беременности, для поддержания стабильной компенсации углеводного обмена [588, 589].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *Необходимо структурированное обучение пациенток с СД 2 принципам интенсифицированной инсулинотерапии в базис-болюсном режиме. Возможен перевод на помповую инсулинотерапию на этапе планирования беременности [589].*

- **Рекомендуется** поддержание целевых значений гликемического контроля (уровень глюкозы плазмы натощак/перед едой/на ночь/ночью < 5,3 ммоль/л; уровень глюкозы плазмы через 1 ч после еды < 7,8 ммоль/л или через 2 ч после еды < 6,7 ммоль/л; HbA_{1c} < 6,0 %) пациенткам с СД 2 во время беременности для снижения рисков неблагоприятных исходов беременности для матери и плода [590–594].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии. *Индивидуально могут быть определены другие целевые показатели гликемического контроля (при наличии сосудистых осложнений СД).*

- **Рекомендуется** мультидисциплинарный подход к ведению беременности у пациенток с СД 2: наблюдение врача-акушера-гинеколога, врача-эндокринолога и врача-терапевта или врача общей практики для обеспечения комплексного ведения беременности и профилактики неблагоприятных исходов беременности [595, 596].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Срок и метод родоразрешения определяется акушерскими показаниями. Для обеспечения комплексного подхода к родоразрешению и послеродовому ведению рекомендуется родоразрешение в специализированном роддоме.*

7.9 Особенности сахарного диабета 2 типа в пожилом возрасте

Единого определения понятия «пожилой возраст» не существует.

Применительно к медицинским рекомендациям в развитых странах наиболее часто определение «пожилой возраст» относится к лицам старше 65 лет [597, 598].

Диагностические критерии СД в пожилом возрасте не отличаются от таковых для всей популяции в целом (см. раздел 2 Диагностика). Однако следует учитывать, что у части пожилых пациентов показатели HbA_{1c} могут быть неточными из-за сопутствующих заболеваний, влияющих на продолжительность жизни эритроцитов [10].

Особенности СД 2 у лиц пожилого возраста [4]:

- Клинические:
 - часто бессимптомное течение (отсутствие специфических жалоб на полиурию, жажду, сухость во рту);
 - нередко наличие микро- и макроангиопатий уже на момент выявления СД;
 - множественная коморбидная патология.
- Лабораторные:
 - отсутствие гипергликемии натощак у ряда пациентов;
 - частое преобладание изолированной постпрандиальной гипергликемии;
 - повышение почечного порога для глюкозы с возрастом.
- Психосоциальные:
 - течение заболевания в условиях социальной изоляции и недостаточной материальной обеспеченности;

- нарушение когнитивных функций (снижение памяти, обучаемости и др.).

У пожилых пациентов с СД 2 необходимо проводить регулярный скрининг когнитивных нарушений, депрессии и основных гериатрических синдромов (подробно представлены в соответствующих клинических рекомендациях) [599, 600].

Лечение

Выбор индивидуальных целей лечения у пожилых пациентов с СД

(показатели контроля углеводного обмена):

Выбор индивидуальных целей лечения у пожилых пациентов с СД 2 зависит от многих факторов: ожидаемой продолжительности жизни пациента; коморбидной патологии, прежде всего состояния сердечно-сосудистой системы; риска гипогликемических состояний; сохранности когнитивных функций; категории функциональной активности [597, 601].

Определение функциональных категорий пожилых пациентов с СД:

Пожилые пациенты с СД 2 нуждаются в персонализации рекомендаций с учетом разного уровня зависимости от посторонней помощи [601].

- Категория пациентов: функционально независимые

Пациенты, которые могут проживать независимо, не нуждаются в посторонней поддержке в мероприятиях повседневной активности (либо в минимальном объеме).

- Категория пациентов: функционально зависимые

Пациенты, которые имеют нарушения в выполнении обычных мероприятий повседневной активности (например, одевание, процедуры личной гигиены), что увеличивает потребность в дополнительной медицинской и социальной поддержке и риск госпитализаций.

Среди этих пациентов со сниженной функциональной активностью две группы требуют особого рассмотрения (с синдромом старческой астении и с деменцией).

Подкатегория А:

Старческая астения. Пациенты с этим синдромом характеризуются повышенной утомляемостью, снижением массы тела, ограничением мобильности и мышечной силы, увеличением риска падений. Для скрининга синдрома старческой астении может быть использован опросник «Возраст не помеха» [599, 602] (Приложение Г5).

Подкатегория В:

Деменция. У пациентов с деменцией имеются когнитивные нарушения, которые приводят к потере возможности самообслуживания (снижение памяти, ориентации

во времени и пространстве, изменения личности). Соматически пациенты с деменцией могут длительно оставаться сохранными.

- Категория пациентов: завершающий этап жизни

Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 мес.

Алгоритм выбора индивидуальных целевых показателей углеводного обмена у пациентов пожилого возраста по HbA_{1c} представлен в табл. 31.

Таблица 31. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии при СД в пожилом возрасте по HbA_{1c}¹ [3]

| Клинические характеристики/ риски | Категории пациентов | Пожилой возраст | | |
|---|---------------------|-----------------------------------|---|--|
| | | Функцио- нально независимые | Функционально зависимые | |
| | | | Без старческой астении и/или деменции | Старческая астения и/или деменция |
| Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ² и/или риска тяжелой гипогликемии ³ | 7,5% | < 8,0% | < 8,5% | Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии |
| Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии | < 8,0% | | | |
| При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими | | | | |

¹ Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

² ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

³ Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5, деменция.

Примечание: Следует учесть, что даже в пожилом возрасте ожидаемая продолжительность жизни может быть достаточно высокой и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения. При хорошем общем состоянии здоровья у некоторых пожилых пациентов с СД 2 могут быть избраны более низкие индивидуальные целевые уровни HbA_{1c} [603]. Кроме того, необходимо учитывать, что в пожилом возрасте значимо чаще встречаются состояния, при которых уровень HbA_{1c} может быть искажен (например, анемия и ХБП).

Особенности питания

Диетические ограничения, в том числе для снижения массы тела, следует использовать с осторожностью и лишь в том случае, если они приводят к клинически значимому улучшению углеводного или липидного обмена, уровня АД или других важных показателей состояния здоровья. Следует помнить о потенциально неблагоприятном влиянии гипокалорийного питания на костную ткань, поступление витаминов, развитие саркопении.

Нет необходимости рекомендовать строго определенное количество углеводов пожилым пациентам с нормальной массой тела, не получающим инсулинотерапию. При использовании инсулина короткого (ультракороткого) действия возможна практически ориентированная оценка количества углеводов в пище

Особенности физической активности

Регулярные физические нагрузки очень желательны, но они должны быть строго индивидуализированы в соответствии с общим физическим состоянием пациента, наличием и тяжестью осложнений и сопутствующих заболеваний. Рекомендуются прогулки по 30–60 мин ежедневно или через день.

Медикаментозная терапия

Требования к сахароснижающим препаратам у пожилых пациентов с СД 2:

- минимальный риск гипогликемии;
- отсутствие нефро-, гепато- и кардиотоксичности;
- минимальное взаимодействие с другими лекарственными препаратами;
- удобство применения.

Следует учитывать, что достаточно часто у пожилых пациентов сахароснижающая терапия может быть избыточной, что увеличивает риск гипогликемий. В этом случае может быть проведена деинтенсификация (депрескрайбинг, упрощение) лечения, особенно у пациентов с достигнутым в рамках индивидуальной цели HbA_{1c}. Деинтенсификация лечения может быть осуществлена посредством уменьшения дозы, переводом на препарат с низким риском гипогликемий, отмены медикаментозной терапии.

- **Рекомендуется** использовать метформин** у пациентов с СД 2 пожилого возраста для инициации сахароснижающей терапии (при условии его применения с учетом противопоказаний) [3, 597, 598, 603].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** использование сахароснижающих препаратов с низким риском гипогликемий пациентам СД 2 пожилого возраста для осуществления безопасной терапии СД [3, 597, 598, 603].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *иДПП-4 обладают благоприятным профилем безопасности, сохраняют свою эффективность независимо от возраста, не увеличивают массу тела, могут применяться при снижении функции почек и достаточно хорошо изучены у лиц пожилого возраста [604–610].*

Препараты иДПП-4 предпочтительнее ПСМ для интенсификации терапии у лиц пожилого возраста в связи с низким риском гипогликемий [610].

иНГЛТ-2 показали значимые преимущества у лиц с АССЗ, ХСН и ХБП, при этом пожилые пациенты получают преимущества, сопоставимые с лицами более молодого возраста. Следует учитывать, что риск развития осложнений, связанных с гиповодемией у пожилых несколько выше. Осторожность при риске переломов.

*арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид**, семаглутид**) показали значимые преимущества у пациентов с АССЗ), однако у части пожилых пациентов снижение массы тела может быть нежелательно.*

- **Рекомендуется** соблюдать большую осторожность при использовании препаратов сульфонилмочевины у пожилых пациентов с СД 2 в связи с риском развития гипогликемий [597, 598, 603].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Осторожность в отношении назначения препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) пожилым пациентам обусловлена увеличивающимся с возрастом риском гипогликемий [611]. Прием ПСМ начинают с доз, в половину меньших, чем в более молодом возрасте; у лиц с нерегулярным режимом питания прием ПСМ длительного действия нежелателен; в отдельных случаях более предпочтительны короткодействующие препараты. Глибенкламид** не рекомендован пожилым пациентам с СД 2 в связи с наибольшим риском гипогликемий среди ПСМ [612, 613].*

- **Не рекомендуется** применение ТЗД пациентам с СД 2 пожилого возраста в связи с возможными нежелательными побочными эффектами [3, 597, 598, 603].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ТЗД могут способствовать задержке жидкости и ухудшать течение часто встречающейся у пожилых пациентов с ХСН [614], а также увеличивать риск переломов [615].

- **Рекомендуется** начинать инсулинотерапию с наиболее простых режимов: с базальных инсулинов (НПХ-инсулин, инсулин гларгин**, инсулин детемир**, инсулин деглудек**) или комбинированных препаратов (готовых смесей инсулинов/аналогов инсулина и готовой комбинации аналогов инсулина) пациентам с СД 2 пожилого возраста в случае клинической необходимости для улучшения гликемического контроля [3, 597, 598, 603].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Интенсифицированная инсулинотерапия возможна только при сохранении когнитивных функций пожилого пациента, после обучения основным правилам инсулинотерапии и самоконтроля уровня гликемии. У пациентов с СД 2, ранее длительно получавших интенсифицированную инсулинотерапию, в случае появления когнитивных нарушений следует рассмотреть более простой режим (например, перевод на готовые смеси инсулина).

7.10 Вакцинация

Важность плановой вакцинации для лиц с СД 2 повысилась в связи с пандемией коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19). Предотвращение устранимых инфекций не только напрямую предотвращает заболеваемость, но и снижает количество госпитализаций, что может дополнительно снизить риск заражения инфекциями, такими как COVID-19. Пациентам с СД 2 следует вакцинироваться в соответствии с возрастными рекомендациями и эпидемическими показаниями.

- **Рекомендуется** обеспечить стандартно рекомендуемую вакцинацию пациентов с СД 2 в соответствии с национальным календарем прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям для профилактики заболевания гриппом [616, 617, 626, 618–625].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Грипп - это распространенное предотвратимое инфекционное заболевание, характеризующееся высокой смертностью и заболеваемостью уязвимых групп населения, включая как молодых, так и пожилых людей, и лиц с хроническими заболеваниями. Вакцинация против гриппа, проведенная лицам с СД 2, значительно снижает количество госпитализаций по поводу гриппа и СД. Вакцинации против гриппа в предэпидемический период в первую очередь подлежат лица, относящиеся к категории высокого риска заболевания гриппом и неблагоприятных осложнений при заболевании, к которым относятся лица с СД 2.*

- **Рекомендуется** обеспечить стандартно рекомендуемую вакцинацию пациентов с СД 2 в соответствии с национальным календарем прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям для профилактики заболевания пневмококковой инфекцией [616, 617, 627–634].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Как и грипп, пневмококковая пневмония - распространенное заболевание, которое можно предотвратить. Лица с СД 2 имеют повышенный риск именно бактериальной формы заболевания, преимущественно внутрибольничной, с высоким риском смертности (до 50%). Иммунизацию против пневмококковой инфекции можно проводить в течение всего года. Если планируется организация программы массовой вакцинации против гриппа, то удобно провести эту вакцинацию одновременно с иммунизацией против пневмококковой инфекции перед началом сезона острых респираторных заболеваний и гриппа, что соответствует рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. При вакцинации коррекции дозы сахароснижающих препаратов или препаратов инсулина не требуется.*

- **Рекомендуется** обеспечить стандартно рекомендуемую вакцинацию пациентов с СД 2 в соответствии с национальным календарем прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям для профилактики заболевания гепатитом В [616, 617, 635–640].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *По сравнению с населением в целом, лица с СД 2 чаще заболевают гепатитом В. Это может быть связано с контактом с инфицированной кровью или с неправильным использованием оборудования (устройств для мониторинга*

глюкозы или инфицированных игл). Вакцинация против гепатита В связи с более высокой вероятностью передачи рекомендуется пациентам с СД 2 в возрасте до 60 лет. Пациентам в возрасте 60 лет и старше вакцина против гепатита В может вводиться по усмотрению лечащего врача, исходя из вероятности заражения пациента гепатитом В.

- **Рекомендуется** обеспечить вакцинацию пациентов с СД 2 для профилактики заболевания новой коронавирусной инфекцией [641, 642, 651, 643–650]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Пациенты с СД 2 имеют в 3-4 раза более высокие риски госпитализации, осложненного течения заболевания и неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS COV-2, по сравнению с людьми без СД. Наиболее существенными факторами риска более тяжелого течения заболевания и летальных исходов COVID-19 у пациентов с СД являются неудовлетворительная компенсация СД (гликированный гемоглобин $HbA_{1c} > 9\%$), возраст старше 65 лет, наличие ожирения, осложнений СД) [652].

Общие противопоказания к вакцинации:

- гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины или вакцины, содержащей аналогичные компоненты;
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе;
- тяжелые поствакцинальные осложнения (анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции, судорожный синдром, температура выше 40 °С и т.д.) на введение первого компонента вакцины являются противопоказанием для введения второго компонента вакцины;
- острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (в этих случаях вакцинацию проводят через 2-4 недели после выздоровления или ремиссии. При нетяжелых ОРВИ, острых инфекционных заболеваниях ЖКТ вакцинацию проводят после нормализации температуры).

Дополнительные противопоказания к вакцинации пациентов с СД 2:

- острые осложнения СД (диабетический кетоацидоз, гиперосмолярное гипергликемическое состояние, лактатацидоз, тяжелая гипогликемия).

Осторожность при проведении вакцинации:

- требуется пациентам с выраженной декомпенсацией СД.

Решение о проведении вакцинации принимается врачом после общего осмотра пациента с измерение температуры тела (в случае если температура превышает 37 °С, вакцинацию не проводят), после подписания информированного согласия пациента.

7.11 Гипогонадизм

- **Рекомендуется** определять уровни тестостерона у всех мужчин с ожирением и СД 2 вне зависимости от наличия симптомов, ассоциированных с дефицитом тестостерона, не реже 1 раза в год с целью выявления гипогонадизма в условиях планового амбулаторного обследования [653–657].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *СД 2 и гипогонадизм нередко сосуществуют и взаимноотягощают друг друга. Принципы лечения гипогонадизма, в том числе препаратами тестостерона (включая показания, противопоказания и мониторинг) отражены в проекте соответствующих рекомендаций [658]. В литературе не представлены исследования, демонстрирующие конкретный уровень гликированного гемоглобина, при котором необходимо сначала приступить к коррекции углеводного обмена, и только при достижении целевого уровня этого показателя оценивать андрогенный статус мужчины и при необходимости проводить лечение гипогонадизма. Поэтому допустимо одновременное лечение гипогонадизма наряду с мероприятиями по компенсации углеводного обмена [653, 654].*

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 32. Критерии оценки качества медико-санитарной помощи при сахарном диабете 2 типа

| № | Критерии качества | Оценка выполнения (Да/Нет) |
|----|---|----------------------------|
| 1 | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (белок общий, кальций общий, общий холестерин, ХЛНП, ХЛВП триглицериды, билирубин общий, мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, калий, натрий, мочевины кислоты) не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 2 | Выполнен общий (клинический) анализ крови не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 3 | Выполнен общий (клинический) анализ мочи не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 4 | Выполнен визуальный осмотр и пальпация мест инъекций и проверка техники инъекций инсулина не реже 1 раза в 6 месяцев | Да/Нет |
| 5 | Выполнена регистрация электрокардиограммы не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 6 | Выполнено определение альбумина в утренней порции мочи или соотношения альбумина/креатинина в утренней порции мочи не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 7 | Выполнен расчет скорости клубочковой фильтрации не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 8 | Выполнено исследование уровня гликированного гемоглобина в крови не реже 1 раза в 3 месяца | Да/Нет |
| 9 | Выполнено комплексное обследование стоп (визуальный осмотр, оценка вибрационной, тактильной и температурной чувствительности нижних конечностей, определение пульсации на артериях стоп) не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 10 | Проведен выбор индивидуальных целей гликемического контроля (уровней гликированного гемоглобина (HbA _{1c}) и гликемии натощак, через 2 часа после еды и на ночь/ночью) не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 11 | Даны рекомендации пациенту по самоконтролю гликемии с помощью глюкометра | Да/Нет |
| 12 | Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 13 | Выполнена биомикроскопия глаза и глазного дна под мидриазом не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 14 | Проведено назначение/коррекция сахароснижающей терапии для улучшения показателей гликемического контроля | Да/Нет |
| 15 | Проведено обучение в «Школе для пациентов с сахарным диабетом» не реже 1 раза в 3 года | Да/Нет |

Таблица 33. Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи при сахарном диабете 2 типа

| № | Критерии качества | Оценка выполнения (Да/Нет) |
|----|--|----------------------------|
| 1 | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (белок общий, кальций общий, общий холестерин, ХЛНП, ХЛВП, триглицериды, билирубин общий, мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, калий, натрий, мочевиная кислота), если не выполнен за последний год | Да/Нет |
| 2 | Выполнен общий (клинический) анализ крови, если не выполнен за последний год | Да/Нет |
| 3 | Выполнен общий (клинический) анализ мочи, если не выполнен за последний год | Да/Нет |
| 4 | Выполнен визуальный осмотр и пальпация мест инъекций и проверка техники инъекций инсулина | Да/Нет |
| 5 | Выполнена регистрация электрокардиограммы, если не выполнена за последний год | Да/Нет |
| 6 | Выполнено определение альбумина в утренней порции мочи или соотношения альбумина/креатинина в утренней порции мочи, если не выполнено за последний год | Да/Нет |
| 7 | Выполнен расчет скорости клубочковой фильтрации, если не выполнен за последний год | Да/Нет |
| 8 | Выполнено исследование уровня гликированного гемоглобина в крови, если не выполнено за последние 3 месяца | Да/Нет |
| 9 | Выполнено комплексное обследование стоп (визуальный осмотр, оценка вибрационной, тактильной и температурной чувствительности нижних конечностей, определение пульсации на артериях стоп), если не выполнен за последний год | Да/Нет |
| 10 | Проведен выбор индивидуальных целей гликемического контроля (уровней гликированного гемоглобина (HbA _{1c}) и гликемии натощак, через 2 часа после еды и на ночь/ночью) | Да/Нет |
| 11 | Выполнено определение уровня глюкозы в крови не менее 4 раз в сутки | Да/Нет |
| 12 | Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога если не выполнен за последний год | Да/Нет |
| 13 | Выполнена биомикроскопия глаза и глазного дна под мидриазом если не выполнена за последний год | Да/Нет |
| 14 | Проведено назначение/коррекция сахароснижающей терапии для улучшения показателей гликемического контроля | Да/Нет |
| 15 | Проведено обучение в «Школе для пациентов с сахарным диабетом», если не было проведено за последние 3 года | Да/Нет |

