

Диабетическая автономная нейропатия – препятствие на пути достижения гликемического контроля

А.Ф. Вербовой, ORCID: 0000-0001-6123-5610, e-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

Л.А. Шаронова✉, ORCID: 0000-0001-8827-4919, e-mail: lyuda163@mail.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Диабетическая автономная нейропатия – вторая по частоте форма поражения нервной системы при сахарном диабете в результате нарушений центрального и/или периферического отделов вегетативной нервной системы. В среднем частота встречаемости ее составляет около 40%, а при увеличении стажа сахарного диабета более 10 лет – 60% и более. Диабетическая автономная нейропатия характеризуется полисиндромностью клинических проявлений. В этой связи различают ряд форм диабетической автономной нейропатии как в виде изолированного нарушения функции органов и систем, так и с сочетанным их поражением. В патогенезе автономной нейропатии важную роль играют общие для развития диабетической полинейропатии сосудистые и метаболические изменения. Наиболее значимыми факторами риска для развития диабетической автономной нейропатии являются возраст пациента, длительность сахарного диабета, более высокий средний показатель HbA1c. Развитие и прогрессирование диабетической автономной нейропатии зависит от гликемического контроля, однако такие ее формы, как гастроинтестинальная, и нарушение распознавания гипогликемии (бессимптомные гипогликемии) могут быть причиной плохой компенсации сахарного диабета. В данной статье рассматриваются различные клинические проявления гастроинтестинальной автономной нейропатии. Обращается внимание на то, что клиническая картина часто неспецифична и малосимптомна, что затрудняет своевременную диагностику. Гастроинтестинальная форма диабетической автономной нейропатии приводит к ограничению работоспособности, социальной дезадаптации больных, резко снижает качество жизни пациентов с сахарным диабетом. В клинической практике врачу необходимо помнить о том, что она может существенно влиять на достижение гликемического контроля в результате нарушения процесса переваривания и пассажа пищи, а также фармакокинетики сахароснижающих препаратов. Нарушение распознавания гипогликемии также затрудняет возможность хорошей компенсации. Эти осложнения требуют от врача персонализированного подхода к пациенту, а от пациента – строгого и частого самоконтроля гликемии с помощью современного глюкометра для поддержания оптимального гликемического контроля и профилактики возможных гипогликемических состояний.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая автономная нейропатия, гастроинтестинальная автономная нейропатия, гликемический контроль, гипогликемия, самоконтроль

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Диабетическая автономная нейропатия – препятствие на пути достижения гликемического контроля. *Медицинский совет.* 2020;(4):144–151. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-144-151.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diabetic autonomic neuropathy is a barrier to achieving glycemic control

Andrey F. Verbovoy, ORCID: 0000-0001-6123-5610, e-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

Lyudmila A. Sharonova✉, ORCID: 0000-0001-8827-4919, e-mail: lyuda163@mail.ru

Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Diabetic autonomic neuropathy is the second most common form of damage to the nervous system in diabetes mellitus as a result of disorders of the central and/or peripheral parts of the autonomic nervous system. On average, its frequency of occurrence is about 40%, and 60% or more with an increase in the duration of diabetes over than 10 years. Diabetic autonomic neuropathy is characterized by polysyndromism of clinical manifestations. In this regard, a number of forms of diabetic autonomic neuropathy are distinguished both in the form of an isolated violation of the function of organs and systems, and with their combined defeat. In the pathogenesis of autonomic neuropathy, vascular and metabolic changes common to the development of diabetic polyneuropathy play an important role. The most significant risk factors for the development of diabetic autonomic neuropathy are the patient's age, duration of diabetes mellitus, and a higher average HbA1c. The development and progression of diabetic autonomic neuropathy depends on glycemic control, but its forms such as gastrointestinal and impaired recognition of hypoglycemia (asymptomatic hypoglycemia) can cause poor compensation for diabetes. This article discusses the various clinical manifestations of gastrointestinal autonomic neuropathy. Attention is drawn to the fact that the clinical picture is often nonspecific and asymptomatic, which complicates timely diagnosis. The gastrointestinal form of diabetic autonomic neuropathy leads to limited performance, social maladaptation of patients, dramatically reduces the quality of life of patients with diabetes mellitus. In clinical practice, the doctor must remember that it can significantly affect the

achievement of glycemic control, as a result of a violation of the digestion and passage of food, as well as a violation of the pharmacokinetics of hypoglycemic drugs. Impaired recognition of hypoglycemia also makes it difficult to compensate well. These complications require a personalized approach to the patient from the doctor, and strict and frequent self-control of glycemia with the help of a modern glucometer from the patient to maintain optimal glycemic control and prevent possible hypoglycemic conditions.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic autonomic neuropathy, gastrointestinal autonomic neuropathy, glycemic control, hypoglycemia, self-control