Список литературы

- [1] World Health Organization, International Diabetes Federation. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation.* Geneva, 2006
- [2] World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Geneva, 1999
- [3] Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2021;24(S1). doi: 10.14341/DM12802
- [4] Дедов ИИ, Шестакова МВ. *Сахарный диабет типа 2: от теории к практике.* МИА, 2016
- [5] Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell–Centric Classification Schema. *Diabetes Care.* 2016;39(2):179–186. doi: 10.2337/dc15-1585
- [6] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 10th ed.* 2021
- [7] Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17
- [8] World Health Organization. *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy.* Geneva, 2013
- [9] World Health Organization. *Classification of diabetes mellitus. World Health Organization.* 2019
- [10] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Supplement_1):S17–S38. doi: 10.2337/dc22-S002
- [11] World Health Organization, International Diabetes Federation. *Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia.* Geneva, http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/index.html (2006)
- [12] World Health Organization. *Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes*

mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva, 2011

- [13] International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327–1334. doi: 10.2337/dc09-9033
- [14] Дедов ИИ, Шестакова МВ. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика*. Москва: МИА, 2011
- [15] Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):222–232. doi: 10.1038/nrendo.2016.15
- [16] González-Lao E, Corte Z, Simón M, et al. Systematic review of the biological variation data for diabetes related analytes. *Clin Chim Acta*. 2019;48861–67. doi: 10.1016/j.cca.2018.10.031
- [17] Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):475–487. doi: 10.1007/s13300-017-0265-4
- [18] Силко ЮВ, Никонова ТВ, Иванова ОН, и др. Латентный аутоиммунный диабет взрослых: информативность аутоантител. *Терапевтический архив (архив до 2018 г)*. 2016;88(10):42–45. doi: 10.17116/terarkh2016881042-45
- [19] Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, et al. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2615–2620. doi: 10.2337/dc13-0425
- [20] Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504–2508. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4
- [21] Shepherd M, Sparkes AC, Hattersley AT. Genetic testing in maturity onset diabetes of the young (MODY): a new challenge for the diabetic clinic. *Pract Diabetes Int*. 2001;18(1):16–21. doi: 10.1002/pdi.108
- [22] American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S46–S59. doi: 10.2337/dc22-S004
- [23] National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150.
- [24] International Council of Ophthalmology. *ICO Guidelines for Diabetic Eye Care*. San

- Francisco, <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf> (2017)
- [25] Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412–418. doi: 10.2337/dc16-2641
- [26] Canadian Ophthalmological Society Diabetic Retinopathy Clinical Practice Guideline Expert Committee, Hooper P, Boucher MC, et al. Canadian Ophthalmological Society Evidence-based Clinical Practice Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy - executive summary. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(2):91–101. doi: 10.1016/j.cjco.2012.01.022
- [27] Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. VII. Diabetic nonproliferative retinal lesions. *Ophthalmology*. 1987;94(11):1389–1400. doi: 10.1016/s0161-6420(87)33275-0
- [28] Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):244–249. doi: 10.1001/archopht.1989.01070010250031
- [29] Public Health England. NHS diabetic eye screening (DES) programme, <https://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes/diabetic-eye>
- [30] NHS Scotland National Diabetes Retinopathy Screening, <https://www.ndrs.scot.nhs.uk/Links/index.htm/>
- [31] American Diabetes Association. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S185–S194. doi: 10.2337/dc22-S012
- [32] Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, et al. Diabetic Somatic Neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1458–1486. doi: 10.2337/diacare.27.6.1458
- [33] England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2005;64(2):199–207. doi: 10.1212/01.WNL.0000149522.32823.EA
- [34] Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical

- practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):3S-21S. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.003
- [35] Hart T, Milner R, Cifu A. Management of a Diabetic Foot. *JAMA.* 2017;318(14):1387–1388. doi: 10.1001/jama.2017.11700
- [36] Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016;59(11):2298–2307. doi: 10.1007/s00125-016-4065-6
- [37] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854–865.
- [38] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837–853.
- [39] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743
- [40] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431
- [41] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
- [42] Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology. *Diabetes Care.* 2009;32(1):187–192. doi: 10.2337/dc08-9026
- [43] Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2011;14(4):6–17.

doi: 10.14341/2072-0351-5810

- [44] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577–1596. doi: 10.1007/s00125-012-2534-0
- [45] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1089–1100. doi: 10.2337/dc16-0024
- [46] American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S83–S96. doi: 10.2337/dc22-S006
- [47] Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473–1478. doi: 10.2337/dc08-0545
- [48] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. doi: 10.2337/dci19-0028
- [49] Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400–405. doi: 10.2337/dc18-1444
- [50] Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):614–626. doi: 10.1177/1932296818822496
- [51] Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):81–85. doi: 10.1089/dia.2018.0310
- [52] American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S1–S2. doi: 10.2337/dc22-Sint
- [53] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

- (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685–696. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5
- [54] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117–125. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X
- [55] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–1278. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1
- [56] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
- [57] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397–1405. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
- [58] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
- [59] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
- [60] ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547–1559. doi: 10.1056/NEJMoa0801317
- [61] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(5):922–944. doi: 10.1097/HJH.0000000000001276
- [62] Grenier J, Goodman SG, Leiter LA, et al. Blood Pressure Management in Adults With Type

- 2 Diabetes: Insights From the Diabetes Mellitus Status in Canada (DM-SCAN) Survey. *Can J Diabetes*. 2018;42(2):130–137. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.01.005
- [63] ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575–1585. doi: 10.1056/NEJMoa1001286
- [64] *ГОСТ Р ИСО 15197-2015 Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета*. Москва: Стандартинформ, 2015
- [65] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470
- [66] Sheppard P, Bending J, Huber J. Pre- and post-prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. *Pract Diabetes Int*. 2005;22(1):15–22. doi: 10.1002/pdi.733
- [67] Boutati EI, Raptis SA. Self-Monitoring of Blood Glucose as Part of the Integral Care of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl_2):S205–S210. doi: 10.2337/dc09-S312
- [68] Harris MI. Frequency of Blood Glucose Monitoring in Relation to Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(6):979–982. doi: 10.2337/diacare.24.6.979
- [69] Coster S, Gulliford MC, Seed PT, et al. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2000;17(11):755–761.
- [70] Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-Monitoring of Blood Glucose in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Using Insulin: A systematic review. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1510–1517. doi: 10.2337/diacare.28.6.1510
- [71] Davidson MB, Castellanos M, Kain D, et al. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: A blinded, randomized trial. *Am J Med*. 2005;118(4):422–425. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.12.006
- [72] Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2007;50(3):510–515. doi: 10.1007/s00125-006-0581-0
- [73] Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the

- management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ*. 2007;335(7611):132. doi: 10.1136/bmj.39247.447431.BE
- [74] Allemann S, Houriet C, Diem P, et al. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(12):2903–2913. doi: 10.1185/03007990903364665
- [75] Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(4):671–681. doi: 10.1185/030079906X96308
- [76] McGeoch G, Derry S, Moore RA. Self-monitoring of blood glucose in type-2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(6):423–440. doi: 10.1002/dmrr.749
- [77] Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-Analysis of the Benefits of Self-Monitoring of Blood Glucose on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: An Update. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(12):775–784. doi: 10.1089/dia.2009.0091
- [78] St John A, Davis WA, Price CP, et al. The value of self-monitoring of blood glucose: a review of recent evidence. *J Diabetes Complications*. 2010;24(2):129–141. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2009.01.002
- [79] Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, et al. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care*. 2008;14(7):468–475.
- [80] Ham P. Glycemic control in the hospital: what to do when experts disagree. *Am Fam Physician*. 2010;81(9):1078.
- [81] Lewandrowski K. Point-of-care testing: an overview and a look to the future (circa 2009, United States). *Clin Lab Med*. 2009;29(3):421–432. doi: 10.1016/j.cll.2009.06.015
- [82] Klonoff DC, Perz JF. Assisted Monitoring of Blood Glucose: Special Safety Needs for a New Paradigm in Testing Glucose. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(5):1027–1031. doi: 10.1177/193229681000400501
- [83] World Health Organization. *WHO injection safety. Fact sheet No. 231. Revised May 2016*. Geneva, 2016
- [84] Thompson ND, Perz JF. Eliminating the blood: ongoing outbreaks of hepatitis B virus infection and the need for innovative glucose monitoring technologies. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(2):283–288. doi: 10.1177/193229680900300208

- [85] Jovanovic L, Savas H, Mehta M, et al. Frequent Monitoring of A1C During Pregnancy as a Treatment Tool to Guide Therapy. *Diabetes Care*. 2011;34(1):53–54. doi: 10.2337/dc10-1455
- [86] Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002;48(3):436–472.
- [87] American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, et al. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. *Diabetologia*. 2007;50(10):2042–2043. doi: 10.1007/s00125-007-0789-7
- [88] Driskell OJ, Holland D, Waldron JL, et al. Reduced Testing Frequency for Glycated Hemoglobin, HbA 1c , Is Associated With Deteriorating Diabetes Control. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2731–2737. doi: 10.2337/dc14-0297
- [89] Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the Inte. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2399–2400. doi: 10.2337/dc07-9925
- [90] Sacks DB. Measurement of Hemoglobin A1c: A new twist on the path to harmony. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2674–2680. doi: 10.2337/dc12-1348
- [91] Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631–1640. doi: 10.2337/dc17-1600
- [92] Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):55–73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6
- [93] Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):365–374. doi: 10.7326/M16-2855
- [94] Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S2):S4–S11. doi: 10.1089/dia.2017.0024
- [95] Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, et al. Optimising use of rate-of-change trend arrows

- for insulin dosing decisions using the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2019;16(1):3–12. doi: 10.1177/1479164118795252
- [96] Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(Supplement_1):S120–S143. doi: 10.2337/dc14-S120
- [97] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669–2701. doi: 10.2337/dci18-0033
- [98] MacLeod J, Franz MJ, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(10):1637–1658. doi: 10.1016/j.jand.2017.03.023
- [99] Mudaliar U, Zabetian A, Goodman M, et al. Cardiometabolic Risk Factor Changes Observed in Diabetes Prevention Programs in US Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLOS Med.* 2016;13(7):e1002095. doi: 10.1371/journal.pmed.1002095
- [100] Balk EM, Earley A, Raman G, et al. Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;163(6):437–451. doi: 10.7326/M15-0452
- [101] Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, et al. Lifestyle Weight-Loss Intervention Outcomes in Overweight and Obese Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(9):1447–1463. doi: 10.1016/j.jand.2015.02.031
- [102] Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, et al. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(2):157–170. doi: 10.1007/s10654-017-0352-x
- [103] Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, et al. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(11):1621–1630.
- [104] Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention

- on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000259. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000259
- [105] Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541–551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1
- [106] Mottalib A, Salsberg V, Mohd-Yusof B-N, et al. Effects of nutrition therapy on HbA1c and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Nutr J*. 2018;17(1):42. doi: 10.1186/s12937-018-0351-0
- [107] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389
- [108] Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*. 2017;7(12):304. doi: 10.1038/s41387-017-0006-9
- [109] Emadian A, Andrews RC, England CY, et al. The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. *Br J Nutr*. 2015;114(10):1656–1666. doi: 10.1017/S0007114515003475
- [110] Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, et al. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion. *JAMA*. 2018;319(7):667–679. doi: 10.1001/jama.2018.0245
- [111] Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1462–1473. doi: 10.3945/ajcn.117.153148
- [112] Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D, et al. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;88:22–33. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.05.011
- [113] Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*.

2014;100(3):765–777. doi: 10.3945/ajcn.113.082826

- [114] Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes*. 2016;40(3):381–394. doi: 10.1038/ijo.2015.177
- [115] Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(10):1659–1679. doi: 10.1016/j.jand.2017.03.022
- [116] Bowen ME, Cavanaugh KL, Wolff K, et al. The diabetes nutrition education study randomized controlled trial: A comparative effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education. *Patient Educ Couns*. 2016;99(8):1368–1376. doi: 10.1016/j.pec.2016.03.017
- [117] Savoca MR, Miller CK, Ludwig DA. Food habits are related to glycemic control among people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(4):560–566. doi: 10.1016/j.jada.2004.01.013
- [118] Arnold L, Mann JI, Ball MJ. Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1651–1654. doi: 10.2337/diacare.20.11.1651
- [119] Marran KJ, Davey B, Lang A, et al. Exponential increase in postprandial blood-glucose exposure with increasing carbohydrate loads using a linear carbohydrate-to-insulin ratio. *South African Med J*. 2013;103(7):461–463. doi: 10.7196/samj.6382
- [120] Rossi MCE, Nicolucci A, Di Bartolo P, et al. Diabetes Interactive Diary: A New Telemedicine System Enabling Flexible Diet and Insulin Therapy While Improving Quality of Life: An open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care*. 2010;33(1):109–115. doi: 10.2337/dc09-1327
- [121] Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1305–1310. doi: 10.2337/dc07-2137
- [122] Tunbridge FK, Home PD, Murphy M, et al. Does flexibility at mealtimes disturb blood glucose control on a multiple insulin injection regimen? *Diabet Med*. 1991;8(9):833–838. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb02121.x

- [123] Huckvale K, Adomaviciute S, Prieto JT, et al. Smartphone apps for calculating insulin dose: a systematic assessment. *BMC Med.* 2015;13(1):106. doi: 10.1186/s12916-015-0314-7
- [124] U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture. *2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition.* Washington, 2015
- [125] Hegde S V., Adhikari P, M N, et al. Effect of daily supplementation of fruits on oxidative stress indices and glycaemic status in type 2 diabetes mellitus. *Complement Ther Clin Pract.* 2013;19(2):97–100. doi: 10.1016/j.ctcp.2012.12.002
- [126] Shin JY, Kim JY, Kang HT, et al. Effect of fruits and vegetables on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Food Sci Nutr.* 2015;66(4):416–425. doi: 10.3109/09637486.2015.1025716
- [127] Petersen KS, Clifton PM, Blanch N, et al. Effect of improving dietary quality on carotid intima media thickness in subjects with type 1 and type 2 diabetes: a 12-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(4):771–779. doi: 10.3945/ajcn.115.112151
- [128] Viguioliouk E, Kendall CWC, Blanco Mejia S, et al. Effect of tree nuts on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled dietary trials. *PLoS One.* 2014;9(7):e103376. doi: 10.1371/journal.pone.0103376
- [129] Hollænder PLB, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(3):556–572. doi: 10.3945/ajcn.115.109165
- [130] Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, et al. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(1):65–79. doi: 10.3945/ajcn.113.081521
- [131] Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ.* 2014;349:g4490. doi: 10.1136/bmj.g4490
- [132] Ekinici EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(3):703–709. doi: 10.2337/dc10-1723
- [133] Azadbakht L, Fard NRP, Karimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care.* 2011;34(1):55–57. doi: 10.2337/dc10-0676
- [134] Chiavaroli L, de Souza RJ, Ha V, et al. Effect of Fructose on Established Lipid Targets: A

- Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Feeding Trials. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(9):e001700. doi: 10.1161/JAHA.114.001700
- [135] Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity. *Circulation.* 2016;133(2):187–225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585
- [136] Blomster JI, Zoungas S, Chalmers J, et al. The relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1353–1359. doi: 10.2337/dc13-2727
- [137] Ahmed AT, Karter AJ, Warton EM, et al. The relationship between alcohol consumption and glycemic control among patients with diabetes: the Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry. *J Gen Intern Med.* 2008;23(3):275–282. doi: 10.1007/s11606-007-0502-z
- [138] Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(5):366–375. doi: 10.1016/j.numecd.2010.05.001
- [139] 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report.* Washington, 2018
- [140] Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA.* 2001;286(10):1218–1227. doi: 10.1001/jama.286.10.1218
- [141] Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, et al. Lifestyle Change and Mobility in Obese Adults with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1209–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1110294
- [142] Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and Type 2 Diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2692–2696. doi: 10.2337/dc10-1548
- [143] Church TS, Blair SN, Cocroham S, et al. Effects of Aerobic and Resistance Training on Hemoglobin A 1c Levels in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2010;304(20):2253–2262. doi: 10.1001/jama.2010.1710
- [144] Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2012;172(17):1285–1295. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3130
- [145] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position

- Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065–2079. doi: 10.2337/dc16-1728
- [146] Jolleyman C, Yates T, O’Donovan G, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(11):942–961. doi: 10.1111/obr.12317
- [147] Little JP, Gillen JB, Percival ME, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2011;111(6):1554–1560. doi: 10.1152/jappphysiol.00921.2011
- [148] U.S. Department of Health and Human Services. *2008 Physical Activity Guidelines for Americans*. 2008
- [149] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019pii: S0140-6736(19)31149-3 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
- [150] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
- [151] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
- [152] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
- [153] Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425–1435. doi: 10.1056/NEJMoa2004967
- [154] Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):740–751. doi: 10.7326/M15-2650
- [155] Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2

- [156] Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, et al. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab.* 2014;16(5):410–417. doi: 10.1111/dom.12233
- [157] Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT). *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(3):268–275. doi: 10.1111/dom.12417
- [158] Henry RR, Murray A V., Marmolejo MH, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2012;66(5):446–456. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02911.x
- [159] Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, et al. Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(10):1718–1728. doi: 10.2337/dc16-0522
- [160] Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, et al. Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naïve Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(3):353–362. doi: 10.2337/dc15-1736
- [161] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
- [162] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
- [163] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
- [164] Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):105–113. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30412-6
- [165] Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(6):909–917. doi: 10.1530/EJE-09-0101

- [166] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868
- [167] Singh AK, Singh R. Heart failure hospitalization with SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and observational studies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(4):299–308. doi: 10.1080/17512433.2019.1588110
- [168] Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;137(2):119–129. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268
- [169] Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839–848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011
- [170] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):131–138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X
- [171] Singh S, Wright EE, Kwan AYM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(2):228–238. doi: 10.1111/dom.12805
- [172] Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt E, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2017;10:123–139. doi: 10.2147/DMSO.S130834
- [173] Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, et al. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(2):216–227. doi: 10.1111/dom.12804
- [174] Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2241–2249. doi: 10.2337/dc14-1625
- [175] Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in

- insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, mul. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355–366. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2
- [176] Davies M, Heller S, Sreenan S, et al. Once-Weekly Exenatide Versus Once- or Twice-Daily Insulin Detemir: Randomized, open-label, clinical trial of efficacy and safety in patients with type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulfonylureas. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1368–1376. doi: 10.2337/dc12-1333
- [177] Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9733):2234–2243. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60406-0
- [178] Дедов ИИ, Шестакова МВ, Петеркова ВА, и др. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет.* 2021;24(1):76–79.
- [179] Erpeldinger S, Rehman MB, Berkhout C, et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):39. doi: 10.1186/s12902-016-0120-z
- [180] Owens DR, Traylor L, Mullins P, et al. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;124:57–65. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.022
- [181] Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015). *Сахарный диабет.* 2015;18(1):5–23. doi: 10.14341/DM201515-23
- [182] Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005;28(2):260–265. doi: 10.2337/diacare.28.2.260
- [183] Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Insulin Glargine Given in the Evening as Compared With in the Morning in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(3):503–512. doi: 10.2337/dc14-0649
- [184] Wang Z, Hedrington MS, Gogitidze Joy N, et al. Dose-Response Effects of Insulin Glargine

- in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1555–1560. doi: 10.2337/dc09-2011
- [185] Cai X, Gao X, Yang W, et al. Comparison between insulin degludec/liraglutide treatment and insulin glargine/lixisenatide treatment in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(17):1789–1798. doi: 10.1080/14656566.2017.1400011
- [186] Gough SCL, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 di. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):885–893. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70174-3
- [187] Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2026–2035. doi: 10.2337/dc16-0917
- [188] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S125–S143. doi: 10.2337/dc22-S009
- [189] Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, et al. Advancing Therapy in Suboptimally Controlled Basal Insulin–Treated Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes With iGlarLixi Versus Premix BIAsp 30 in the SoliMix Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2021dc210393. doi: 10.2337/dc21-0393
- [190] Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2009;180(4):385–397. doi: 10.1503/cmaj.081041
- [191] Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2007(2):CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613.pub3
- [192] Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(2):184–189. doi: 10.1016/j.diabres.2008.04.007
- [193] Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial: Randomized addition of

- glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080–3086. doi: 10.2337/diacare.26.11.3080
- [194] Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A 26-Week, Randomized, Parallel, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin as Add-On Therapy to Oral Glucose-Lowering Drugs in Insulin-Naive People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1269–1274. doi: 10.2337/dc05-1365
- [195] Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(4):386–394. doi: 10.1111/dom.12438
- [196] Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes, Obes Metab*. 2016;18(4):366–374. doi: 10.1111/dom.12618
- [197] Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extensi. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(12):1142–1149. doi: 10.1111/dom.12532
- [198] Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723–732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692
- [199] Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med*. 2013;30(11):1298–1304. doi: 10.1111/dme.12303
- [200] Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2017;318(1):45–56. doi: 10.1001/jama.2017.7117
- [201] Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464–2471. doi: 10.2337/dc12-1205
- [202] Madenidou A-V, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal

- Insulin Analogues for Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2018;169(3):165–174. doi: 10.7326/M18-0443
- [203] Roussel R, Ritzel R, Boëlle-Le Corfec E, et al. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL in T2DM. *Diabetes Metab.* 2018;44(5):402–409. doi: 10.1016/j.diabet.2018.02.002
- [204] Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS, et al. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Clin Ther.* 2009;31(8):1641–1651. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.08.011
- [205] Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, et al. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2014;68(3):304–313. doi: 10.1111/ijcp.12337
- [206] Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(9):835–842. doi: 10.1111/dom.12472
- [207] Heller S, Bode B, Kozlovski P, et al. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2013;5(4):482–491. doi: 10.1111/1753-0407.12060
- [208] Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab.* 2009;11(1):53–59. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00934.x
- [209] Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, et al. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):30–37. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70090-1
- [210] Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist or Bolus Insulin With Optimized Basal Insulin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(10):2763–2773. doi: 10.2337/dc14-0876
- [211] Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal

- insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2228–2234. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61335-0
- [212] Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2017;40(4):614–624. doi: 10.2337/dc16-1957
- [213] Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, et al. Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*. 2014;37(11):2926–2933. doi: 10.2337/dc14-0785
- [214] Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1972–1980. doi: 10.2337/dc16-1495
- [215] Triplitt C. How to Initiate, Titrate, and Intensify Insulin Treatment in Type 2 Diabetes. *US Pharm*. 2017;32(10):10–16.
- [216] Elliott J, Lawton J, Rankin D, et al. The 5x1 DAFNE study protocol: a cluster randomised trial comparing a standard 5 day DAFNE course delivered over 1 week against DAFNE training delivered over 1 day a week for 5 consecutive weeks. *BMC Endocr Disord*. 2012;12(1):28. doi: 10.1186/1472-6823-12-28
- [217] Haas L, Maryniuk M, Beck J, et al. National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement_1):S100–S108. doi: 10.2337/dc13-S100
- [218] Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1372–1382. doi: 10.2337/dc15-0730
- [219] Майоров АЮ, Мельникова ОГ, Котешкова ОМ, и др. *Техника инъекций и инфузии при лечении сахарного диабета. Методическое руководство*. Москва: ООО ‘АРТИНФО’, 2018
- [220] Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1231–1255. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.010

- [221] Uzun S, Inanc N, Azal S. Determining optimal needle length for subcutaneous insulin injection. *J Diab Nurs*. 2001;5(10):83–87.
- [222] Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, et al. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm × 32G insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1531–1541. doi: 10.1185/03007995.2010.482499
- [223] Miwa T, Itoh R, Kobayashi T, et al. Comparison of the Effects of a New 32-Gauge×4-mm Pen Needle and a 32-Gauge×6-mm Pen Needle on Glycemic Control, Safety, and Patient Ratings in Japanese Adults with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(12):1084–1090. doi: 10.1089/dia.2012.0170
- [224] Nagai Y, Ohshige T, Arai K, et al. Comparison Between Shorter Straight and Thinner Microtapered Insulin Injection Needles. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(7):550–555. doi: 10.1089/dia.2012.0334
- [225] Bergenstal RM, Strock ES, Peremislov D, et al. Safety and Efficacy of Insulin Therapy Delivered via a 4mm Pen Needle in Obese Patients With Diabetes. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(3):329–338. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.014
- [226] Kreugel G, Kees J, Jongbloed A, et al. The influence of needle length on glycemic control and patient preference in obese diabetic patients. *Diabetes*. 2009;58A117.
- [227] Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, et al. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004;26(10):1663–1678. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.10.007
- [228] Strauss K, Hannet I, McGonigle J, et al. Ultra-short (5 mm) insulin needles: Trial results and clinical recommendations. *Pract Diabetes Int*. 1999;16(7):218–222. doi: 10.1002/pdi.1960160711
- [229] Kreugel G, Keers JC, Kerstens MN, et al. Randomized Trial on the Influence of the Length of Two Insulin Pen Needles on Glycemic Control and Patient Preference in Obese Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(7):737–741. doi: 10.1089/dia.2011.0010
- [230] McKay M, Compion G, Lytzen L. A Comparison of Insulin Injection Needles on Patients' Perceptions of Pain, Handling, and Acceptability: A Randomized, Open-Label, Crossover Study in Subjects with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(3):195–201. doi: 10.1089/dia.2008.0054
- [231] Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, et al. A 4-mm Needle Reduces the Risk of Intramuscular

- Injections Without Increasing Backflow to Skin Surface in Lean Diabetic Children and Adults. *Diabetes Care*. 2008;31(9):e65. doi: 10.2337/dc08-0977
- [232] Schuler G, Pelz K, Kerp L. Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? *Diabetes Res Clin Pract*. 1992;16(3):209–212.
- [233] Johansson U-B, Amsberg S, Hannerz L, et al. Impaired Absorption of Insulin Aspart From Lipohypertrophic Injection Sites. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2025–2027. doi: 10.2337/diacare.28.8.2025
- [234] Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. *BMJ*. 2003;327(7411):383–384. doi: 10.1136/bmj.327.7411.383
- [235] Chantelau E, Lee DM, Hemmann DM, et al. What makes insulin injections painful? *BMJ*. 1991;303(6793):26–27. doi: 10.1136/bmj.303.6793.26
- [236] Caffrey R. Are All Syringes Created Equal?: How to choose and use today's insulin syringes. *Am J Nurs*. 2003;103(6):46–49.
- [237] Braak EWT, Woodworth JR, Bianchi R, et al. Injection Site Effects on the Pharmacokinetics and Glucodynamics of Insulin Lispro and Regular Insulin. *Diabetes Care*. 1996;19(12):1437–1440. doi: 10.2337/diacare.19.12.1437
- [238] Frid A. Fat thickness and insulin administration, what do we know? *Infusystems Int*. 2006;5(3):17–19.
- [239] Lippert WC, Wall EJ. Optimal Intramuscular Needle-Penetration Depth. *Pediatrics*. 2008;122(3):e556–e563. doi: 10.1542/peds.2008-0374
- [240] Sonoki K, Yoshinari M, Iwase M, et al. Regurgitation of Blood into Insulin Cartridges in the Pen-like Injectors. *Diabetes Care*. 2001;24(3):603–604. doi: 10.2337/diacare.24.3.603
- [241] Shikata T, Karasawa T, Abe K, et al. Hepatitis B e Antigen and Infectivity of Hepatitis B Virus. *J Infect Dis*. 1977;136(4):571–576. doi: 10.1093/infdis/136.4.571
- [242] Scioli D, Pizzella T, Vollaro L, et al. The action of VIRKON No Foam on the hepatitis B virus. *Eur J Epidemiol*. 1997;13(8):879–883. doi: 10.1023/A:1007399926095
- [243] Herdman ML, Larck C, Schliesser SH, et al. Biological contamination of insulin pens in a hospital setting. *Am J Heal Pharm*. 2013;70(14):1244–1248. doi: 10.2146/ajhp120728
- [244] Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of Quality of Life Outcomes Following Diabetes Self-management Training. *Diabetes Educ*. 2008;34(5):815–823. doi:

10.1177/0145721708323640

- [245] Foster G, Taylor SJC, Eldridge SE, et al. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane database Syst Rev.* 2007(4):CD005108. doi: 10.1002/14651858.CD005108.pub2
- [246] Johnson TM, Murray MR, Huang Y. Associations Between Self-Management Education and Comprehensive Diabetes Clinical Care. *Diabetes Spectr.* 2010;23(1):41–46. doi: 10.2337/diaspect.23.1.41
- [247] Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care.* 2016;39(6):861–877. doi: 10.2337/dc16-0236
- [248] Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia.* 2018;61(2):257–264. doi: 10.1007/s00125-017-4513-y
- [249] Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ, и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(1):53–70. doi: 10.14341/OMET2018153-70
- [250] Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248-256.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.041
- [251] Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, et al. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference. *Ann Surg.* 2010;251(3):399–405. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181be34e7
- [252] Zimmet P, Alberti KGM, Rubino F, et al. IDF’s view of bariatric surgery in type 2 diabetes. *Lancet.* 2011;378(9786):108–110. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61027-1
- [253] Kasama K, Mui W, Lee WJ, et al. IFSO-APC Consensus Statements 2011. *Obes Surg.* 2012;22(5):677–684. doi: 10.1007/s11695-012-0610-7
- [254] Wentworth JM, Burton P, Laurie C, et al. Five-Year Outcomes of a Randomized Trial of Gastric Band Surgery in Overweight but Not Obese People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(4):e44–e45. doi: 10.2337/dc16-2149
- [255] Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2016;59(5):945–953. doi: 10.1007/s00125-016-3903-x

- [256] Busetto L, Dicker D, Azran C, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts*. 2017;10(6):597–632. doi: 10.1159/000481825
- [257] O’Kane M, Parretti HM, Pinkney J, et al. British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. *Obes Rev*. 2020;21(11):e13087. doi: 10.1111/obr.13087
- [258] Всемирная Организация Здравоохранения. *Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ*. Москва, 1998
- [259] Beck J, Greenwood DA, Blanton L, et al. 2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1409–1419. doi: 10.2337/dci17-0025
- [260] Muhlhauser I, Berger M. Patient education - evaluation of a complex intervention. *Diabetologia*. 2002;45(12):1723–1733. doi: 10.1007/s00125-002-0987-2
- [261] Майоров АЮ, Суркова ЕВ, Мотовилин ОГ, и др. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):46–52. doi: 10.14341/2072-0351-6249
- [262] Deakin T, Whitham C. Structured patient education: the X-PERT Programme. *Br J Community Nurs*. 2009;14(9):398–404. doi: 10.12968/bjcn.2009.14.9.43916
- [263] Clark M. Diabetes self-management education: A review of published studies. *Prim Care Diabetes*. 2008;2(3):113–120. doi: 10.1016/j.pcd.2008.04.004
- [264] Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, et al. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res*. 2012;12(1):213. doi: 10.1186/1472-6963-12-213
- [265] Deakin T, McShane CE, Cade JE, et al. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2005(2):CD003417. doi: 10.1002/14651858.CD003417.pub2
- [266] Norris SL, Lau J, Smith SJ, et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*.

2002;25(7):1159–1171. doi: 10.2337/diacare.25.7.1159

- [267] He X, Li J, Wang B, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):712–731. doi: 10.1007/s12020-016-1168-2
- [268] Assal JP. Educating the diabetic patient: which programme is specific to IDDM and to NIDDM? In: de Gryter W (ed) *Concepts for the ideal diabetes clinic*. New Yourk, 1992, pp. 89–104
- [269] Анциферов МБ, Майоров АЮ, Суркова ЕВ, и др. *Пособие для врачей «Структурированные программы обучения больных сахарным диабетом»*. 2003
- [270] Майоров АЮ, Суркова ЕВ, Галстян ГР, et al. *Структурированная программа обучения больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии (с набором плакатов и карточек продуктов)*. 2006
- [271] Мельниченко ГА, Суркова ЕВ, Майоров АЮ, и др. Результаты применения структурированной программы обучения больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии. *Сахарный диабет*. 2008;11(4):71–75. doi: 10.14341/2072-0351-5595
- [272] Duncan I, Ahmed T, Li Q (Emily), et al. Assessing the Value of the Diabetes Educator. *Diabetes Educ*. 2011;37(5):638–657. doi: 10.1177/0145721711416256
- [273] DESG Working Group. *Basic Curriculum for Health Care Professionals on Diabetes Therapeutic Education*. 2001
- [274] Дедов ИИ, Суркова ЕВ, Майоров АЮ, и др. Программа подготовки специалистов в области обучения больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2003;6(1):44–47. doi: 10.14341/2072-0351-6045
- [275] Дедов ИИ, Суркова ЕВ, Майоров АЮ, и др. *Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом*. Москва: Реафарм, 2004
- [276] Суркова ЕВ, Майоров АЮ, Галстян ГР, и др. *Обучение больных сахарным диабетом: Руководство для эндокринологов*. Москва: Медицина для Вас, 2007
- [277] Sadosky A, Schaefer C, Mann R, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;679–92. doi: 10.2147/DMSO.S37415
- [278] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in

- adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
- [279] Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2013;154(12):2616–2625. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.043
- [280] Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life. *Neurology.* 2017;88(20):1958–1967. doi: 10.1212/WNL.0000000000003882
- [281] Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub4
- [282] Wernicke JF, Pritchett YL, D’Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology.* 2006;67(8):1411–1420. doi: 10.1212/01.wnl.0000240225.04000.1a
- [283] Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):151–162. doi: 10.1185/03007995.2010.537589
- [284] Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1384–1395. doi: 10.2337/dc12-2480
- [285] Cryer PE. Diverse Causes of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2272–2279. doi: 10.1056/NEJMra031354
- [286] Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1845–1859. doi: 10.1210/jc.2012-4127
- [287] Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med.* 1990;150(3):589–593.
- [288] Cryer PE, Preceded by: Cryer PE. *Hypoglycemia in diabetes : pathophysiology, prevalence, and prevention.* American Diabetes Association, <https://www.worldcat.org/title/hypoglycemia-in-diabetes-pathophysiology-prevalence->

- and-prevention/oclc/953848679 (2016, accessed 28 July 2019)
- [289] Karter AJ, Moffet HH, Liu JY, et al. Surveillance of Hypoglycemia—Limitations of Emergency Department and Hospital Utilization Data. *JAMA Intern Med.* 2018;178(7):987–988. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.1014
- [290] Eli Lilly Canada Inc. *Glucagon (rDNA Origin) Product Monograph*. Toronto, 2012
- [291] Nordisk N. *GlucaGen® (glucagon) Product monograph*. Bagsvaerd, 2002
- [292] Стандарт санаторно-курортной помощи больным сахарным диабетом. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2005(1):106–107.
- [293] Агасиев АР. Потребность больных сахарным диабетом в дополнительных лечебно-диагностических услугах при санаторно-курортном лечении. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2015(42–43):93–97.
- [294] Приказ Минздрава РФ от 28.09.2020 N 1029Н ‘Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения’
- [295] Мустафина СВ, Рымар ОД, Сазонова ОВ, и др. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири. *Сахарный диабет*. 2016;19(2):113–118. doi: 10.14341/DM200418-10
- [296] Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725–731. doi: 10.2337/diacare.26.3.725
- [297] Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343–1350. doi: 10.1056/NEJM200105033441801
- [298] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512
- [299] Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9702):1677–1686. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4
- [300] Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *lancet Diabetes Endocrinol*.

2015;3(11):866–875. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0

- [301] Inker LA, Grams ME, Levey AS, et al. Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(2):206–217. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.08.013
- [302] American Diabetes Association. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Supplement_1):S175–S184. doi: 10.2337/dc22-S011
- [303] James MT, Grams ME, Woodward M, et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension With Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(4):602–612. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.338
- [304] Eberle C, Stichling S. Clinical Improvements by Telemedicine Interventions Managing Type 1 and Type 2 Diabetes: Systematic Meta-review. *J Med Internet Res.* 2021;23(2):e23244. doi: 10.2196/23244
- [305] Hu Y, Wen X, Wang F, et al. Effect of telemedicine intervention on hypoglycaemia in diabetes patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Telemed Telecare.* 2019;25(7):402–413. doi: 10.1177/1357633X18776823
- [306] Wu C, Wu Z, Yang L, et al. Evaluation of the clinical outcomes of telehealth for managing diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(43):e12962. doi: 10.1097/MD.00000000000012962
- [307] de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4):S1–S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019
- [308] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014;37(10):2864–2883. doi: 10.2337/dc14-1296
- [309] Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2012;380(9854):1662–1673. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6
- [310] Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2003;289(24):3273–3277. doi: 10.1001/jama.289.24.3273

- [311] Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, et al. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):954–961.
- [312] Murray DP, Young L, Waller J, et al. Is Dietary Protein Intake Predictive of 1-Year Mortality in Dialysis Patients? *Am J Med Sci*. 2018;356(3):234–243. doi: 10.1016/j.amjms.2018.06.010
- [313] He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane database Syst Rev*. 2004(3):CD004937. doi: 10.1002/14651858.CD004937
- [314] Mills KT, Chen J, Yang W, et al. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2016;315(20):2200–2210. doi: 10.1001/jama.2016.4447
- [315] Nilsson E, Gasparini A, Ärnlöv J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol*. 2017;245:277–284. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.035
- [316] Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):801–809. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70156-1
- [317] Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):431–437. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3
- [318] Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392–1406. doi: 10.1056/NEJMoa1407963
- [319] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845–854. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6
- [320] Lo KB, Gul F, Ram P, et al. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2020;10(1):1–10. doi: 10.1159/000503919
- [321] Salah HM, Al’Aref SJ, Khan MS, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes—Systematic review and meta-analysis of

- randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J.* 2021;232:10–22. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.064
- [322] McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511
- [323] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
- [324] Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia.* 2021;64(6):1256–1267. doi: 10.1007/s00125-021-05407-5
- [325] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744
- [326] Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
- [327] Lo C, Toyama T, Wang Y, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2018;9CD011798. doi: 10.1002/14651858.CD011798.pub2
- [328] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776–785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
- [329] Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele N V., et al. BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(12):2159–2169. doi: 10.2215/CJN.02850315
- [330] Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(6):603–615. doi: 10.1001/jama.2014.18574
- [331] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861–869. doi: 10.1056/NEJMoa011161

- [332] Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med.* 1993;118(8):577–581. doi: 10.7326/0003-4819-118-8-199304150-00001
- [333] Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145–153. doi: 10.1056/NEJM200001203420301
- [334] Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia After Initiating Renin-Angiotensin System Blockade: The Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) Project. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):pii: e005428. doi: 10.1161/JAHA.116.005428
- [335] Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Changes in Albuminuria and Subsequent Risk of Incident Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):1941–1949. doi: 10.2215/CJN.02720317
- [336] Weil EJ, Fufaa G, Jones LI, et al. Effect of Losartan on Prevention and Progression of Early Diabetic Nephropathy in American Indians With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2013;62(9):3224–3231. doi: 10.2337/db12-1512
- [337] Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1892–1903. doi: 10.1056/NEJMoa1303154
- [338] Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(9):884–894. doi: 10.1001/jama.2015.10081
- [339] Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2105–2114. doi: 10.1093/eurheartj/ehw132
- [340] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219–2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845
- [341] Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, et al. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane database Syst Rev.*

- 2014(6):CD007333. doi: 10.1002/14651858.CD007333.pub2
- [342] Аветисов СЭ, Егоров ЕА, Мошетова ЛК, и др. *Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014
- [343] Giusti C GP. Advances in biochemical mechanisms of diabetic retinopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11(3):115–163.
- [344] Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. doi: 10.14341/DM12759
- [345] Porta M, Kohner E. Screening for Diabetic Retinopathy in Europe. *Diabet Med*. 1991;8(3):197–198. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb01571.x
- [346] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1991;98(5):766–785. doi: 10.1016/S0161-6420(13)38011-7
- [347] Аветисов СЭ, Егоров ЕА, Мошетова ЛК, и др. *Офтальмология: национальное руководство. 2-ое изд.* Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018
- [348] Neroev VV, Astakhov YS, Korotkih SA, et al. Protocol of intravitreal drug delivery. Consensus of the Expert Council of Retina and Optic Nerve Diseases of the All-Russian Public Organisation «Association of Ophthalmologists». *Vestn oftal'mologii*. 2020;136(6):251. doi: 10.17116/oftalma2020136062251
- [349] International Diabetes Federation and The Fred Hollows Foundation. *Diabetes eye health: A guide for health care professionals*. Brussels: International Diabetes Federation, www.idf.org/eyecare (2015)
- [350] American Academy of Ophthalmology. *Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation Preferred Practice Pattern®*. 2020
- [351] Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of Diabetic Retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(8):902–916. doi: 10.1001/jama.298.8.902
- [352] Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med*. 2001;18(3):178–184. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00458.x

- [353] Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 2):B21–B29.
- [354] Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(11):1631–1640. doi: 10.1001/archoph.122.11.1631
- [355] Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 2):B54–B64.
- [356] Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61(3):1086–1097. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00213.x
- [357] ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233–244. doi: 10.1056/NEJMoa1001288
- [358] Do D V, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;1CD006127. doi: 10.1002/14651858.CD006127.pub2
- [359] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185–222. doi: 10.1159/000458539
- [360] Mayer-Davis EJ, Bell RA, Reboussin BA, et al. Antioxidant nutrient intake and diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1998;105(12):2264–2270. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91227-1
- [361] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1985;103(12):1796–1806.
- [362] Бровкина АФ, Астахов ЮС (ред). *Руководство по клинической офтальмологии*. Москва: Медицинское информационное агентство, 2014
- [363] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P66–P145. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.025
- [364] Standards of Medical Care in Diabetes—2021 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2021;39(1):14–43. doi: 10.2337/cd21-as01

- [365] Moutray T, Evans JR, Lois N, et al. Different lasers and techniques for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane database Syst Rev.* 2018;3CD012314. doi: 10.1002/14651858.CD012314.pub2
- [366] 14. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report No 14. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy // *Int. Ophthalmol. Clin.*- 1987.- V. 27.- P. 239-252.
- [367] Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. *JAMA.* 2015;314(20):2137–2146. doi: 10.1001/jama.2015.15217
- [368] Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology.* 1981;88(7):583–600.
- [369] Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane database Syst Rev.* 2014(11):CD011234. doi: 10.1002/14651858.CD011234.pub2
- [370] Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology.* 2015;122(2):375–381. doi: 10.1016/j.opthta.2014.08.047
- [371] Do D V, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1658–1665. doi: 10.1016/j.opthta.2012.02.010
- [372] Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1904–1914. doi: 10.1016/j.opthta.2014.04.024
- [373] World Health Organization. *Prevention of blindness from diabetes mellitus. Report of a WHO consultation.* Geneva, 2006
- [374] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016;123(6):1351–1359. doi: 10.1016/j.opthta.2016.02.022
- [375] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-

- term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977–986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
- [376] ‘Управление плановой госпитализацией в многопрофильной больнице. Методические рекомендации N 2001/144’ (утв. Минздравом РФ 09.11.2001)
- [377] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193–1203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264
- [378] Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012;15(2):171–185. doi: 10.1007/s10456-011-9249-6
- [379] Flynn HW, Chew EY, Simons BD, et al. Pars Plana Vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. *Ophthalmology.* 1992;99(9):1351–1357. doi: 10.1016/S0161-6420(92)31779-8
- [380] Early Vitrectomy for Severe Proliferative Diabetic Retinopathy in Eyes with Useful Vision. *Ophthalmology.* 1988;95(10):1307–1320. doi: 10.1016/S0161-6420(88)33015-0
- [381] Thompson JT, de Bustros S, Michels RG, et al. Results and Prognostic Factors in Vitrectomy for Diabetic Traction Retinal Detachment of the Macula. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(4):497–502. doi: 10.1001/archophth.1987.01060040067035
- [382] Misra A, Bachmann MO, Greenwood RH, et al. Trends in yield and effects of screening intervals during 17 years of a large UK community-based diabetic retinopathy screening programme. *Diabet Med.* 2009;26(10):1040–1047. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02820.x
- [383] Piyasena MMPN, Murthy GVS, Yip JLY, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of detection of any level of diabetic retinopathy using digital retinal imaging. *Syst Rev.* 2018;7(1):182. doi: 10.1186/s13643-018-0846-y
- [384] Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042
- [385] Дедов ИИ, Шестакова МВ. *Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика.* Москва: МИА, 2017
- [386] Старостина ЕГ. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы дифференциальной диагностики и системной терапии болевого синдрома. *РМЖ.* 2017(22):1665–1676.