For citation: Verbovoy A.F., Sharonova L.A. Diabetic autonomic neuropathy is a barrier to achieving glycemic control. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):144–151. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-144-151.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет является одной из ведущих причин высокой инвалидизации и смертности. Численность больных сахарным диабетом во всех странах мира увеличивается. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 г. сахарным диабетом будет страдать около 629 млн человек [1]. В Российской Федерации также отмечается рост распространенности сахарного диабета (СД). По данным федерального регистра СД, в РФ в режиме онлайн на конец февраля 2020 г. на диспансерном учете состояло более 4 778 000 человек, из них более 4 418 500 с СД 2-го типа (СД2), более 261 700 с СД 1-го типа (СД1) и свыше 97 700 – с другими типами СД, в том числе гестационным СД¹. Федеральный регистр отражает только выявленные случаи заболевания и реально оценивает в основном распространенность СД1, в то время как более половины случаев СД2 (~54%) в России не диагностированы [2]. Поздняя диагностика и начало лечения СД2 увеличивают риск развития сосудистых осложнений сахарного диабета. Длительно существующая недиагностированная гипергликемия способствуют тому, что большинство пациентов с СД2 на момент постановки диагноза уже имеют признаки макро- и/или микрососудистых поражений. Именно сосудистые осложнения являются основной причиной как инвалидизации, так и смертности пациентов с СД.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Среди осложнений СД диабетическая нейропатия занимает ведущее место, и в зависимости от применяемых методов и критериев диагностики частота ее варьирует от 10 до 90%. Частота развития диабетической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа почти одинакова. Однако СД2 часто имеет латентное, скрытое течение, и диабетическая нейропатия у этих пациентов нередко выявляется уже на момент манифестации заболевания, а у части пациентов проявления нейропатии предшествуют его выявлению [3].

Самая распространенная по частоте форма поражения нервной системы при СД – диабетическая диффузная

периферическая полинейропатия, она выявляется в среднем у 80% пациентов. Вторая по частоте – диабетическая автономная (висцеральная, или вегетативная) нейропатия (ДАН), которая обусловлена поражением центрального и/или периферического отделов вегетативной нервной системы. Данные по частоте встречаемости ДАН противоречивы, что связано со сложностями диагностики различных форм ДАН. В среднем этот показатель составляет около 40%, а при увеличении стажа сахарного диабета более 10 лет – 60% и более [4].

ДАН характеризуется полисиндромностью клинических проявлений. В зависимости от преобладания определенных симптомов различают ряд форм ДАН как в виде изолированного нарушения функции органов и систем, так и с сочетанным их поражением. Как правило, при выявлении одного симптома дисфункции автономной нервной системы требуется активный поиск других клинических проявлений ДАН. Выявление сразу нескольких форм ДАН закономерно, так как поражение вегетативной иннервации всех систем организма под действием гипергликемии происходит одновременно [5–7]. Вероятность сочетания различных форм ДАН у пациентов с сахарным диабетом описывается в ряде работ [8, 9], при этом ее наличие значительно снижает качество жизни больных, отягощает течение других сосудистых осложнений сахарного диабета.

В патогенезе автономной нейропатии важную роль играют общие для развития диабетической полинейропатии сосудистые и метаболические изменения: активация полиолового пути окисления глюкозы, оксидативный стресс, нарушение образования фактора роста нерва, неферментативное гликирование компонентов клеточных мембран, дефицит миоинозитола. Нарушения микроциркуляции, которые имеют место у более чем 80% пациентов с СД, сопровождаются снижением образования оксида азота, эндоневральной гипоксией в результате снижения гибкости эритроцитов и изменений реологии крови, что в итоге приводит к ишемическому повреждению нервных волокон [10, 11].