- [387] Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015;138(1):43–52. doi: 10.1093/brain/awu307
- [388] Callaghan BC, Kerber KA, Lisabeth LL, et al. Role of Neurologists and Diagnostic Tests on the Management of Distal Symmetric Polyneuropathy. *JAMA Neurol*. 2014;71(9):1143–1149. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1279
- [389] Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):620–628. doi: 10.1002/dmrr.1226
- [390] Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2048–2052. doi: 10.2337/diacare.25.11.2048
- [391] Bastyr EJ, Price KL, Bril V, et al. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther*. 2005;27(8):1278–1294. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.08.002
- [392] Xiong Q, Lu B, Ye H, et al. The Diagnostic Value of Neuropathy Symptom and Change Score, Neuropathy Impairment Score and Michigan Neuropathy Screening Instrument for Diabetic Peripheral Neuropathy. *Eur Neurol*. 2015;74(5–6):323–327. doi: 10.1159/000441449
- [393] Meijer JWG, Smit AJ, Sonderen E V., et al. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabet Med*. 2002;19(11):962–965. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00819.x
- [394] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419–430. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60576-4
- [395] Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al. Impact of Glycemic Control Strategies on the Progression of Diabetic Peripheral Neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3208–3215. doi: 10.2337/dc13-0012
- [396] Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, et al. Peripheral Neuropathy in Adolescents and Young Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes From the SEARCH for Diabetes in Youth Follow-up Cohort: A pilot study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3903–3908. doi: 10.2337/dc13-1213
- [397] Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(5):477–

481. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.08.003

- [398] Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36(2):150–154.
- [399] Spallone V, Morganti R, D’Amato C, et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012;29(5):578–585. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x
- [400] Pham H, Armstrong DG, Harvey C, et al. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000;23(5):606–611. doi: 10.2337/diacare.23.5.606
- [401] Apfel SC, Asbury AK, Bril V, et al. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *J Neurol Sci*. 2001;189(1–2):3–5.
- [402] Kim Y, Kim H, Choi S, et al. Clinical Usefulness of the Two-site Semmes-Weinstein Monofilament Test for Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Korean Med Sci*. 2003;18(1):103–107. doi: 10.3346/jkms.2003.18.1.103
- [403] Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001;24(2):250–256. doi: 10.2337/diacare.24.2.250
- [404] Perkins BA, Orszag A, Ngo M, et al. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1549–1554. doi: 10.2337/dc09-1835
- [405] Dyck PJ, Overland CJ, Low PA, et al. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI vs. NPhys trial. *Muscle Nerve*. 2010;42(2):157–164. doi: 10.1002/mus.21661
- [406] Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–2293. doi: 10.2337/dc10-1303
- [407] Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1281–1289. doi: 10.2337/diacare.17.11.1281
- [408] Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased Prevalence of Impaired Glucose Tolerance in Patients With Painful Sensory Neuropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1448–1453. doi: 10.2337/diacare.24.8.1448

- [409] Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1141–1146. doi: 10.2337/dc12-0744
- [410] Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Curr Diab Rep*. 2014;14(9):528. doi: 10.1007/s11892-014-0528-7
- [411] Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006;20(4):216–223. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.07.005
- [412] Chantelau EA, Grützner G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? *Swiss Med Wkly*. 2014;144w13948. doi: 10.4414/smw.2014.13948
- [413] Удовиченко ОВ, Бублик ЕВ, Максимова НВ, и др. Эффективность иммобилизирующих разгрузочных повязок Total Contact Cast: обзор зарубежных рандомизированных клинических исследований и собственные данные. *Сахарный диабет*. 2010;13(2):50–55. doi: 10.14341/2072-0351-5674
- [414] Molines L, Darmon P, Raccach D. Charcot's foot: newest findings on its pathophysiology, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab*. 2010;36(4):251–255. doi: 10.1016/j.diabet.2010.04.002
- [415] Chantelau EA, Richter A. The acute diabetic Charcot foot managed on the basis of magnetic resonance imaging--a review of 71 cases. *Swiss Med Wkly*. 2013;143w13831. doi: 10.4414/smw.2013.13831
- [416] Schaper NC, Apelqvist J, Bakker K. Reducing lower leg amputations in diabetes: a challenge for patients, healthcare providers and the healthcare system. *Diabetologia*. 2012;55(7):1869–1872. doi: 10.1007/s00125-012-2588-z
- [417] Snyder RJ, Kirsner RS, Warriner RA, et al. Consensus recommendations on advancing the standard of care for treating neuropathic foot ulcers in patients with diabetes. *Ostomy Wound Manage*. 2010;56(4 Suppl):S1-24.
- [418] Martín Noguerol T, Luna Alcalá A, Beltrán LS, et al. Advanced MR Imaging Techniques for Differentiation of Neuropathic Arthropathy and Osteomyelitis in the Diabetic Foot. *RadioGraphics*. 2017;37(4):1161–1180. doi: 10.1148/rg.2017160101
- [419] Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabet Foot Ankle*.

2013;4(1):21855. doi: 10.3402/dfa.v4i0.21855

- [420] Christensen TM, Gade-Rasmussen B, Pedersen LW, et al. Duration of off-loading and recurrence rate in Charcot osteo-arthropathy treated with less restrictive regimen with removable walker. *J Diabetes Complications*. 2012;26(5):430–434. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.006
- [421] Game FL, Catlow R, Jones GR, et al. Audit of acute Charcot's disease in the UK: the CDUK study. *Diabetologia*. 2012;55(1):32–35. doi: 10.1007/s00125-011-2354-7
- [422] Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clin Biomech*. 2013;28(8):831–845. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2013.08.004
- [423] Schaper NC, Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):e3266. doi: 10.1002/dmrr.3266
- [424] Cavanagh PR, Bus SA. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127 Suppl248S-256S. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182024864
- [425] Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press*. 2011;20(6):348–354. doi: 10.3109/08037051.2011.587288
- [426] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- [427] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. *Hypertension*. 2018;71(6):e13–e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065
- [428] Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Hypertension*. 2005;45(1):142–161. doi: 10.1161/01.HYP.0000150859.47929.8e
- [429] Powers BJ, Olsen MK, Smith VA, et al. Measuring blood pressure for decision making and quality reporting: where and how many measures? *Ann Intern Med*. 2011;154(12):781–788.

doi: 10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00005

- [430] de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–1284. doi: 10.2337/dci17-0026
- [431] Bobrie G, Genès N, Vaur L, et al. Is ‘isolated home’ hypertension as opposed to ‘isolated office’ hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med*. 2001;161(18):2205–2211.
- [432] Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111(14):1777–1783. doi: 10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B
- [433] Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2013(10):CD008277. doi: 10.1002/14651858.CD008277.pub2
- [434] Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717. doi: 10.1136/bmj.i717
- [435] Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26(2):142–148. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02640.x
- [436] Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24(2):215–233. doi: 10.1097/01.hjh.0000199800.72563.26
- [437] Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of Dietary Sodium Reduction on Blood Pressure in Subjects With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2009;54(3):475–481. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235
- [438] Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1189–1196. doi: 10.3945/ajcn.2010.29673
- [439] Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories. *JAMA*. 2013;309(1):71–82. doi: 10.1001/jama.2012.113905

- [440] Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1998;158(11):1197–1207.
- [441] Doll R, Peto R, Wheatley K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994;309(6959):901–911. doi: 10.1136/bmj.309.6959.901
- [442] Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, et al. Impact of Resistance Training on Blood Pressure and Other Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension*. 2011;58(5):950–958. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177071
- [443] Bakris GL, Weir MR, Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5(3):202–209.
- [444] Webster R, Salam A, de Silva HA, et al. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(6):566–579. doi: 10.1001/jama.2018.10359
- [445] Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, et al. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(3):116–125.
- [446] Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):77–85. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.046
- [447] Чазова ИЕ, Мычка ВБ. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом: результаты исследования ALMAZ. *Системные гипертензии*. 2006(2):14–17.
- [448] Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013;20131–9. doi: 10.1155/2013/541689
- [449] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425

- [450] Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(2):261–291. doi: 10.1007/s00259-003-1344-5
- [451] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. Epub ahead of print 31 August 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
- [452] Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2729–2736. doi: 10.2337/dc07-9927
- [453] Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular Effect of Bans on Smoking in Public Places. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(14):1249–1255. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.022
- [454] World Health Organization. *IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, vol. 14: Effectiveness of Tax and Price Policies for Tobacco Control*. Lyon, 2011
- [455] Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2004(1):CD003041. doi: 10.1002/14651858.CD003041.pub2
- [456] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–1290. doi: 10.1056/NEJMoa1200303
- [457] Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260(14):2088–2093.
- [458] Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215–225. doi: 10.1093/eurheartj/ehi115
- [459] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
- [460] Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571–1582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950
- [461] Zhang X-L, Zhu Q-Q, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-

- analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med.* 2015;13(1):123. doi: 10.1186/s12916-015-0358-8
- [462] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563–1574. doi: 10.1056/NEJMoa1001282
- [463] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russ J Cardiol.* 2020;25(5):3826. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
- [464] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849–1861. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2
- [465] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
- [466] Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet.* 1992;340(8833):1421–1425. doi: 10.1016/0140-6736(92)92619-q
- [467] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2018;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
- [468] ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1529–1539. doi: 10.1056/NEJMoa1804988
- [469] Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2019;394(10204):1169–1180. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31887-2
- [470] Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3271–3280. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.079

- [471] BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503–2515. doi: 10.1056/NEJMoa0805796
- [472] Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, et al. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(15):1581–1590. doi: 10.1001/jama.2013.279208
- [473] Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
- [474] Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
- [475] Senthinathan A, Kelly V, Dzingina M, et al. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343d6646. doi: 10.1136/bmj.d6646
- [476] Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1304–1311. doi: 10.2337/dc12-0719
- [477] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
- [478] Hernandez A V., Usmani A, Rajamanickam A, et al. Thiazolidinediones and Risk of Heart Failure in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(2):115–128. doi: 10.2165/11587580-000000000-00000
- [479] Komajda M, McMurray JJV, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J*. 2010;31(7):824–831. doi: 10.1093/eurheartj/ehp604
- [480] Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, и др. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. doi: 10.18087/cardio.2475
- [481] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776–803. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025
- [482] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect

- on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018;20083–89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012
- [483] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
- [484] McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co- transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA- HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665–675. doi: 10.1002/ejhf.1432
- [485] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
- [486] Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients With Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Circ Hear Fail*. 2013;6(3):395–402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162
- [487] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225
- [488] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228–1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917
- [489] Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care*. 2017;40(5):706–714. doi: 10.2337/dc16-1943
- [490] Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005;111(5):583–590. doi: 10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1
- [491] Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2345–2351. doi: 10.2337/diacare.28.10.2345
- [492] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–1326. doi:

10.1056/NEJMoa1307684

- [493] Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–2076. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
- [494] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352
- [495] Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69–79. doi: 10.1001/jama.2018.18269
- [496] Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18–25. doi: 10.1007/s00125-006-0491-1
- [497] Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2021–2027. doi: 10.2337/dc12-0200
- [498] National Institute for Health and Clinical Excellence. *Diabetic Foot Problems. Inpatient management of diabetic foot problems*. London, 2011
- [499] Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, et al. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *BMJ*. 1982;284(6320):928–930. doi: 10.1136/bmj.284.6320.928
- [500] Feinglass J, Shively VP, Martin GJ, et al. How ‘preventable’ are lower extremity amputations? A qualitative study of patient perceptions of precipitating factors. *Disabil Rehabil*. 2012;34(25):2158–2165. doi: 10.3109/09638288.2012.677936
- [501] Sumpio BE, Armstrong DG, Lavery LA, et al. The role of interdisciplinary team approach in the management of the diabetic foot: a joint statement from the Society for Vascular Surgery and the American Podiatric Medical Association. *J Vasc Surg*. 2010;51(6):1504–1506. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.010
- [502] Ababneh M, Al Aayed MY, Robert AA, et al. Clinical Utility of the Ankle-Brachial Index and Toe Brachial Index in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Curr Diabetes Rev*.;15. Epub ahead of print 31 May 2019. DOI: 10.2174/1573399815666190531093238

- [503] Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Int Angiol.* 2000;19(1 Suppl 1):1–304.
- [504] Huen KH, Chowdhury R, Shafii SM, et al. Smoking Cessation Is the Least Successful Outcome of Risk Factor Modification in Uninsured Patients with Symptomatic Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Surg.* 2015;29(1):42–49. doi: 10.1016/j.avsg.2014.09.014
- [505] The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
- [506] Rickels MR, Mueller R, Teff KL, et al. β -cell secretory capacity and demand in recipients of islet, pancreas, and kidney transplants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1238–1246. doi: 10.1210/jc.2009-2289
- [507] Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское научное общество рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов, et al. *Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей.* Москва, 2013
- [508] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representati. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017;18(7):547–612. doi: 10.1714/2729.27821
- [509] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. *IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease.* 2019
- [510] Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI). *J Vasc Surg.* 2014;59(1):220-234.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2013.08.003
- [511] Collins R, Burch J, Cranny G, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ.* 2007;334(7606):1257. doi: 10.1136/bmj.39217.473275.55
- [512] Dominguez A, Bahadorani J, Reeves R, et al. Endovascular therapy for critical limb

- ischemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(4):429–444. doi: 10.1586/14779072.2015.1019472
- [513] Manzi M, Palena L, Cester G. Endovascular techniques for limb salvage in diabetics with crural and pedal disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2011;52(4):485–492.
- [514] Belch JJF, Dormandy J. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg.* 2010;52(4):825-833.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.027
- [515] Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J.* 2008;30(2):192–201. doi: 10.1093/eurheartj/ehn534
- [516] Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095
- [517] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):219–229. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
- [518] Kronlage M, Blessing E, Müller OJ, et al. Anticoagulation in addition to dual antiplatelet therapy has no impact on long-term follow-up after endovascular treatment of (sub)acute lower limb ischemia. *Vasa.* 2019;48(4):321–329. doi: 10.1024/0301-1526/a000786
- [519] Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, et al. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(7):574–600. doi: 10.1002/dmrr.2319
- [520] Crawford F, Cezard G, Chappell FM, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technol Assess (Rockv)*. 2015;19(57):1–210. doi: 10.3310/hta19570
- [521] Monteiro- Soares M, Russell D, Boyko EJ, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1):e3273. doi: 10.1002/dmrr.3273
- [522] Mayor J, Chung J, Zhang Q, et al. Using the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection classification to identify patients most likely to benefit from

- revascularization. *J Vasc Surg*. 2019;70(3):776-785.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2018.11.039
- [523] Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1e3276. doi: 10.1002/dmrr.3276
- [524] Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med*. 2018;35(1):78–88. doi: 10.1111/dme.13537
- [525] Tan T-W, Shih C-D, Concha-Moore KC, et al. Disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211481. doi: 10.1371/journal.pone.0211481
- [526] Zha M-L, Cai J-Y, Chen H-L. A Bibliometric Analysis of Global Research Production Pertaining to Diabetic Foot Ulcers in the Past Ten Years. *J Foot Ankle Surg*. 2019;58(2):253–259. doi: 10.1053/j.jfas.2018.08.052
- [527] Peters EJG, Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am*. 2013;97(5):911–946. doi: 10.1016/j.mcna.2013.04.005
- [528] Lavery LA, Peters EJG, Armstrong DG, et al. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(3):347–352. doi: 10.1016/j.diabres.2008.11.030
- [529] Sotto A, Richard J-L, Jourdan N, et al. Miniaturized Oligonucleotide Arrays. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2051–2056. doi: 10.2337/dc07-0461
- [530] Senneville É, Lipsky BA, Abbas ZG, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):e3281. doi: 10.1002/dmrr.3281
- [531] Peters EJG, Lipsky BA, Senneville É, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):e3282. doi: 10.1002/dmrr.3282
- [532] Senneville E, Melliez H, Beltrand E, et al. Culture of Percutaneous Bone Biopsy Specimens For Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis: Concordance With Ulcer Swab Cultures. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):57–62. doi: 10.1086/498112
- [533] Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, et al. Pathogens Isolated From Deep Soft Tissue and Bone in Patients With Diabetic Foot Infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008;98(4):290–295. doi: 10.7547/0980290

- [534] Noor S, Raghav A, Parwez I, et al. Molecular and culture based assessment of bacterial pathogens in subjects with diabetic foot ulcer. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2018;12(3):417–421. doi: 10.1016/j.dsx.2018.03.001
- [535] Percival SL, Malone M, Mayer D, et al. Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2018;15(5):776–782. doi: 10.1111/iwj.12926
- [536] Álvaro-Afonso FJ, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, et al. Cortical disruption is the most reliable and accurate plain radiographic sign in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Med.* 2019;36(2):258–259. doi: 10.1111/dme.13824
- [537] O’Meara S, Nelson EA, Golder S, et al. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med.* 2006;23(4):341–347. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01830.x
- [538] Ramanujam CL, Han D, Zgonis T. Medical Imaging and Laboratory Analysis of Diagnostic Accuracy in 107 Consecutive Hospitalized Patients With Diabetic Foot Osteomyelitis and Partial Foot Amputations. *Foot Ankle Spec.* 2018;11(5):433–443. doi: 10.1177/1938640017750255
- [539] Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic Accuracy of the Physical Examination and Imaging Tests for Osteomyelitis Underlying Diabetic Foot Ulcers: Meta- Analysis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):519–527. doi: 10.1086/590011
- [540] Cohen M, Cerniglia B, Gorbachova T, et al. Added value of MRI to X-ray in guiding the extent of surgical resection in diabetic forefoot osteomyelitis: a review of pathologically proven, surgically treated cases. *Skeletal Radiol.* 2019;48(3):405–411. doi: 10.1007/s00256-018-3045-y
- [541] Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AWJM, et al. Detection of Osteomyelitis in the Diabetic Foot by Imaging Techniques: A Systematic Review and Meta-analysis Comparing MRI, White Blood Cell Scintigraphy, and FDG-PET. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1111–1120. doi: 10.2337/dc17-0532
- [542] Weinstein D, Wang A, Chambers R, et al. Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Osteomyelitis in Diabetic Foot Infections. *Foot Ankle.* 1993;14(1):18–22. doi: 10.1177/107110079301400104
- [543] Bus SA. The Role of Pressure Offloading on Diabetic Foot Ulcer Healing and Prevention of Recurrence. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(3 Suppl):179S-187S. doi:

10.1097/PRS.0000000000002686

- [544] Fernando ME, Crowther RG, Pappas E, et al. Plantar Pressure in Diabetic Peripheral Neuropathy Patients with Active Foot Ulceration, Previous Ulceration and No History of Ulceration: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2014;9(6):e99050. doi: 10.1371/journal.pone.0099050
- [545] Jeffcoate W, Game F, Turtle-Savage V, et al. Evaluation of the effectiveness and cost-effectiveness of lightweight fibreglass heel casts in the management of ulcers of the heel in diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2017;21(34):1–92. doi: 10.3310/hta21340
- [546] Piaggese A, Goretti C, Iacopi E, et al. Comparison of Removable and Irremovable Walking Boot to Total Contact Casting in Offloading the Neuropathic Diabetic Foot Ulceration. *Foot Ankle Int*. 2016;37(8):855–861. doi: 10.1177/1071100716643429
- [547] Bus SA, van Netten JJ, Kottink AI, et al. The efficacy of removable devices to offload and heal neuropathic plantar forefoot ulcers in people with diabetes: a single-blinded multicentre randomised controlled trial. *Int Wound J*. 2018;15(1):65–74. doi: 10.1111/iwj.12835
- [548] Gordon KA, Lebrun EA, Tomic-Canic M, et al. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers. *Skinmed*. 2012;10(1):24–26.
- [549] Митиш ВА, Ерошкин ИА, Галстян ГР, и др. Гнойно-некротические поражения нейроишемической формы синдрома диабетической стопы. Новые возможности комплексного хирургического лечения. *Эндокринная хирургия*. 2008;2(1):15–19. doi: 10.14341/2306-3513-2008-1-15-19
- [550] Caputo WJ, Beggs DJ, DeFede JL, et al. A prospective randomised controlled clinical trial comparing hydrosurgery debridement with conventional surgical debridement in lower extremity ulcers. *Int Wound J*. 2008;5(2):288–294. doi: 10.1111/j.1742-481X.2007.00490.x
- [551] Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):781–788. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30012-2
- [552] Vas P, Rayman G, Dhatariya K, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*.

- 2020;36(S1):e3284. doi: 10.1002/dmrr.3284
- [553] Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):e3280. doi: 10.1002/dmrr.3280
- [554] Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, et al. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD009061. doi: 10.1002/14651858.CD009061.pub2
- [555] Jongsma H, Bekken JA, Akkersdijk GP, et al. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2017;65(4):1208-1219.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2016.10.100
- [556] Lo ZJ, Lin Z, Pua U, et al. Diabetic Foot Limb Salvage—A Series of 809 Attempts and Predictors for Endovascular Limb Salvage Failure. *Ann Vasc Surg*. 2018;499–16. doi: 10.1016/j.avsg.2018.01.061
- [557] Lejay A, Georg Y, Tartaglia E, et al. Long-Term Outcomes of Direct and Indirect Below-The-Knee Open Revascularization Based on the Angiosome Concept in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(4):983–989. doi: 10.1016/j.avsg.2013.08.026
- [558] Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Andros G, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(S1):136–144. doi: 10.1002/dmrr.2705
- [559] Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J*. 2018;19983–91. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.011
- [560] Raymond Foley T, Singh GD, Kokkinidis DG, et al. High- Intensity Statin Therapy Is Associated With Improved Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e005699. doi: 10.1161/JAHA.117.005699
- [561] Yang Q, Zhang Y, Yin H, et al. Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Ann Vasc Surg*. 2020;62442–451. doi: 10.1016/j.avsg.2019.05.041
- [562] Berlanga-Acosta J, Fernández-Montequín J, Valdés-Pérez C, et al. Diabetic Foot Ulcers and Epidermal Growth Factor: Revisiting the Local Delivery Route for a Successful Outcome.

- [563] Lavery LA, Murdoch DP, Kim PJ, et al. Negative Pressure Wound Therapy With Low Pressure and Gauze Dressings to Treat Diabetic Foot Wounds. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(2):346–349. doi: 10.1177/1932296813519012
- [564] Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(10):CD010318. doi: 10.1002/14651858.CD010318.pub3
- [565] Зайцева ЕЛ, Доронина ЛП, Молчков РВ, и др. Влияние терапии отрицательным давлением на репаративные процессы в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы. *Сахарный диабет.* 2014;17(3):113–121. doi: 10.14341/DM20143113-121
- [566] Bonner T, Foster M, Spears-Lanoix E. Type 2 diabetes-related foot care knowledge and foot self-care practice interventions in the United States: a systematic review of the literature. *Diabet Foot Ankle.* 2016;7(1):29758. doi: 10.3402/dfa.v7.29758
- [567] Netten JJ, Raspovic A, Lavery LA, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1):e3270. doi: 10.1002/dmrr.3270
- [568] Donohoe ME, Fletton JA, Hook A, et al. Improving foot care for people with diabetes mellitus - a randomized controlled trial of an integrated care approach. *Diabet Med.* 2000;17(8):581–587. doi: 10.1046/j.1464-5491.2000.00336.x
- [569] Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of Maternal GHb Concentration to Estimate the Risk of Congenital Anomalies in the Offspring of Women with Prepregnancy Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1920–1925. doi: 10.2337/dc07-0278
- [570] Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012;35(3):574–580. doi: 10.2337/dc11-1687
- [571] Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, et al. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10(1):63. doi: 10.1186/1471-2393-10-63
- [572] Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM.* 2001;94(8):435–444.

doi: 10.1093/qjmed/94.8.435

- [573] Peterson C, Grosse SD, Li R, et al. Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):74.e1-74.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.009
- [574] Boulot P, Chabbert-Buffet N, D'Ercole C, et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(11):2990–2993. doi: 10.2337/diacare.26.11.2990
- [575] Ekpebegh CO, Coetzee EJ, van der Merwe L, et al. A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational Type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. *Diabet Med*. 2007;24(3):253–258. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02053.x
- [576] Roland JM, Murphy HR, Ball V, et al. The pregnancies of women with Type 2 diabetes: poor outcomes but opportunities for improvement. *Diabet Med*. 2005;22(12):1774–1777. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01784.x
- [577] Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin Glargine Safety in Pregnancy: A transplacental transfer study. *Diabetes Care*. 2010;33(1):29–33. doi: 10.2337/dc09-1045
- [578] Holcberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115(1):117–118. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.10.006
- [579] Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, et al. Transfer of Insulin Lispro Across the Human Placenta: In vitro perfusion studies. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1390–1394. doi: 10.2337/diacare.26.5.1390
- [580] Suffecool K, Rosenn B, Niederkofler EE, et al. Insulin Detemir Does Not Cross the Human Placenta. *Diabetes Care*. 2015;38(2):e20–e21. doi: 10.2337/dc14-2090
- [581] Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, et al. Pregnancy Outcome Following Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Antagonists. *Hypertension*. 2012;60(2):444–450. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196352
- [582] Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. 2015;350(10):h1035. doi: 10.1136/bmj.h1035
- [583] Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic Control and Progression of Retinopathy: The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care*. 1995;18(5):631–637. doi: 10.2337/diacare.18.5.631

- [584] Damm JA, Asbjornsdottir B, Callesen NF, et al. Diabetic Nephropathy and Microalbuminuria in Pregnant Women With Type 1 and Type 2 Diabetes: Prevalence, antihypertensive strategy, and pregnancy outcome. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3489–3494. doi: 10.2337/dc13-1031
- [585] Ringholm L, Damm JA, Vestgaard M, et al. Diabetic Nephropathy in Women With Preexisting Diabetes: From Pregnancy Planning to Breastfeeding. *Curr Diab Rep*. 2016;16(2):12. doi: 10.1007/s11892-015-0705-3
- [586] Carr DB, Koontz GL, Gardella C, et al. Diabetic nephropathy in pregnancy: suboptimal hypertensive control associated with preterm delivery. *Am J Hypertens*. 2006;19(5):513–519. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.12.010
- [587] Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2587–2598. doi: 10.2215/CJN.10841210
- [588] O’Neill SM, Kenny LC, Khashan AS, et al. Different insulin types and regimens for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;2CD011880. doi: 10.1002/14651858.CD011880.pub2
- [589] Simmons D, Thompson CF, Conroy C, et al. Use of Insulin Pumps in Pregnancies Complicated by Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes in a Multiethnic Community. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2078–2082. doi: 10.2337/diacare.24.12.2078
- [590] Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, et al. Effectiveness of a Regional Prepregnancy Care Program in Women With Type 1 and Type 2 Diabetes: Benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2514–2520. doi: 10.2337/dc10-1113
- [591] American Diabetes Association. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S100–S110. doi: 10.2337/dc21-S008
- [592] Abell SK, Boyle JA, de Courten B, et al. Impact of type 2 diabetes, obesity and glycaemic control on pregnancy outcomes. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2017;57(3):308–314. doi: 10.1111/ajo.12521
- [593] Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, et al. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: Systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006;6(1):30. doi: 10.1186/1471-2393-6-30

- [594] Wahabi HA, Esmail SA, Fayed A, et al. Pre-existing diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. *BMC Res Notes*. 2012;5(1):496. doi: 10.1186/1756-0500-5-496
- [595] Taylor C, McCance DR, Chappell L, et al. Implementation of guidelines for multidisciplinary team management of pregnancy in women with pre-existing diabetes or cardiac conditions: results from a UK national survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):434. doi: 10.1186/s12884-017-1609-9
- [596] Tieu J, Middleton P, Crowther CA, et al. Preconception care for diabetic women for improving maternal and infant health. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;8CD007776. doi: 10.1002/14651858.CD007776.pub3
- [597] Meneilly GS, Knip A, Miller DB, et al. Diabetes in Older People. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S283–S295. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.021
- [598] LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1520–1574. doi: 10.1210/jc.2019-00198
- [599] Общероссийская общественная организация ‘Российская ассоциация геронтологов и гериатров’. *Клинические рекомендации ‘Старческая астения’*. 2020
- [600] Общероссийская общественная организация ‘Российское общество психиатров’, Общественная организация ‘Российская ассоциация геронтологов и гериатров’. *Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста*. 2020
- [601] International Diabetes Federation Working Group. *Managing older people with Type 2 Diabetes . Global Guideline*. Brussels: International Diabetes Federation, 2013
- [602] Ткачева ОН, Рунихина НК, Остапенко ВС, и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии*. 2017;30(2):236–242.
- [603] American Diabetes Association. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S195–S207. doi: 10.2337/dc22-S013
- [604] Scherthaner G, Barnett AH, Patel S, et al. Safety and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged ≥ 65 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1078–1086. doi: 10.1111/dom.12321
- [605] Round EM, Engel SS, Golm GT, et al. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging*. 2014;31(3):203–214. doi:

- [606] Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9902):1413–1423. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61500-7
- [607] Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E, et al. Tolerability and efficacy of glyceemic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging*. 2013;8419–430. doi: 10.2147/CIA.S41246
- [608] Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(5):405–418. doi: 10.1016/j.amjopharm.2010.10.003
- [609] Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(4):863–869. doi: 10.1185/03007995.2011.554532
- [610] Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):906–914. doi: 10.1111/dom.12102
- [611] Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(7):751–755. doi: 10.1111/j.1532-5415.1996.tb03729.x
- [612] Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1681–1686.
- [613] Greco D, Pisciotta M, Gambina F, et al. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol diabetes*. 2010;118(4):215–219. doi: 10.1055/s-0029-1241823
- [614] Chilcott J, Tappenden P, Jones ML, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2001;23(11):1792–1823.
- [615] Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(1):32–39. doi: 10.1503/cmaj.080486
- [616] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н ‘Об

утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям' (с изменениями и дополнениями)

- [617] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.09.2020 № 967н "О внесении изменения в приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н "Об утверждении национального календаря профилактич
- [618] Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine*. 2017;35(38):5095–5101. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.095
- [619] Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9198):93–97. doi: 10.1016/S0140-6736(99)05190-9
- [620] Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, et al. Effectiveness of Influenza Vaccine in Health Care Professionals. *JAMA*. 1999;281(10):908–913. doi: 10.1001/jama.281.10.908
- [621] Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 1996;156(14):1546–1550.
- [622] Simpson CR, Lone NI, Kavanagh K, et al. Evaluating the effectiveness, impact and safety of live attenuated and seasonal inactivated influenza vaccination: protocol for the Seasonal Influenza Vaccination Effectiveness II (SIVE II) study. *BMJ Open*. 2017;7(2):e014200. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014200
- [623] Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, et al. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect*. 2017;75(5):381–394. doi: 10.1016/j.jinf.2017.09.010
- [624] Darvishian M, van den Heuvel ER, Bissielo A, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in community-dwelling elderly people: an individual participant data meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Respir Med*. 2017;5(3):200–211. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30043-7
- [625] Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13(1):53.

doi: 10.1186/s12916-015-0295-6

- [626] Demurtas J, Celotto S, Beaudart C, et al. The efficacy and safety of influenza vaccination in older people: An umbrella review of evidence from meta-analyses of both observational and randomized controlled studies. *Ageing Res Rev.* 2020;62101118. doi: 10.1016/j.arr.2020.101118
- [627] Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(1):95–108. doi: 10.2337/diacare.23.1.95
- [628] Чучалин АГ, Брико НИ, Авдеев СН, и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология.* 2019;29(1):19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
- [629] Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177985. doi: 10.1371/journal.pone.0177985
- [630] Isturiz R, Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPiTA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(7):1825–1827. doi: 10.1080/21645515.2015.1043502
- [631] Webber C, Patton M, Patterson S, et al. Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Vaccine.* 2017;35(9):1266–1272. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.032
- [632] LeBlanc JJ, ElSherif M, Ye L, et al. Streptococcus pneumoniae serotype 3 is masking PCV13-mediated herd immunity in Canadian adults hospitalized with community acquired pneumonia: A study from the Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian immunization research Network (CIRN). *Vaccine.* 2019;37(36):5466–5473. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.05.003
- [633] Greenberg RN, Gurtman A, Freck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine.* 2014;32(20):2364–2374. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.002
- [634] Paradiso PR. Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults: A New Paradigm. *Clin Infect Dis.* 2012;55(2):259–264. doi: 10.1093/cid/cis359
- [635] Feld J, Janssen A, Abbas Z, et al. *Глобальные Практические Рекомендации Всемирной*

Гастроэнтерологической Организации. *Гепатит В*. World Gastroenterology Organisation, 2015

- [636] Van Den Ende C, Marano C, Van Ahee A, et al. The immunogenicity and safety of GSK's recombinant hepatitis B vaccine in adults: a systematic review of 30 years of experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(8):811–832. doi: 10.1080/14760584.2017.1338568
- [637] Van Der Meeren O, Peterson JT, Dionne M, et al. Prospective clinical trial of hepatitis B vaccination in adults with and without type-2 diabetes mellitus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(8):2197–2203. doi: 10.1080/21645515.2016.1164362
- [638] Elhanan E, Boaz M, Schwartz I, et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the immunogenicity of a PreS/S hepatitis B vaccine Sci-B-VacTM, as compared to Engerix B®, among vaccine naïve and vaccine non-responder dialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(1):151–158. doi: 10.1007/s10157-017-1416-7
- [639] Van Der Meeren O, Crasta P, Chevart B, et al. Characterization of an age-response relationship to GSK's recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults: An integrated analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(7):1725–1728. doi: 10.1080/21645515.2015.1039758
- [640] Keating GM, Noble S. Recombinant Hepatitis B Vaccine (Engerix-B??). *Drugs*. 2003;63(10):1021–1051. doi: 10.2165/00003495-200363100-00006
- [641] Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, et al. COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):526–532. doi: 10.2337/dc20-2260
- [642] Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
- [643] Методические рекомендации (Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 января 2021г. №1/И/1-333)
- [644] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 декабря 2020 г. N 1307н "О внесении изменений в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. N 125н
- [645] Rogliani P, Chetta A, Cazzola M, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies: A Network Meta-Analysis across Vaccines. *Vaccines*. 2021;9(3):227. doi: 10.3390/vaccines9030227

- [646] Logunov DY, Dolzhikova I V, Shcheblyakov D V, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
- [647] *COVID-19 vaccines*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33355732> (2006)
- [648] Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet*. 2021;397(10275):642–643. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00191-4
- [649] Бакулин ИГ, Жданов КВ, Дроздова ЛЮ, и др. Возможности вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у взрослого населения. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020(4(77)):4–19. doi: 10.47843/2074-9120_2020_4_4
- [650] Balakrishnan VS. The arrival of Sputnik V. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1128. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30709-X
- [651] COVID research: a year of scientific milestones. *Nature*. Epub ahead of print 5 May 2021. DOI: 10.1038/d41586-020-00502-w
- [652] Шестакова МВ, Викулова ОК, Исаков МА, и др. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):35–46. doi: 10.14341/probl12458
- [653] Ho C-H, Jaw F-S, Wu C-C, et al. The Prevalence and the Risk Factors of Testosterone Deficiency in Newly Diagnosed and Previously Known Type 2 Diabetic Men. *J Sex Med*. 2015;12(2):389–397. doi: 10.1111/jsm.12777
- [654] Ding EL, Song Y, Malik VS, et al. Sex Differences of Endogenous Sex Hormones and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2006;295(11):1288–1299. doi: 10.1001/jama.295.11.1288
- [655] Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and Biochemical Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes: Correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 2007;30(4):911–917. doi: 10.2337/dc06-1426
- [656] Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Characteristics of Androgen Deficiency in Late-Onset Hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1508–1516. doi: 10.1210/jc.2011-2513
- [657] Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, et al. Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and the Metabolic Syndrome in Men: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e100409. doi: 10.1371/journal.pone.0100409

[658] Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496–507. doi: 10.14341/omet12817

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Дедов Иван Иванович** – академик РАН, д.м.н., профессор; президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации. dedov@endocrincentr.ru

2. **Шестакова Марина Владимировна** – академик РАН, д.м.н., профессор; директор Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный ученый секретарь и член Президиума Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD); член Американской диабетической ассоциации (ADA); сопредседатель секции сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета при Российском кардиологическом обществе; член экспертного совета ВАК по терапевтическим наукам. shestakova.mv@gmail.com

3. **Майоров Александр Юрьевич** - д.м.н., профессор, заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент ОООИ «Российская Диабетическая Ассоциация»; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD); член Американской диабетической ассоциации (ADA); член Европейской научной группы по обучению пациентов с диабетом (DESG). education@endocrincentr.ru

4. **Шамхалова Минара Шамхаловна** – д.м.н., профессор, заведующая отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Американской диабетической ассоциации (ADA). shamkhalova@mail.ru

5. **Сухарева Ольга Юрьевна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). olgasukhareva@mail.ru

6. **Галстян Гагик Радикович** - д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог Департамента

здравоохранения Московской области; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD); член Американской диабетической ассоциации (ADA). galstyangagik964@gmail.com

7. **Токмакова Алла Юрьевна** – д.м.н., главный научный сотрудник отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). alla-tokmakova@yandex.ru

8. **Никонова Татьяна Васильевна** – д.м.н., руководитель отдела по вопросам лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Координационного совета «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). tatiana_nikonova@mail.ru

9. **Суркова Елена Викторовна** - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения терапии диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской научной группы по обучению пациентов с диабетом (DESG). elenasurkova@mail.ru

10. **Кононенко Ирина Владимировна** - к.м.н., руководитель отдела по вопросам исследований и разработок Координационного совета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). shakhtarina@bk.ru

11. **Егорова Дарья Никитична** – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). egorovadasha@yandex.ru

12. **Ибрагимова Людмила Ибрагимовна** - к.м.н., ведущий научный сотрудник центра «Диабет и беременность» ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейского общества молодых эндокринологов (EYES). ibragimovaliudmila@gmail.com

13. **Шестакова Екатерина Алексевна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). katiashestakova@mail.ru

14. **Клефторгова Инна Игоревна** – к.м.н., заведующая отделом координации оказания стационарной помощи, врач-эндокринолог отделения диабетической болезни

почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). iklefort@mail.ru

15. **Скляник Игорь Александрович** – к.м.н., научный сотрудник отдела прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). sklyanik.igor@gmail.com

16. **Ярек-Мартынова Ивона Яновна** – к.м.н., заместитель главного врача, ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации кардиоваскулярной профилактики и реабилитации (ЕАСРР). iwonamj@mail.ru

17. **Северина Анастасия Сергеевна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). ansev1@mail.ru

18. **Мартынов Сергей Андреевич** – д.м.н., заведующий кабинетом экстракорпоральных методов лечения почечной патологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российского диализного общества (РДО); член Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA – EDTA). smartynov@inbox.ru

19. **Викулова Ольга Константиновна** – д.м.н., заведующая отделом эпидемиологии эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). olga-vikulova-1973@yandex.ru

20. **Калашников Виктор Юрьевич** – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель Координационного совета - заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по координации эндокринологической службы, заведующий отделом кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. victor9368@gmail.com

21. **Бондаренко Ирина Зиятовна** – д.м.н., главный научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. iz_bondarenko@mail.ru

22. **Гомова Ирина Сергеевна** – к.м.н., врач функциональной диагностики отдела кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ivist08@yandex.ru

23. **Роживанов Роман Викторович** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. rrozhivanov@mail.ru

24. **Старостина Елена Георгиевна** – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). elena.starostina59@yandex.ru

25. **Аметов Александр Сергеевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD); член Американской диабетической ассоциации (ADA). alexander.ametov@gmail.com

26. **Анциферов Михаил Борисович** – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). antsiferov@rambler.ru

27. **Бардымова Татьяна Прокопьевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-эндокринолог Министерства здравоохранения Иркутской области; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). tpbardymova@mail.ru

28. **Бондарь Ирина Аркадьевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Сибирском федеральном округе; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). ibondar2008@gmail.com

29. **Валеева Фарида Вадутовна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Приволжском федеральном округе; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) val_farida@mail.ru

30. **Демидова Татьяна Юльевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). t.y.demidova@gmail.com

31. **Киселева Татьяна Петровна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации», главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Уральском федеральном округе; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); председатель РОО «Свердловская ассоциация эндокринологов. kistapet@mail.ru