У пациентов с СД1 возможны и иммунные механизмы патогенеза. Так, образующиеся антитела к инсулину участвуют в перекрестном взаимодействии с фактором роста нервов и приводят к снижению его количества [12]. У пациентов с СД1 выявляются органоспецифические комплементфиксирующие антитела к антигенам мозгового слоя надпочечников, ганглиям симпатической нервной

¹ Федеральный регистр больных сахарным диабетом. Режим доступа: <http://diaregistry.ru/index.html>.

системы, ганглиозидам, а также антитела к входящим в состав нервных клеток отрицательно заряженным фосфолипидам [13].

Факторы риска формирования и прогрессирования ДАН наиболее изучены на примере кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН). Так, по данным длительного исследования DCCT/EDIC, наиболее значимыми факторами риска были возраст пациента, длительность СД, более высокий средний показатель HbA1c. Кроме того, к факторам риска были отнесены: наличие периферической полинейропатии, ретинопатии, микроальбуминурии, гиперлипидемии, высокая средняя частота пульса и уровень систолического артериального давления, применение β -блокаторов, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², а также курение, высокий рост и индекс массы тела более 30 кг/м² [14–16].

Более высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в период наблюдения зависел от предшествующего гликемического контроля. Было показано, что такой отсроченный эффект первичного тщательного метаболического контроля, так называемый эффект наследия, или метаболическая память, предопределяет клиническую судьбу пациента и позволяет получить большие преимущественные эффекты в отношении всех микрососудистых осложнений, в том числе и ДАН [14, 15, 17].

Несомненно, что ключевая роль в патогенезе осложнений СД принадлежит хронической гипергликемии. Наибольшее повреждающее действие избыток глюкозы оказывает на слабомиелинизированные и немиелинизированные тонкие нервные волокна, которые составляют 70–90% периферической нервной системы [18]. Немиелинизированные С-волокна входят в состав постганглионарных волокон вегетативной нервной системы [19, 20]. Поражение тонких волокон может возникать на ранних стадиях нарушения углеводного обмена, еще при нарушении толерантности к глюкозе до явных клинических признаков гипергликемии [21]. В работе Dimova R. et al. (2017) в группе пациентов с преддиабетом (n = 227) кардиоваскулярная форма ДАН была выявлена у 19,8%, а в группе с недавно выявленным СД2 (n = 121) – у 32,2% пациентов [22]. Это еще раз указывает на то, что не только хроническая гипергликемия, но и незначительные и кратковременные эпизоды гипергликемии могут приводить к развитию ДАН.

Именно в этой связи оптимальный гликемический контроль способствует предупреждению и замедлению прогрессирования диабетической нейропатии, в том числе ДАН.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

В литературе упоминаются различные интерпретации классификаций ДАН [4, 18, 23, 24]. В большинстве случаев они представлены следующими формами:

Сердечно-сосудистая (кардиоваскулярная) нейропатия

- Синусовая тахикардия в покое без синусовой аритмии (фиксированная ЧСС, монотонная тахикардия).

- Плохая переносимость физических нагрузок.
- Безболевого ишемия миокарда (безболевого инфаркта).
- Ортостатическая гипотония.
- Внезапная остановка сердца (вегетативная денервация), неожиданная смерть.

Гастроинтестинальная нейропатия

- Дискинезия пищевода.
- Нарушение моторики желудка (гастропарез, пилороспазм).
- Нарушение моторики кишечника (диарея, запоры).
- Диабетическая холецистопатия (атония, гипомоторная дискинезия желчного пузыря).
- Аноректальная дисфункция (недержание кала).

Урогенитальная нейропатия

- Диабетическая цистопатия (атония мочевого пузыря, гипо- или гиперрефлексия детрузора).
- Эректильная дисфункция.
- Нарушение эякуляции (ретроградная с бесплодием).
- Диспареуния, сухость слизистой влагалища.

Респираторная нейропатия

- Апноэ во сне.
- Нарушение реакции бронхов на холодный воздух.
- Нарушение кашлевого рефлекса.

Судомоторная нейропатия (нарушение работы потовых желез)

- Гипергидроз или ангидроз (диффузный, локализованный – конечностей, лица).
- Ночная потливость, не связанная с гипогликемией.
- Нарушение терморегуляции (непереносимость жары).
- «Вкусовая» потливость как реакция на определенные продукты.

Нарушение зрачковых реакций

- Уменьшение диаметра зрачка.
- Снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка.
- Замедление реакции зрачка на свет.
- Нарушение сумеречного зрения.