32. **Климонт Вадим Валерьевич** – д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя филиала по научной работе, заведующий лабораторией эндокринологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии - филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН»; член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). klimontov@mail.ru

33. **Мкртумян Ашот Мусаелович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.Е. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель научного отдела эндокринных и метаболических нарушений МКНЦ им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD); член Американской диабетической ассоциации (ADA). vagrashot@mail.ru

34. **Петунина Нина Александровна** – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Центральном

федеральном округе; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD); член Американской диабетической ассоциации (ADA). napetunina@mail.ru

35. **Рюткина Людмила Александровна** – д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD); председатель Новосибирской ассоциации эндокринологов. larut@list.ru

36. **Суплотова Людмила Александровна** – д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог Департамента здравоохранения Тюменской области; вице-президент Российской ассоциации эндокринологов. suplotovala@mail.ru

37. **Ушакова Ольга Вячеславовна** - д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и профилактической медицины КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края; главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Дальневосточном федеральном округе; главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Хабаровского края; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). oluschk@mail.ru

38. **Халимов Юрий Шавкатович** – д.м.н., профессор, начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»; главный эндокринолог Министерства обороны Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). yushkha@gmail.com

Конфликт интересов:

Ни у кого из членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей, а также иных обязанностей, в том числе связанных с разработкой и рассмотрением клинических рекомендаций, вследствие противоречия между личной заинтересованностью указанных лиц и интересами пациентов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи – эндокринологи;
2. Врачи – терапевты;
3. Врачи общей практики.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|-----|---|
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|-----|--|
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УУР | Расшифровка |
|------------|---|
| А | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| С | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1) **Техника инъекций и инфузии при лечении сахарного диабета.**

Методическое руководство <https://apicr.minzdrav.gov.ru/static/MP102.PDF>

2) **Характеристики сахароснижающих препаратов.**

| АТХ-классификация | Международное непатентованное наименование | Суточная доза (мг) | Кратность приема (раз/сутки) | Длительность действия (часы) |
|---|---|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| Производные сульфонилмочевины | Глибенкламид** микронизированный | 1,75 – 10,5 | 1 – 2 | 16 – 24 |
| | Глибенкламид** немикронизированный | 2,5 – 15 | 1 – 2 | 16 – 24 |
| | Гликлазид** | 80 – 320 | 1 – 2 | 16 – 24 |
| | Гликлазид** с модифицированным высвобождением | 30 – 120 | 1 | 24 |
| | Глимепирид | 1 – 6 | 1 | 24 |
| | Гликвидон | 15– 180 | 1 – 3 | 8 – 12 |
| Другие гипогликемические препараты, кроме инсулинов | Репаглинид** | 0,5 – 16 | 3 – 4 | 3 – 4 |
| Бигуаниды | Метформин** | 500 – 3000 | 1 – 3 | 8 – 12 |
| | Метформин** с пролонгированным высвобождением | 500 – 2550 | 1 – 2 | 12 – 24 |
| Тиазолидиндионы (глитазоны) | Пиоглитазон | 15 – 45 | 1 | 16 – 24 |
| | Росиглитазон | 2 – 8 | 1 – 2 | 12 – 24 |
| Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 | Эксенатид | 10 – 20 мкг | 2 | 12 |
| | Лираглутид | 0,6 – 1,8 | 1 | 24 |
| | Ликсисенатид** | 10 – 20 мкг | 1 | 24 |
| | Дулаглутид** | – | 1 раз в неделю | 168 |
| | Семаглутид** для п/к инъекций | - | 1 раз в неделю | 168 |
| | Семаглутид пероральная форма | 3-14 мг | 1 раз в сутки | 24 |
| Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 (ДПП-4) | Ситаглиптин** | 25 – 100 | 1 | 24 |
| | Вилдаглиптин** | 50 – 100 | 1 – 2 | 16 – 24 |
| | Саксаглиптин** | 2,5 – 5 | 1 | 24 |
| | Линаглиптин** | 5 | 1 | 24 |
| | Алоглиптин** | 12,5 – 25 | 1 | 24 |
| | Гемиглиптин | 50 | 1 | 24 |

| АТХ-классификация | Международное непатентованное наименование | Суточная доза (мг) | Кратность приема (раз/сутки) | Длительность действия (часы) |
|--|---|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Гозоглиптин** | 20 – 30 | 1 | 24 |
| | Эвоглиптин** | 5 | 1 | 24 |
| Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа | Дапаглифлозин** | 5 – 10 | 1 | 24 |
| | Эмпаглифлозин** | 10 – 25 | 1 | 24 |
| | Канаглифлозин | 100 – 300 | 1 | 24 |
| | Ипраглифлозин** | 50-100 | 1 | 24 |
| | Эртуглифлозин** | 5-15 | 1 | 24 |
| Комбинации гипогликемических препаратов для приема внутрь | Глибенкламид + метформин | – | 1 – 2 | 16 – 24 |
| | Гликлазид + метформин | – | 1 – 2 | 16 – 24 |
| | Глимепирид + метформин | – | 1 – 2 | 24 |
| | Вилдаглиптин + метформин | – | 1 – 2 | 16 – 24 |
| | Метформин+ Ситаглиптин | – | 1 – 2 | 24 |
| | Метформин+ Ситаглиптин с пролонгированным высвобождением | – | 1 | 24 |
| | Метформин+ Саксаглиптин с пролонгированным высвобождением | – | 1 | 24 |
| | Алоглиптин + метформин | – | 2 | 24 |
| | Метформин+ Эмпаглифлозин | – | 2 | 24 |
| | Дапаглифлозин + метформин с пролонгированным высвобождением | – | 1 | 24 |
| | Линаглиптин + эмпаглифлозин | – | 1 | 24 |
| | Дапаглифлозин+ Саксаглиптин | – | 1 | 24 |
| | Алоглиптин + пиоглитазон | - | 1 | 24 |
| Гипогликемическое средство комбинированное (инсулины длительного действия и их аналоги для инъекционного введения) | Инсулин деглудек + лираглутид | – | 1 | 24 |
| | Инсулин гларгин + ликсисенатид** | – | 1 | 24 |

3) Классификация и клинические проявления диабетической ретинопатии по ETDRS (1991)

| Уровень по ETDRS | Стадия ретинопатии | Офтальмоскопическая картина |
|--|----------------------------|---|
| Непролиферативная диабетическая ретинопатия | | |
| 10 | Нет ретинопатии | Микроаневризмы и другие изменения отсутствуют. Может быть расширение венул сетчатки. |
| 14-35 | Начальная | Незначительное количество микроаневризм и микрогеморрагий. Могут выявляться “твердые” и “мягкие” экссудаты. |
| 43 | Умеренная | Один из признаков: ○ умеренное количество микроаневризм и геморрагий; ○ умеренно выраженные интравитреальные микрососудистые аномалии в одном квадранте. |
| 47 | Выраженная | Оба признака 43 уровня или один из признаков: ○ множественные микроаневризмы и микрогеморрагии в двух-трех квадрантах; ○ умеренно-выраженные интравитреальные микрососудистые аномалии в одном-трех квадрантах; ○ четкообразность венул хотя бы в одном квадранте. |
| 53 | Тяжелая | Сочетание двух-трех признаков 47 уровня или один из признаков: ○ множественные микроаневризмы и микрогеморрагии во всех квадрантах; ○ выраженные интравитреальные микрососудистые аномалии хотя бы в одном квадранте; ○ четкообразность венул в двух и более квадрантах. |
| Проллиферативная диабетическая ретинопатия | | |
| 61 | Начальная | Один из признаков: ○ фиброз на диске зрительного нерва или сетчатке без неоваскуляризации; ○ неоваскуляризация сетчатки меньше половины площади диска зрительного нерва. |
| 65 | Выраженная | Один из признаков: ○ неоваскуляризация сетчатки более половины площади диска зрительного нерва; ○ неоваскуляризация диска зрительного нерва менее трети его площади; ○ неоваскуляризация сетчатки менее половины площади диска зрительного нерва без неоваскуляризации диска зрительного нерва, но при наличии преретинальной или витреальной геморрагии площадью менее 1,5 диска зрительного нерва. |
| 71 | Тяжелая (высокого риска 1) | Один из признаков: ○ преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 диска зрительного нерва; |

| Уровень по ETDRS | Стадия ретинопатии | Офтальмоскопическая картина |
|------------------|----------------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 диска зрительного нерва в сочетании с неоваскуляризацией сетчатки более половины площади диска зрительного нерва; ○ преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 диска зрительного нерва в сочетании с неоваскуляризацией диска зрительного нерва менее трети его площади; ○ неоваскуляризация диска зрительного нерва более трети его площади. |
| 75 | Тяжелая (высокого риска 2) | Неоваскуляризация диска зрительного нерва более трети его площади и преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 диска зрительного нерва |
| 81-85 | Далеко зашедшая | <p>Один и более признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ невозможно оценить площадь неоваскуляризации; ○ глазное дно офтальмоскопируется частично или не офтальмоскопируется в заднем полюсе; ○ преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более 4 дисков зрительного нерва; ○ ретиношизис в макулярной зоне. |
| 90 | Градация невозможна | Глазное дно не офтальмоскопируется даже фрагментарно |

4) Классификация WiFi (Wound, Ischemia, foot Infection).

Классификация WiFi (Wound, Ischemia, foot Infection), учитывает тяжесть морфологического поражения тканей стопы, перфузию нижних конечностей, тяжесть инфекционного процесса.

| Глубина поражения тканей стопы | | | |
|--------------------------------|--|---|--|
| | язва | гангрена | клиническая картина |
| 0 | нет | нет | Ишемические боли в покое, раны нет |
| 1 | Маленькая, поверхностная язва (язвы) в дистальном отделе голени или стопы; нет вовлечения костных структур, за исключением дистальных фаланг пальцев. | нет | Минимальное повреждение тканей. Показаны малые дистальные ампутации (1 или 2 пальцев) или кожная пластика. |
| 2 | Глубокая язва с вовлечением костей, суставов или сухожилий; в основном без вовлечения пяточной области, возможны поверхностные язвы пятки без вовлечения пяточной кости. | Гангренозные изменения ограничиваются фалангами пальцев | Выраженное повреждение тканей, требующее ампутации нескольких пальцев (больше 3) или трансметатарзальной с/без пластики кожи. |
| 3 | Обширная глубокая язва, распространяющаяся на передний и/или средний отдел стопы; глубокая язва пяточной области с вовлечением пяточной кости. | Гангрена, распространяющаяся на передний и/или средний отдел стопы; глубокий некроз пяточной области ± вовлечение пяточной кости. | Распространенное поражение тканей, требующее комплексного лечения стопы или нестандартной трансметатарзальной ампутации (по Шапару или Лисфранку). |

| Ишемия | | | |
|--|---|---|---|
| Если применение ЛПИ неинформативно или невозможно, для оценки используются определение пальцевого давления или транскутанное напряжение кислорода. | | | |
| | ЛПИ | Систолическое АД в артерии голени (мм рт.ст). | Пальцевое давление Транскутанное напряжение кислорода (мм рт.ст.) |
| 0 | ≥0,8 | >100 | ≥ 60 |
| 1 | 0,6-0,79 | 70-100 | 40-59 |
| 2 | 0,4-0,59 | 50-70 | 30-39 |
| 3 | ≤ 0,39 | <50 | < 30 |
| Инфекция стопы | | | |
| 0 (инфекции нет) | Нет симптомов и признаков инфекции | | |
| 1 (легкая) | Инфекция есть, если отмечаются 2 из перечисленных признаков: <ul style="list-style-type: none"> • Местный отек или инфильтрация; • Эритема от > 0,5 до ≤ 2 см вокруг раны • Местное напряжение и болезненность • Локальная гипертермия • Гнойное отделяемое | | |
| 2 (средняя) | Локальная инфекция с гиперемией > 2 см или с вовлечением более глубоких, чем кожа и подкожная клетчатка, структур (абсцесс, остеомиелит, септический артрит, фасциит). Отсутствие системных признаков воспаления. | | |
| 3 (тяжелая) | Местная инфекция с признаками системного воспаления (присутствие двух и более из перечисленных признаков). <ul style="list-style-type: none"> • Температура тела >38⁰ или <36⁰ С • ЧСС > 90 уд./мин. • ЧД> 20 в мин. Или РаСО₂<32 мм рт.ст. • Лейкоцитоз > 12000 или < 4000 или 10% юных форм | | |

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Рекомендуемый темп интенсификации лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня HbA_{1c} в дебюте

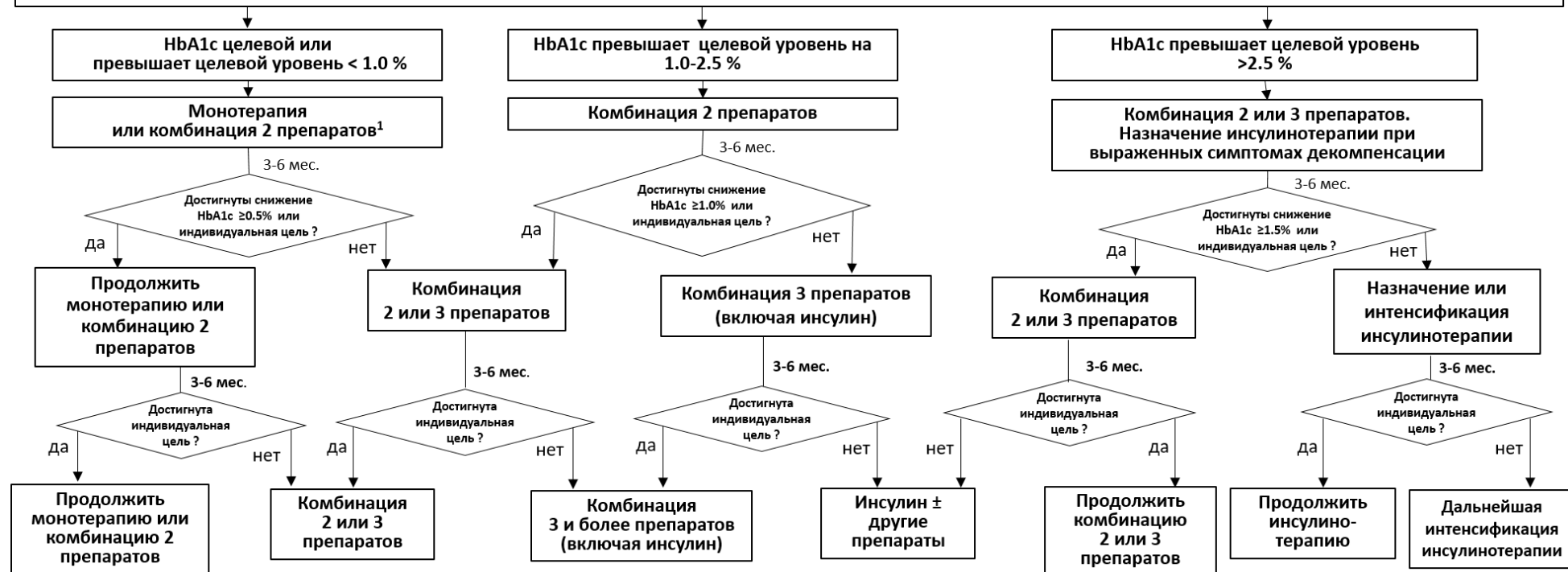
Изменение образа жизни как основа терапии СД 2 типа, а также обучение и мотивация пациента должны начинаться незамедлительно и сопровождать лечение на всем протяжении заболевания.

Выбрать индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} пациента

Метформин** является приоритетным препаратом для инициации лечения и основой любой комбинации сахароснижающих средств для большинства пациентов

Выбор предпочтительного препарата осуществляется в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента.

У пациентов с СД 2 типа с указаниями на высокий риск АССЗ, наличие АССЗ, ХСН и ХБП в составе терапии следует использовать препараты групп ИНГЛТ-2 и/или аргПП-1 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях (при отсутствии противопоказаний) - см. раздел 3.4.1. Если целевые значения HbA_{1c} были достигнуты с использованием других средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов с подтвержденными преимуществами, принадлежащих к группам ИНГЛТ-2 и/или аргПП-1, заменив ими препараты, не относящиеся к этим группам.

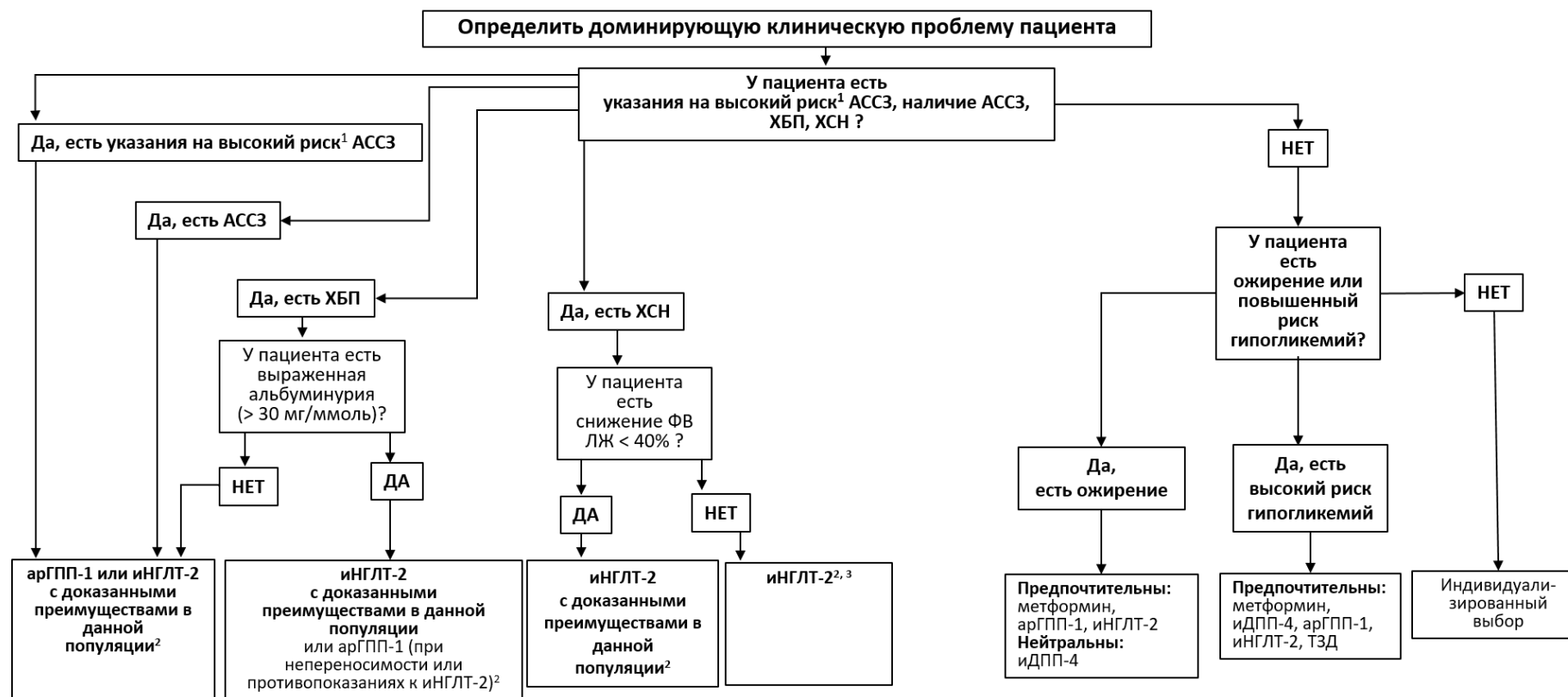


Индивидуальный подход к пациенту с определением индивидуального целевого уровня HbA_{1c} должен являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения. Мониторинг эффективности терапии по уровню HbA_{1c} рекомендуется осуществлять каждые 3 мес. Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 мес. (у лиц с низким риском целесообразно не позже, чем через 3 мес.). Выбор препаратов в составе комбинаций или при непереносимости метформина проводится с учетом рекомендаций по персонализированному выбору (табл. 12). При использовании комбинаций следует учитывать рациональность сочетаний препаратов. Значительная часть сахароснижающих препаратов доступна в составе готовых комбинаций. Деинтенсификация и изменение терапии возможны на любом этапе лечения.

¹ См. раздел 3.4.1.

Выбор предпочтительного сахароснижающего препарата в зависимости от доминирующей клинической проблемы

(метформин** является терапией первой линии для инициации лечения и основой любой комбинации сахароснижающих средств для большинства пациентов)

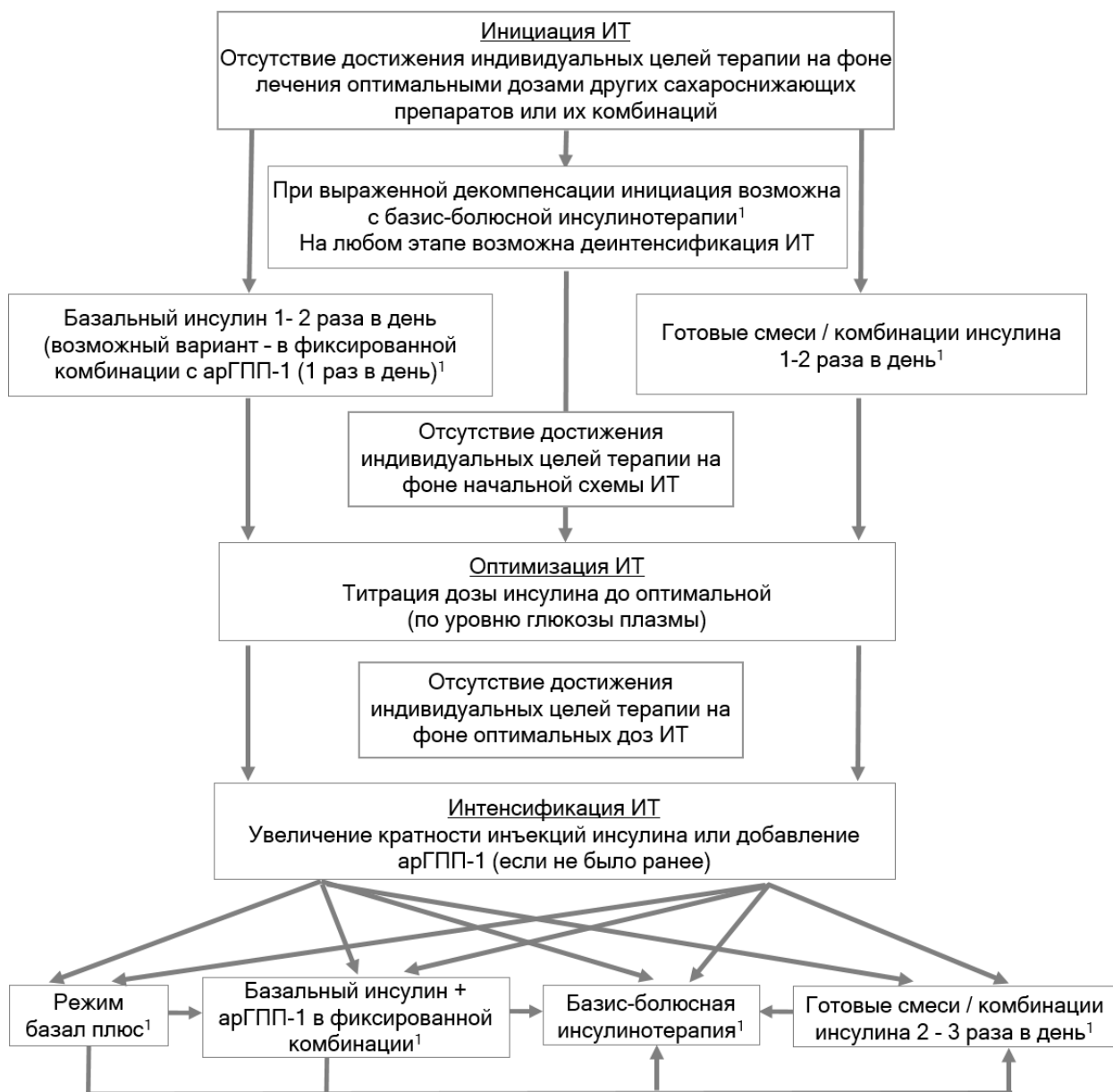


¹ Указания на высокий риск ACC3: возраст ≥ 55 лет с наличием 50% стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофия левого желудочка.

² См. табл. 12 «Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента».

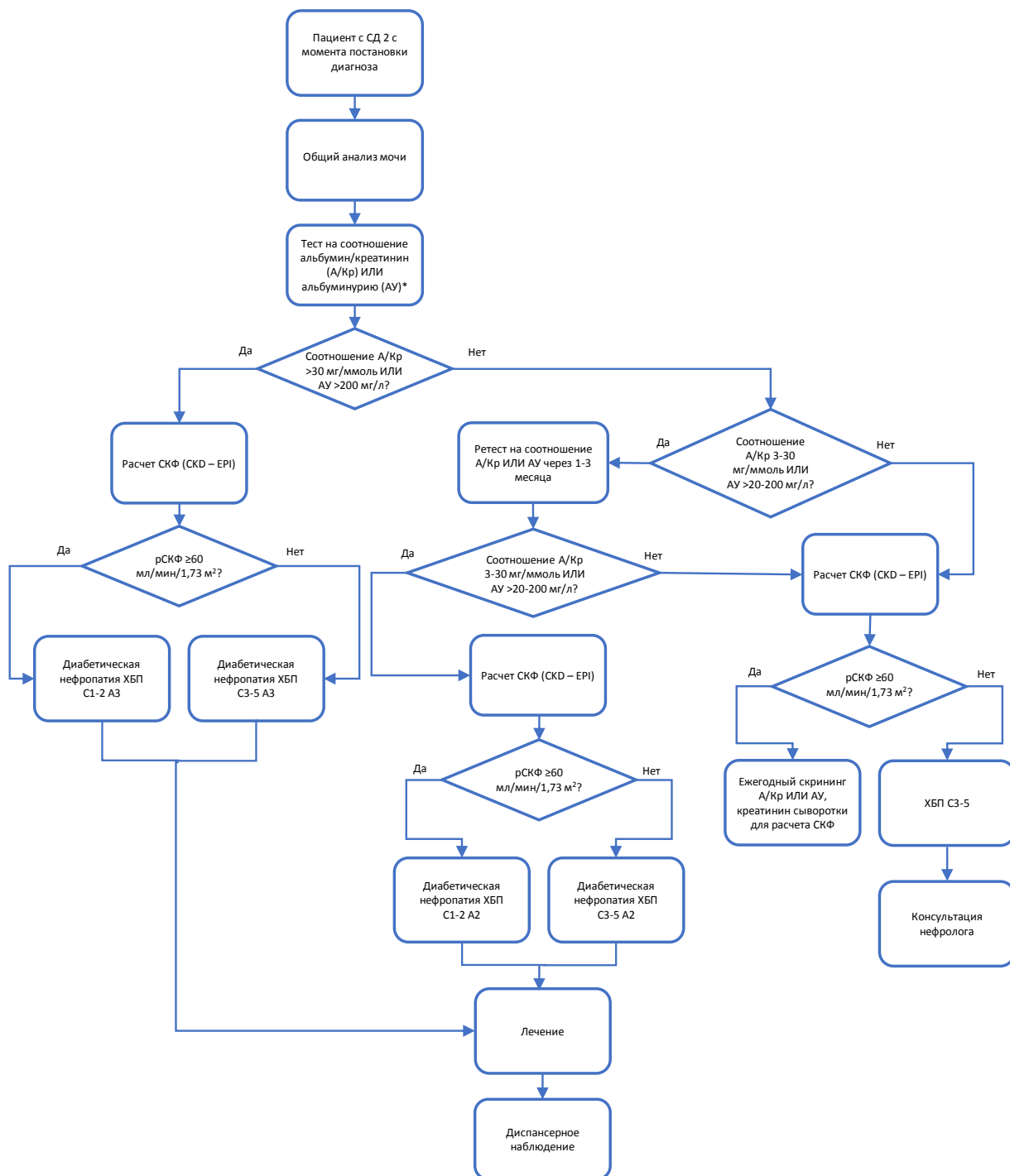
³ Исследования сахароснижающих препаратов в этой популяции продолжаются.

Начало, оптимизация и интенсификация инсулинотерапии (ИТ) при сахарном диабете 2 типа



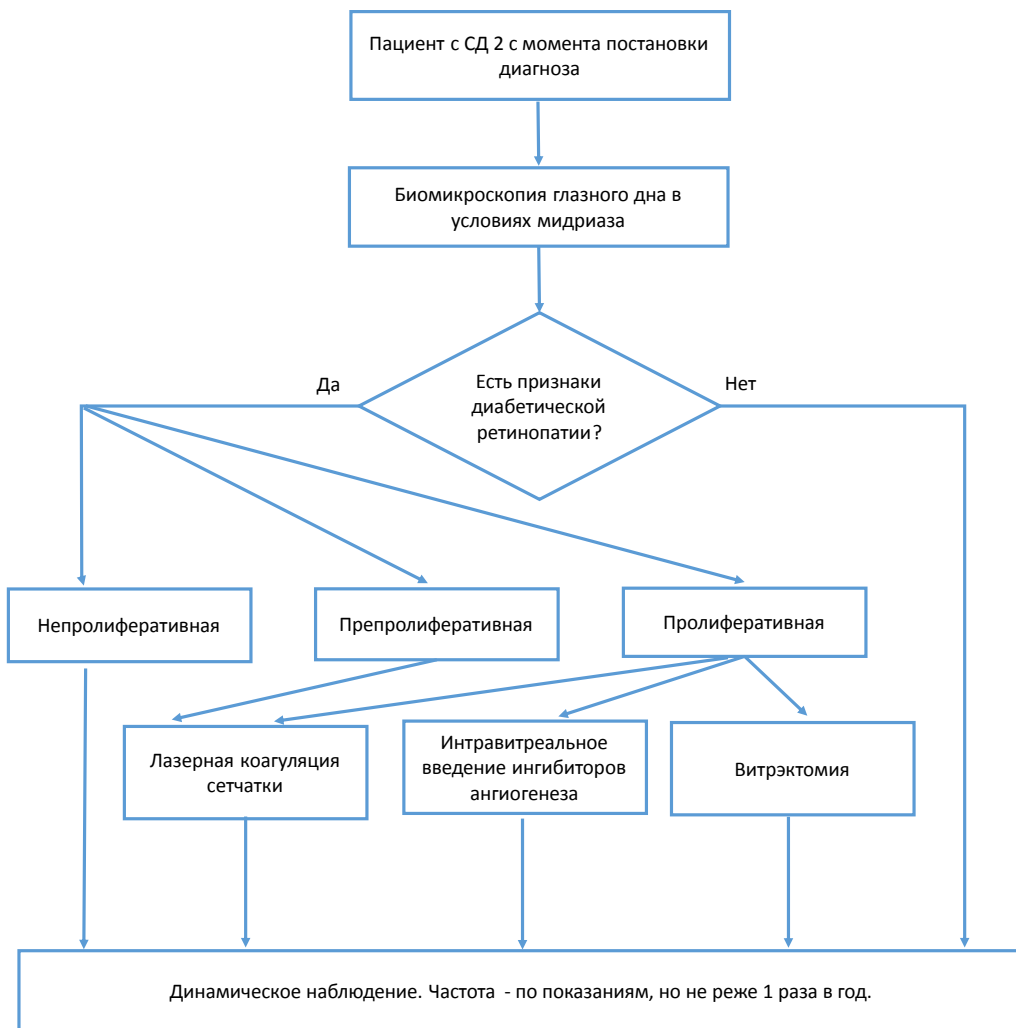
¹Любой режим ИТ может сочетаться с другими сахароснижающими препаратами, кроме нерациональных комбинаций

Сахарный диабет 2 типа с поражением почек

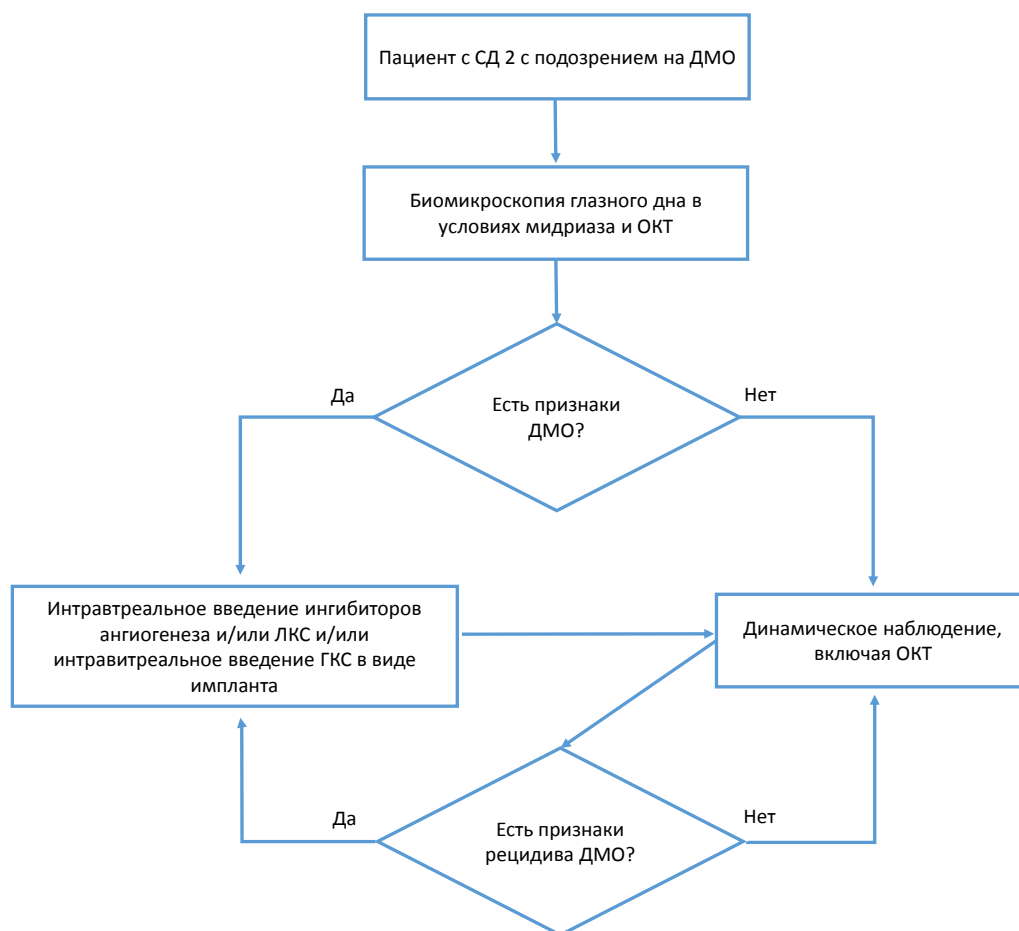


* Количественными методами

Сахарный диабет 2 типа с диабетической ретинопатией

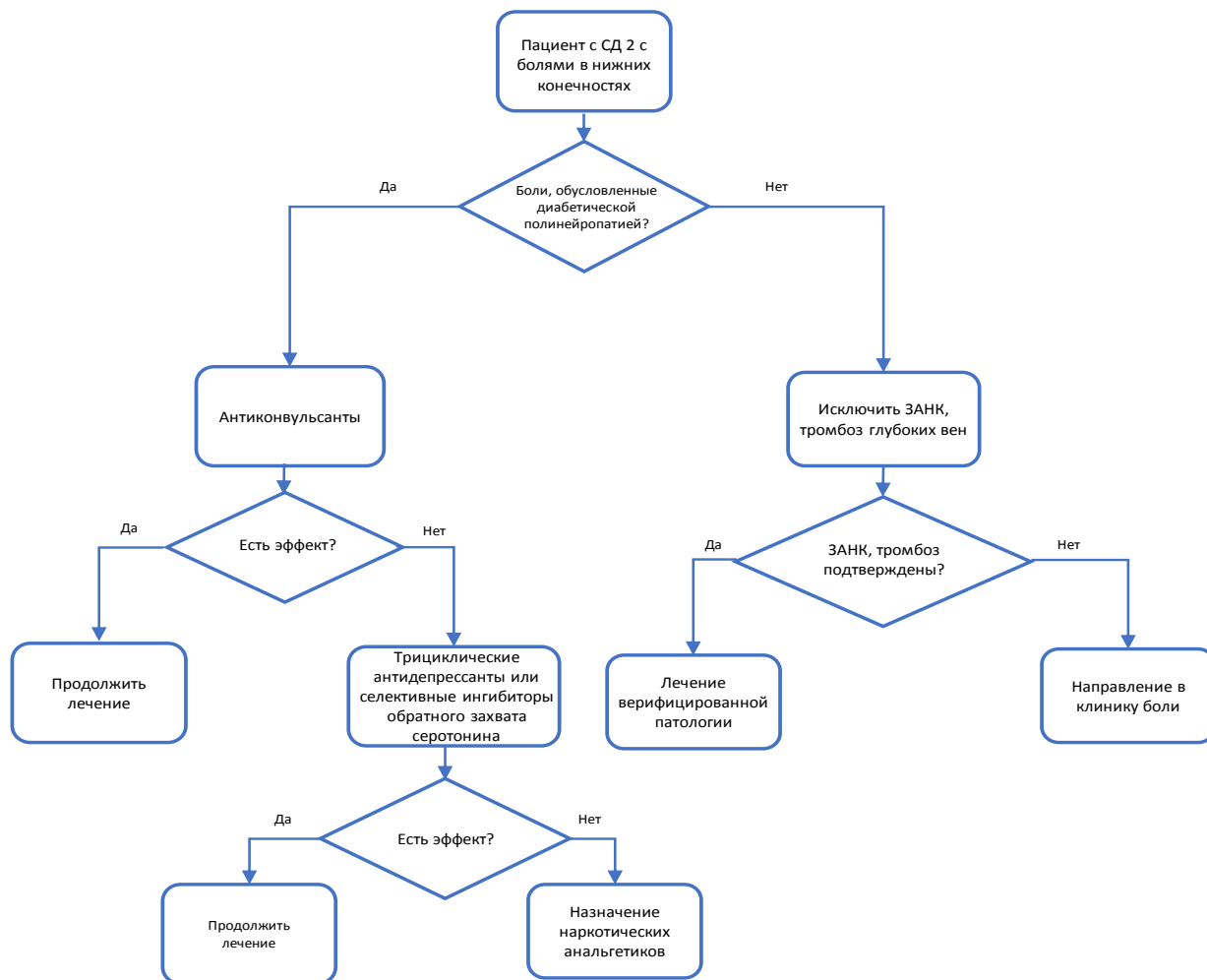


Сахарный диабет 2 типа с диабетическим макулярным отеком (может быть при любой стадии диабетической ретинопатии)



ДМО – диабетический макулярный отек, ОКТ – оптическая когерентная томография, ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки, ГКС - глюкокортикостероиды

Сахарный диабет 2 типа с болевой диабетической нейропатией



Питание при избыточном весе

Продукты, которые следует употреблять без ограничения

- капуста (все виды)
 - огурцы
 - салат листовой
 - зелень
 - помидоры
 - перец
 - кабачки
 - баклажаны
 - свекла
 - морковь
 - стручковая фасоль
 - редис, редька, репа
 - зеленый горошек (молодой)
 - шпинат, щавель
 - грибы
 - чай, кофе без сахара и сливок
 - минеральная вода
 - напитки на сахарозаменителях
- Овощи можно употреблять в сыром, отварном, запеченном виде.
- Использование жиров (масла, майонеза, сметаны) в приготовлении овощных блюд должно быть минимальным.

Продукты, которые следует употреблять в умеренном количестве

- ✧ нежирное мясо (постная говядина, телятина)
 - ✧ нежирная рыба (треска, судак, хек)
 - ✧ молоко и кисломолочные продукты (нежирные)
 - ✧ сыры менее 30% жирности
 - ✧ творог менее 5% жирности
 - ✧ картофель
 - ✧ кукуруза
 - ✧ зрелые зерна бобовых (горох, фасоль, чечевица)
 - ✧ крупы
 - ✧ макаронные изделия
 - ✧ хлеб и хлебобулочные изделия (не сдобные)
 - ✧ фрукты
 - ✧ яйца
- «Умеренное количество» означает половину от Вашей привычной порции.