Потеря предвестников гипогликемии

- Нарушение распознавания гипогликемии (бессимптомные гипогликемии).

Также упоминаются такие проявления вегетативной дисфункции, как диабетическая кахексия (прогрессирующее истощение) и другие нарушения функции эндокринной системы (снижение скорости секреции и повышение порога для секреции контринсулярных гормонов, бессимптомная гипогликемия, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов, снижение реакции эндотелина, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на ортопробу и изменения артериального давления, нарушение адекватной секреции предсердного натрийуретического фактора), а также нарушение симпатической иннервации (симпаталгия) [4, 18].

ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ФОРМЫ ДАН И НРГ

Как уже говорилось выше, развитие и прогрессирование ДАН зависит от гликемического контроля, однако среди форм ДАН есть те, которые могут быть камнем преткновения в достижении компенсации СД. Это гастроинтестинальная форма ДАН и нарушение распознавания гипогликемии (НРГ).

■ Дискинезия пищевода (дисфагия, гипо- и атония пищевода, рефлюкс-эзофагит)

В результате нейропатии снижается давление нижнего пищеводного сфинктера, уменьшается амплитуда и частота перистальтических волн с одновременным учащением асинхронных и неэффективных волн пищеводных сокращений. Нарушение моторики пищевода выявляется у 75% больных СД [4]. Пациентов может беспокоить дисфагия, неприятные ощущения, дискомфорт и жжение за грудиной. Эрозивный эзофагит часто имеет малосимптомное течение и чаще встречается у пациентов с СД2, чему способствует имеющееся у них ожирение.

■ Нарушение моторики желудка (гастропарез, пилороспазм)

При СД, кроме явлений нейропатии с возникновением дисфункции блуждающего нерва, а также аксонов и дендритов паравертебральных симпатических ганглиев, в развитии гастропатии играет роль также возникновение аномалии со стороны интерстициальных клеток Кахаля (ИСС). При СД происходит потеря числа ИСС, которые генерируют медленные волны и контролируют сократимость гладких мышц, участвуют в нейротрансмиссии и нейротрансдукции, а также в формировании мембранного градиента гладкомышечных клеток [25–28].

Кроме того, собственно гипергликемия может обратить ухудшать моторику желудка. Она снижает сократимость антрального отдела желудка, повышает релаксацию фундального отдела желудка и сократимость его пилорического отдела, вызывает желудочную дисритмию, вследствие чего скорость опорожнения желудка существенно замедляется [29, 30].

Нарушения моторики желудка могут быть связаны с применением у недостаточно обследованных в отношении наличия ДАН пациентов с СД2 препаратов инкретинового ряда, а именно агонистов рецепторов ГПП-1 [31]. В исследовании на крысах с индуцированным стрептозотоциновым СД применение эксенатида в ранние сроки развития СД (до 28-х суток) приводило к нормализации гликемического профиля и восстановлению начальных изменений структурной организации компонентов межмышечного нервного сплетения и гладких миоцитов мышечной оболочки желудка. Продолжение же введения эксенатида на фоне уже развившегося диабетического гастропареза приводило к возрастанию уровня глюкозы и HbA1C, деструктивных изменений нейронов и ИСС межмышечного нервного сплетения и гладких миоцитов мышечной оболочки желудка [32].

Диабетическая гастропатия может проявляться в виде нарушений моторики желудка: аритмии, тахигастрии,

брадикастрии, пилороспазма и гипомоторики, а также в виде органического поражения: гастропареза, антральной дилатации и обструкции, образования язв и воспаления, формирования безоара. Диабетический гастропарез выявляется у 25% больных СД. В зависимости от степени тяжести гастропарез может проявляться тошнотой, рвотой, ранним насыщением, вздутием живота после еды, болями в области эпигастрия и анорексией [4].

Симптомы гастропареза обусловлены ускоренным опорожнением желудка в течение 1-го часа после приема пищи, выраженным замедлением эвакуации пищи к 4-му часу после еды и нарушением процесса аккомодации желудка (сокращение стенок желудка и уменьшение его объема по мере эвакуации пищи). Все 3 типа нарушения моторики желудка встречаются у 1/3–1/2 пациентов с гастропарезом вследствие ДАН [33]. В результате гастропареза эвакуация содержимого желудка нарушается, увеличивается время переваривания пищи. Это может приводить к непрогнозируемой постпрандиальной гипо- и/или гипергликемии, а также влиять на фармакокинетику пероральных сахароснижающих препаратов, ухудшая контроль СД. Важно помнить, что явления гастропареза могут представлять большую опасность для пациента. Так, частая рвота может способствовать обезвоживанию и развитию электролитных нарушений, ацидоза, сердечно-сосудистых катастроф. Рвота у пациента, получающего инсулинотерапию, может стать причиной тяжелой гипогликемии и гипогликемической комы.