Продукты, которые необходимо исключить или максимально ограничить

- ❑ масло сливочное
 - ❑ масло растительное*
 - ❑ сало
 - ❑ сметана, сливки
 - ❑ сыры более 30% жирности
 - ❑ творог более 5% жирности
 - ❑ майонез
 - ❑ жирное мясо, копчености
 - ❑ колбасные изделия
 - ❑ полуфабрикаты (изделия из фарша, пельмени, замороженная пицца и т. п.)
 - ❑ пироги
 - ❑ жирная рыба**
 - ❑ кожа птицы
 - ❑ консервы мясные, рыбные и растительные в масле
 - ❑ орехи, семечки
 - ❑ сахар, мед
 - ❑ варенье, джемы, сухофрукты
 - ❑ конфеты, шоколад
 - ❑ пирожные, торты и др. кондитерские изделия
 - ❑ печенье, изделия из сдобного теста
 - ❑ мороженое
 - ❑ сладкие напитки (лимонады, фруктовые соки)
 - ❑ алкогольные напитки
- Следует по возможности исключить такой способ приготовления пищи как жарение.
- Старайтесь использовать посуду, позволяющую готовить пищу без добавления жира.
- * растительное масло является необходимой частью ежедневного рациона, однако достаточно употреблять его в очень небольших количествах
- ** в жирных сортах рыбы содержатся полезные вещества, поэтому ограничение на нее менее строгое, чем на жирное мясо

Замена продуктов по системе хлебных единиц

1 ХЕ = количество продукта, содержащее 10–12 г углеводов.

| Единицы измерения | Продукты | Количество на 1 ХЕ |
|---|--|--------------------|
| Хлеб и хлебобулочные изделия¹ | | |
| 1 кусок | Белый хлеб | 20 г |
| 1 кусок | Черный хлеб | 25 г |
| | Сухари | 15 г |
| | Крекеры (сухое печенье) | 15 г |
| 1 ст. ложка | Панировочные сухари | 15 г |
| ¹ Пельмени, блины, оладьи, пирожки, сырники, вареники, котлеты также содержат углеводы, но количество ХЕ зависит от размера и рецепта изделия. | | |
| Макаронные изделия | | |
| 1 – 2 ст. ложки в зависимости от формы изделия | Вермишель, лапша, рожки, макароны ² | 15 г |
| ² Несваренные; в вареном виде 1 ХЕ содержится в 2 – 4 ст. ложках продукта (40-50 г), в зависимости от формы изделия. | | |
| Крупы, кукуруза, мука | | |
| 1 ст. ложка | Крупа (любая) ³ | 15 г |
| 1/2 початка, среднего | Кукуруза | 100 г |
| 3 ст. ложки | Кукуруза консервированная (без жидкости) | 60 г |
| 4 ст. ложки | Кукурузные хлопья | 15 г |
| 10 ст. ложек | Попкорн («воздушная» кукуруза) | 15 г |
| 1 ст. ложка | Мука | 15 г |
| 2 ст. ложки | Овсяные хлопья | 15 г |
| ³ Сырая крупа; в вареном виде (каша) 1 ХЕ содержится в 2 ст. ложках с горкой (50 г). | | |
| Картофель | | |
| 1 штука, средняя | Картофель сырой и вареный (без кожуры) | 65 г |
| 2 ст. ложки | Картофельное пюре | 75 г |
| 2 ст. ложки | Жареный картофель | 35-45 г |
| | Сухой картофель (чипсы) | 25 г |
| Молоко и жидкие молочные продукты | | |
| 1 стакан | Молоко | 200 мл |
| 1 стакан | Ряженка | 250 мл |
| 1 стакан | Кефир | 250 мл |
| 1 стакан | Сливки | 200 мл |
| | Йогурт натуральный | 150-200 г |
| Фрукты и ягоды (с косточками и кожурой) | | |
| 2–3 штуки | Абрикосы | 110 г |
| 1 штука, крупная | Айва | 140 г |
| 1 кусок (поперечный срез) | Ананас | 140 г |
| 1 кусок | Арбуз | 270 г |
| 1 штука, средний | Апельсин | 150 г |
| ½ штуки, среднего | Банан | 70 г |
| 7 ст. ложек | Брусника | 140 г |
| 12 штук, небольших | Виноград | 70 г |
| 15 штук | Вишня | 90 г |
| 1 штука, средний | Гранат | 170 г |
| ½ штуки, крупного | Грейпфрут | 170 г |
| 1 штука, маленькая | Груша | 90 г |

| Единицы измерения | Продукты | Количество на 1 ХЕ |
|---------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| 1 кусок | Дыня | 100 г |
| 8 ст. ложек | Ежевика | 140 г |
| 1 штука | Инжир | 80 г |
| 1 штука, крупный | Киви | 110 г |
| 10 штук, средних | Клубника | 160 г |
| 6 ст. ложек | Крыжовник | 120 г |
| 8 ст. ложек | Малина | 160 г |
| ½ штуки, небольшого | Манго | 110 г |
| 2 штуки, средних | Мандарины | 150 г |
| 1 штука, средний | Персик | 120 г |
| 3 штуки, небольших | Сливы | 90 г |
| 7 ст. ложек | Смородина | 120 г |
| 1 штука, средний | Финик (сушеный) | 15 г |
| 1/2 штуки, средней | Хурма | 70 г |
| 12 штук | Черешня | 90 г |
| 7 ст. ложек | Черника | 90 г |
| 1 штука, маленькое | Яблоко | 90 г |
| 1/2 стакана | Фруктовый сок | 100 мл |
| | Сухофрукты | 20 г |
| Овощи, бобовые, орехи, семечки | | |
| 3 штуки, средних | Морковь | 200 г |
| 1 штука, средняя | Свекла | 150 г |
| 7 ст. ложек | Арахис | 100 г |
| 1 ст. ложка, сухих | Бобы | 20 г |
| 7 ст. ложек, свежего | Горошек зеленый | 100 г |
| 3 ст. ложки, вареной | Фасоль | 50 г |
| | Орехи (неочищенные) | 60–90 г ⁴ |
| | Семечки подсолнечника (неочищенные) | 200 г |
| ⁴ В зависимости от вида. | | |
| Другие продукты | | |
| 2 ч. ложки | Сахар-песок | 10 г |
| 2 куса | Сахар кусковой | 10 г |
| 1/2 стакана | Газированная вода на сахаре | 100 мл |
| 1 стакан | Квас | 250 мл |
| | Мороженое | 65 г |
| | Шоколад | 20 г |
| | Мед | 12 г |

Правила ухода за ногами при сахарном диабете

1. Ежедневно самостоятельно или с участием членов семьи осматривайте стопы, состояние кожи, включая промежутки между пальцами.
2. Немедленно сообщите лечащему врачу о наличии потертостей, порезов, трещин, царапин, ран и других повреждений кожи.
3. Ежедневно мойте ноги теплой водой (температура ниже 370С), просушивайте стопы аккуратно, мягким полотенцем, не забывая о межпальцевых промежутках.
4. При наличии ороговевшей кожи обработайте эти участки пемзой или специальной пилкой для кожи (не металлической). Не пользуйтесь для этих целей лезвием или ножницами.
5. Не используйте химические препараты или пластыри для удаления мозолей и ороговевшей кожи.
6. При сухой коже стоп после мытья смажьте их кремом, содержащим мочевины, кроме межпальцевых промежутков.
7. Осторожно обрабатывайте ногти, не закругляя уголки, используя пилочку, а не острые и режущие инструменты.
8. Для согревания ног пользуйтесь теплыми носками, а не грелкой или горячей водой, которые могут вызвать ожог из-за снижения чувствительности.
9. Носите бесшовные (или со швами наружу) носки/колготы, меняйте их ежедневно.
10. Не ходите без обуви дома и на улице, не надевайте обувь на босую ногу.
11. Проконсультируйтесь со специалистом кабинета «Диабетическая стопа» или ортопедом, нужно ли вам носить профилактическую или сложную ортопедическую обувь.
12. Ежедневно осматривайте обувь: нет ли в ней инородного предмета, не завернулась ли стелька, так как это может привести к потертости кожи стоп.
13. При повреждении кожи (трещина, царапина, порез) не используйте спиртосодержащие и красящие растворы. Используйте для обработки бесцветные водные антисептические растворы.

Содержание белка в продуктах питания

Для того, чтобы поддержать почки в хорошем состоянии, при снижении их функции необходимо соблюдать ограничение в питании белковой пищи.

- Животные белки содержатся в мясе, рыбе, птице, молочных и морских продуктах, яйцах.
- Животные белки наиболее ценные и должны составлять около 0,8 г/кг массы тела/сут. Более полную информацию Вам даст Ваш лечащий врач.

Содержание белка в продуктах животного происхождения

| Продукт (вес в граммах или объем) | Белок, г |
|---|----------|
| Мясо (100 г или 1 жареный антрекот) | 30 |
| Птица (100 г или ¼ курицы весом в сыром виде 1 кг) | 30 |
| Рыба (100 г) | 25 |
| Субпродукты (100 г) | |
| - почки | 35 |
| -сердце, язык | 12 |
| Молочные продукты | |
| - творог 100 г | 16 |
| - сырок творожный (100 г или 1 шт.) | 7 |
| - молоко, кисломолочные продукты – напитки (1 стакан) | 7 |
| - брынза вымоченная (25 г) | 6 |
| - мороженое (100 г или 1 пачка) | 3 |
| - сметана (100 г или ½ стакана) | 3 |
| Яйца (1 шт.) | 5 |

Содержание белка в крахмалистых продуктах

| Продукт (вес в граммах или объем) | Белок, г |
|---|----------|
| Хлеб 25 г или 1 кусок | 2 |
| Каши (1 стакан) | |
| - овсяная, манная, гречневая | 4 |
| - рисовая, пшенная | 6 |
| Макаронные изделия (1 стакан) | 6 |
| Картофель (100 г или 1 средняя картофелина) | 2 |
| Фасоль (100 г) | 21 |
| Чечевица (100 г) | 24 |

Обязательными мерами, кроме ограничения белка, может быть:

- **Ограничение продуктов, богатых калием, таких, как:** орехи, горох желтый, капуста брюссельская, краснокочанная, картофель, ревень, редька, шпинат, щавель, изюм, курага чернослив, персики, абрикосы, ананас, бананы, кизил, финики, шелковица, смородина черная.
- **Ограничение поваренной соли!** Общее количество соли на день – не более 5 г, то есть неполная чайная ложка.

По возможности следует исключить из питания продукты, богатые солью: соленья (огурцы, помидоры, капуста), маринады, сельдь, консервы любые, готовые соусы.

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие
оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в
клинических рекомендациях**

Приложение Г1. Есть ли у вас предиабет или сахарный диабет 2 типа?

Опросник для пациентов FINDRISC.

Тип: опросник

Назначение: выявление риска предиабета и сахарного диабета 2 типа

Оригинальное название: The Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC)

Источник: русскоязычная версия валидирована [295]

Тип: шкала оценки

Содержание (шаблон):

- Ответьте на все 8 вопросов опросника.
- Для каждого вопроса выберите 1 правильный ответ и отметьте его в соответствующем квадратике.
- Сложите все баллы, соответствующие Вашим ответам на вопросы
- Используйте Ваш суммарный балл для определения Вашего риска развития сахарного диабета 2 типа или предиабета.
- Передайте заполненный опросник Вашему врачу/медсестре и попросите их объяснить Вам результаты опросника.

1. Возраст

- До 45 лет 0 баллов
- 45 – 54 года 2 балла
- 55 – 64 года 3 балла
- Старше 65 лет 4 балла

2. Индекс массы тела

Индекс массы тела позволяет выявить наличие у Вас избыточного веса или ожирения. Вы можете подсчитать свой индекс массы тела сами:

Вес ___ кг: (рост ___ м)² = ___ кг/м²

- Менее 25 кг/м² 0 баллов
- 25 – 30 кг/м² 1 балл
- Больше 30 кг/м² 3 балла

3. Окружность талии

Окружность талии также указывает на наличие у Вас избыточного веса или ожирения.

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

4. Как часто Вы едите овощи, фрукты или ягоды?

- Каждый день 0 баллов
- Не каждый день 1 балл

5. Занимаетесь ли Вы физическими упражнениями регулярно?

Делаете ли вы физические упражнения по 30 минут каждый день или 3 часа в течение недели?

- Да 0 баллов
- Нет 2 балла

6. Принимали ли Вы когда-либо регулярно лекарства для снижения артериального давления?

- Нет 0 баллов
- Да 2 балла

7. Обнаруживали ли у Вас когда-либо уровень глюкозы (сахара) крови выше нормы

(во время диспансеризации, проф. осмотра, во время болезни или беременности)?

- Нет 0 баллов
- Да 5 баллов

8. Был ли у Ваших родственников сахарный диабет 1 или 2 типа?

- Нет 0 баллов
- Да: бабушка/дедушка, тетя/дядя, двоюродные братья/сестры 3 балла
- Да: родители, брат/сестра или собственный ребенок 5 баллов

- РЕЗУЛЬТАТЫ:**
- Сумма баллов _____

Интерпретация результата:

Ваш риск развития сахарного диабета в течение 10 лет составит:

| Общее количество баллов | Уровень риска СД 2 | Вероятность развития СД 2 |
|-------------------------|--------------------|---------------------------|
| Менее 7 | Низкий риск | 1 из 100, или 1 % |
| 7 – 11 | Слегка повышен | 1 из 25, или 4 % |
| 12 – 14 | Умеренный | 1 из 6, или 17 % |
| 15 – 20 | Высокий | 1 из 3, или 33 % |
| Более 20 | Очень высокий | 1 из 2, или 50 % |

- Если Вы набрали менее 12 баллов: у Вас хорошее здоровье и Вы должны продолжать вести здоровый образ жизни.
- Если Вы набрали 12 – 14 баллов: возможно, у вас предиабет. Вы должны посоветоваться со своим врачом, как Вам следует изменить образ жизни.
- Если Вы набрали 15 – 20 баллов: возможно, у Вас предиабет или сахарный диабет 2 типа. Вам желательно проверить уровень глюкозы (сахара) в крови. Вы должны изменить свой образ жизни. Не исключено, что Вам понадобятся и лекарства для снижения уровня глюкозы (сахара) в крови.
- Если Вы набрали более 20 баллов: по всей вероятности, у Вас есть сахарный диабет 2 типа. Вы должны проверить уровень глюкозы (сахара) в крови и постараться его нормализовать. Вы должны изменить свой образ жизни и Вам понадобятся и лекарства для контроля за уровнем глюкозы (сахара) в крови.

Снижение риска возникновения предиабета или сахарного диабета 2 типа

Вы не можете повлиять на свой возраст или наследственную предрасположенность к предиабету и сахарному диабету, но Вы можете изменить Ваш образ жизни и снизить тем самым риск развития этих заболеваний.

Вы можете снизить массу тела, стать более активным физически и потреблять более здоровую пищу. Эти изменения образа жизни особенно необходимы по мере увеличения возраста или при наличии у Вас наследственной отягощенности по сахарному диабету.

Здоровый образ жизни необходим и в том случае, если у Вас уже диагностировали предиабет или сахарный диабет 2 типа.

Для снижения уровня глюкозы (сахара) в крови, массы тела и уменьшения неблагоприятного прогноза заболевания может понадобиться лекарственная терапия.

Приложение Г2. Шкала балльной оценки симптомов нейропатии.

Оригинальное название: Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score

Источник [393]

Тип: шкала оценки

Назначение: верификация тяжести диабетической нейропатии

Содержание (шаблон):

| Название симптома | Баллы |
|--------------------------------------|-------|
| <i>Жжение, онемение, покалывание</i> | 2 |
| <i>Утомляемость, судороги, боли</i> | 1 |
| <i>Локализация:</i> | |
| <i>-стопы</i> | 2 |
| <i>-икры</i> | 1 |
| <i>-другая</i> | 0 |
| <i>Время возникновения:</i> | |
| <i>-только ночью</i> | 2 |
| <i>-ночью и днем</i> | 1 |
| <i>-днем</i> | 0 |
| <i>-сразу после пробуждения</i> | 1 |
| <i>Уменьшение симптоматики:</i> | |
| <i>-при ходьбе</i> | 2 |
| <i>-стоя</i> | 1 |
| <i>-лежа</i> | 0 |
| <i>Сумма баллов</i> | |

Интерпретация результата: каждому симптому присваивается тот или иной балл.

3 – 4 балла – умеренная нейропатия,

5 – 6 баллов – выраженная нейропатия,

7 – 9 баллов – тяжелая нейропатия.

Приложение Г3. Мичиганский опросник для скрининга нейропатии.

Оригинальное название: The Michigan Neuropathy Screening Instrument

Источник [397]

Тип: опросник

Назначение: верификация диабетической нейропатии

Содержание (шаблон):

| А. Анамнез | | |
|---|------------|--------------------------|
| Ответьте на следующие вопросы, отметив «Да=1» или «Нет=0» на основании своих обычных ощущений | | |
| 1. Бывает ли у вас ощущение онемения в ногах и стопах? | Да | Нет |
| 2. Испытывали ли вы когда-либо жгучую боль в ногах или стопах? | Да | Нет |
| 3. Ваши стопы очень чувствительны к прикосновению? | Да | Нет |
| 4. У вас были судороги мышц ног или стоп? | Да | Нет |
| 5. Вы отмечали когда-либо ощущение покалывания в ногах или стопах? | Да | Нет |
| 6. Вызывает ли у вас болезненные ощущения прикосновение постельного белья или одеяла к коже? | Да | Нет |
| 7. Когда вы входите в ванну или в душ, можете определить холодная вода или горячая? | Да | Нет |
| 8. Была ли у вас когда-либо незаживающая рана на коже стоп? | Да | Нет |
| 9. Говорил ли вам когда-либо лечащий врач, что у вас диабетическая нейропатия? | Да | Нет |
| 10. Ощущаете ли вы общую слабость большую часть времени? | Да | Нет |
| 11. Усиливаются ли ваши симптомы в ночное время? | Да | Нет |
| 12. Болят ли у вас ноги во время ходьбы? | Да | Нет |
| 13. Вы чувствуете свои стопы во время ходьбы? | Да | Нет |
| 14. Кожа ваших стоп настолько сухая, что появляются трещины? | Да | Нет |
| 15. Были ли у вас ампутации нижних конечностей? | Да | Нет |
| Сумма баллов: | | |
| Б. Физикальное обследование | | |
| 1. Внешний вид стоп | | |
| Правая | | Левая |
| а) Нормальный | Да=0 Нет=1 | а) Нормальный Да=0 Нет=1 |

| | | | |
|--|------------|---|---|
| б) Если нет, отметьте все нарушения, которые есть у пациента | | б) Если нет, отметьте все нарушения, которые есть у пациента | |
| Деформации | Да=1 Нет=0 | Деформации | Да=1 Нет=0 |
| Сухая кожа, ороговелости | Да=1 Нет=0 | Сухая кожа, ороговелости | Да=1 Нет=0 |
| Инфицирование | Да=1 Нет=0 | Инфицирование | Да=1 Нет=0 |
| Трещины | Да=1 Нет=0 | Трещины | Да=1 Нет=0 |
| Другое | Да=1 Нет=0 | Другое | Да=1 Нет=0 |
| Укажите, какие именно изменения отмечаются помимо, перечисленных | | Укажите, какие именно изменения отмечаются помимо, перечисленных | |
| | | Правая | Левая |
| 2. Изъязвления | | Нет=0 Есть=1 | Нет=0 Есть=1 |
| 3. Ахиллов рефлекс | | Вызывается = 0 Вызывается при помощи приема Ендрассика = 0,5 Отсутствует = 1 | Вызывается = 0 Вызывается при помощи приема Ендрассика = 0,5 Отсутствует = 1 |
| 4. Вибрационная чувствительность у основания 1 пальца | | Нормальная = 0 Снижена = 0,5 Отсутствует = 1 | Нормальная = 0 Снижена = 0,5 Отсутствует = 1 |
| 5. Тактильная чувствительность | | Нормальная = 0 Снижена = 0,5 Отсутствует = 1 | Нормальная = 0 Снижена = 0,5 Отсутствует = 1 |
| Сумма баллов: | | | |

Ключ (интерпретация): каждому симптому присваивается тот или иной балл. Сумма баллов >2 - позволяет подозревать наличие нейропатии.

Приложение Г4. Опросник DN4 для диагностики болевой нейропатии.

Оригинальное название: Douleur Neuropathique en 4 Questions

Источник [399]

Тип: опросник

Назначение: верификация болевой диабетической нейропатии

Содержание (шаблон):

БЕСЕДА С ПАЦИЕНТОМ

Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

| | | Да | Нет |
|---|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | Ощущение жжения | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | Болезненное ощущение холода | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | Ощущение как от ударов током | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

| | | Да | Нет |
|---|--|--------------------------|--------------------------|
| 4 | Пощипыванием, ощущением ползания мурашек | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 | Покалыванием | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | Онемением | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | Зудом | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

| | | Да | Нет |
|---|---|--------------------------|--------------------------|
| 8 | Пониженная чувствительность к прикосновению | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 | Пониженная чувствительность к покалыванию | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?

| | | Да | Нет |
|----|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 10 | Проведя в этой области кисточкой | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ключ (интерпретация): если сумма баллов (количество ответов «Да») составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической, или имеется нейропатический компонент боли.

Приложение Г5. Опросник «Возраст не помеха» для скрининга синдрома старческой астении.

Оригинальное название: Возраст не помеха

Источник [602]

Тип: опросник

Назначение: скрининг синдрома старческой астении

Содержание (шаблон):

| | |
|--|----------|
| Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев*? | Да / Нет |
| Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за ограничения зрения и слуха? | Да / Нет |
| Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением, или падения без травм? | Да / Нет |
| Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении нескольких недель | Да / Нет |
| Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать? | Да / Нет |
| Страдаете ли Вы недержанием мочи? | Да / Нет |
| Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м или подъем на 1 лестничный пролет) | Да / Нет |

*Имеется ввиду непреднамеренное снижение веса. Если пациент похудел намеренно – за счет специальной диеты или регулярной физической активности, балл не засчитывается

Ключ (интерпретация): за каждый положительный ответ начисляется 1 балл.

2 балла и менее – нет старческой астении,

3-4 балла – вероятная преастения,

5-7 баллов – вероятная старческая астения.