■ Нарушение моторики кишечника (диарея, запоры, недержание кала)

Диарея как проявление диабетической энтеропатии выявляется с частотой до 20%, преимущественно у пациентов с СД1, чаще встречается у мужчин [34, 35]. В основном средний возраст пациентов, у которых она регистрируется, – около 40 лет, средняя продолжительность СД – 8 и более лет. Непосредственные причины диареи при диабетической нейропатии – угнетение симпатической иннервации, снижение перистальтики и вторичный избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, недостаточность функции поджелудочной железы и мальабсорбция желчных кислот [35]. Диарея чаще возникает в ночное время, безболезненная, иногда может продолжаться часами и даже сутками, чередуясь с запорами. Запоры встречаются у 50% больных СД при ДАН [5]. Диабетическая энтеропатия сопровождается нарушениями всасывания углеводов из пищи, что не может не сказываться на поддержании гликемического контроля независимо от вида сахароснижающей терапии. Избыточная потеря жидкости при диарее опасна для больного СД декомпенсацией, вплоть до развития комы. Длительная диарея может приводить к развитию синдрома мальабсорбции, гиповитаминозу и анемии, а выраженные нарушения иннервации кишечника – спровоцировать динамическую кишечную непроходимость [33].

■ Аноректальная дисфункция (недержание кала)

Характерным для пациентов с СД с ДАН является присоединение аноректальных расстройств. Вследствие недостаточности анального сфинктера или снижения

чувствительности прямой кишки может развиваться расстройство физиологического рефлекса копринации с недержанием кала, как правило проявляющееся императивными позывами или энкопрозом [4, 36].

■ **Диабетическая холецистопатия (атония, гипомоторная дискинезия желчного пузыря)**

Нарушение вегетативной иннервации, в частности повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, приводит к застою желчи, способствует формированию воспалительного процесса и дальнейшему развитию дистрофических изменений стенки желчного пузыря. Это приводит к понижению его сократительной способности вплоть до атонии (возрастает риск формирования конкрементов), а также предрасполагает к проникновению в желчный пузырь микроорганизмов, способствующих развитию холецистита [37, 38]. По данным Жуковой Е.В. и соавт. (2018), в первые три года после манифестации СД2 на фоне ДАН наблюдается преимущественное поражение парасимпатической иннервации, что приводит к преобладанию симпатикотонии. В период с 3-го по 10-й год болезни на фоне снижения вегетативного обеспечения деятельности и существенного повышения лабильности вегетативной нервной системы отмечается незначительное преобладание ваготонии, что свидетельствует о дальнейшем прогрессировании нейропатии [38]. В ряде случаев клиническая картина хронического холецистита у пациентов с СД на фоне ДАН имеет атипичный характер, часто с отсутствием болевого синдрома, где в качестве ведущих синдромов могут выступать кардиалгический, неврастенический, диспептический и др. [39].

Действительно, клиника проявлений гастроинтестинальной формы автономной нейропатии неспецифична и малосимптомна, что затрудняет своевременную диагностику. Этому способствует и отсутствие четких критериев диагностики. Чаще всего целенаправленное выявление этой формы нейропатии проводится у пациентов, длительно страдающих СД, как правило уже имеющих выраженные клинические проявления периферической полинейропатии или кардиоваскулярной формы ДАН. Необходимо отметить, что имеющаяся у пациента с СД гастроинтестинальная форма ДАН значительно ухудшает качество жизни больного. Она может существенно влиять на достижение гликемического контроля, тем самым повышая риск развития и отягощая течение уже имеющих сосудистых осложнений.

Как уже упоминалось выше, еще одна форма ДАН может влиять на достижение хорошей компенсации гликемии – это нарушение распознавания гипогликемии. Симптомы гипогликемии делят на вегетативные (адренергические), связанные с активацией автономной нервной системы и выбросом контринсулярных гормонов, и нейрогликопенические, которые возникают в связи с низким поступлением глюкозы в нейроны головного мозга. НРГ – это состояние, при котором нейрогликопенические симптомы гипогликемии появляются раньше вегетативных или вообще при их отсутствии. В итоге явления нейрогликопении, в том числе и гипогликемическая кома,

развиваются остро, часто практически без предвестников в виде вегетативных расстройств. НРГ как форма ДАН указывается в классификации диабетической нейропатии [4, 40], однако ведущая роль поражения автономной нервной системы как основного фактора развития НРГ в настоящее время оспаривается. Установлено, что многие больные с ДАН имеют нормальный ответ на снижение уровня гликемии – у них нет проблем с распознаванием гипогликемии [41]. Так как НРГ при СД выявляется и у пациентов без ДАН, существует мнение, что в развитии этого состояния играет роль способность головного мозга правильно воспринимать и обрабатывать физиологические реакции организма на снижение уровня гликемии. На способность распознавать гипогликемию может также влиять выраженность и скорость снижения концентрации глюкозы, предшествующий уровень гликемии, а также перенесенная накануне гипогликемия. Длительные (многочасовые) эпизоды гипогликемии и частые повторные гипогликемии у пациентов с невысокими средними показателями гликемического контроля могут смещать порог распознавания гипогликемии в сторону более низких значений, нарушая координированный адаптивный ответ различных отделов головного мозга на снижение уровня гликемии [42].

В любом случае НРГ затрудняет возможность хорошей компенсации. Она требует от врача персонализированного подхода к пациенту, применения современных эффективных и безопасных сахароснижающих препаратов, возможно, рассмотрения вопроса о применении помповой терапии, а от пациента – строгого и частого самоконтроля гликемии с помощью глюкометра для профилактики гипогликемий.

На точность измерения гликемии могут влиять факторы, которые зависят как от прибора, так и от погрешности измерения по вине пациента. Одной из проблем эффективного контроля гликемии может быть неправильное кодирование глюкометра. Пациенты могут ошибаться в установке или неверно считывать код тест-полосок. Неправильно закодированный глюкометр дает неверные результаты измерений уровня глюкозы в крови. Это может стать одной из причин ошибок в коррекции дозы сахароснижающих препаратов. Несомненно, что среди современных глюкометров предпочтительнее приборы, не нуждающиеся в кодировании, в которых любая тест-полоска из любой производственной партии может использоваться без вмешательства пользователя в процесс кодирования. Конечно, большинство современных глюкометров имеют память с регистрацией даты/времени и автоматический подсчет среднего результата, но в первую очередь глюкометр должен обладать высокой точностью результатов и простотой использования. Глюкометры, используемые в настоящее время в России, должны соответствовать ГОСТу ISO: 15197-2013. При этом стоит особо отметить глюкометр последнего поколения Контур Плюс Уан (Contour Plus One). В этом глюкометре применена мультиимпульсная технология, благодаря которой высокая точность прибора достигается за счет многократного сканирования капли крови. Глюкометр обеспечивает

высокую точность измерения при широком диапазоне гематокрита за счет автоматической коррекции результатов измерений при гематокрите от 0 до 70%. Помимо этого, благодаря специальному ферменту ФАД-ГДГ обеспечивается стабильность тест-полосок при разнообразных температурных условиях хранения, минимизируются ошибки измерений, обусловленные interfering веществами (парацетамол, аскорбиновая кислота, мочевая кислота, билирубин, холестерин, триглицериды, мальтоза, галактоза), есть возможность легко и точно считывать показания глюкозы в крови даже при низком уровне гликемии. Данный глюкометр может работать в широком диапазоне температур, давления и влажности без ущерба для точности измерений.

Глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One) имеет функцию передачи данных на смартфон, что обеспечивает новые возможности анализа показателей гликемии в динамике. Кроме того, беспроводная передача данных через Bluetooth в мобильное приложение «Контур Диабитис» (Contour Diabetes), установленное на смартфоне, позволяет пациенту быть более уверенным в принятии самостоятельных решений по контролю диабета. Приложение автоматически представляет результаты измерений уровня глюкозы в простом и удобном для просмотра виде, в результате отпадает необходимость вести бумажный дневник. Результаты измерений отражаются в его электронной версии в приложении, в которой можно отмечать периоды диеты, наличие физической нагрузки, применяемые лекарственные препараты, вводить хлебные единицы и т.д. В приложении можно сформировать отчет и отправлять его по электронной почте врачу, что позволит увидеть реальную картину вариабель-

ности уровня глюкозы крови и скорректировать терапию. Комфорт применения глюкометра Контур Плюс Уан также обеспечивают его небольшие размеры; наличие функции «Умная подсветка» (smartLIGHT), которая упрощает интерпретацию результатов с первого раза и помогает избежать ошибок; легко читаемый дисплей с ночной подсветкой; возможность в течение 60 секунд дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения, а также ряд других полезных опций, позволяющих существенно облегчить жизнь человека, страдающего СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов из группы риска по гипогликемии требуется обучение по выявлению низкого тренда, под которым подразумевается два значения гликемии ниже индивидуального порогового уровня, измеренные в одно и то же время (3-часовой интервал) на протяжении 5 дней подряд. Пациент должен знать, что при выявлении низкого тренда увеличивается риск тяжелой гипогликемии в течение последующих 24 часов в два раза. Это особенно актуально у пациентов с СД, осложненным гастроинтестинальной формой ДАН и НРГ.

Современные глюкометры отличаются удобством и точностью измерений – это повышает приверженность пациента к самоконтролю, помогает ему достичь оптимальной компенсации без риска гипогликемий и избежать развития и прогрессирования сосудистых осложнений.

Поступила / Received 15.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2020
Принята в печать / Accepted 10.04.2020

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. Вып. 9 (доп.). *Сахарный диабет*. 2019;22(1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.
3. Аметов А.С., Лысенко М.А. Невропатия и предиабет: эти часы начинают тикать рано. *Фарматека*. 2012;(16):11–15. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8597>.
4. Котов С.В., Рудакова, И.Г. Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;(11):822–830. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/nevrologiya/Diabeticheskaya_neyropatiya_raznoobrazie_klinicheskikh_form_lekciya/.
5. Стаценко М.Е., Туркина С.В. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных с сахарным диабетом типа 2: фокус на нерешенные проблемы. *Архив внутренней медицины*. 2013;(3):57–62. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-3-57-62.
6. Chyun D.A., Melkus G.D., Katten D.M., Price W.J., Davey J.A., Grey N., Heller G., Wackers F.J. The Association of Psychological Factors, Physical Activity, Neuropathy, and Quality of Life in Type 2 Diabetes. *Biol Res Nurs*. 2006;7(4):279–288. doi: 10.1177/1099800405285748.
7. Voulgari C., Psallos M., Kokkinos A., Argiana V., Katsilambros N., Tentolouris N. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes and Its Complications*. 2011;25(3):159–167. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2010.06.001.
8. Cankurtaran V., Ozates S., Ozler S. Association of pupil responses with severity of erectile dysfunction in diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(8):1314–1319. doi: 10.4103/ijoo.IJO_220_19.
9. Chew S.K., Taouk Y., Xie J., Nicolaou T.E., Wang J.J., Wong T.Y., Lamoureux E.L. Relationship between diabetic retinopathy, diabetic macular edema and erectile dysfunction in type 2 diabetics. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(7):683–689. doi: 10.1111/ceo.12099.
10. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. *Диабетическая нейропатия*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 439 с.
11. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия. В: Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.) *Сахарный диабет: острые и хронические осложнения*. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. С. 353–365. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18911411>.
12. Белова А.Н., Кудыкин М.Н., Шейко Г.Е. Диабетическая периферическая нейропатия: Эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова* 2016;24(4):139–151. doi: 10.23888/PAVLOVJ20164139-151.
13. Котов А.С. Диабетическая полиневропатия: обзор литературы. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2011;(5):44–48. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/diabeticheskaya_polinevroptiya_obzor_literatury.html.
14. Pop-Busui R., Low P.A., Waberski B.H., Martin C.L., Albers J.W., Feldman E.L. et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009;119(22):2886–2893. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369.
15. Pop-Busui R., Braffett B.H., Zinman B., Martin C., White N.H., William H.H., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Care*. 2017;40(1):94–100. doi: 10.2337/dc16-1397.
16. Braffett B.H., Gubitosi-Klug R.A., Albers J.W., Feldman E.L., Martin C.L., White N.H. et al. DCCT/EDIC Research Group. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2020;69(5):1000–1010. doi: 10.2337/db19-1046.

17. Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(2):126–134. doi: 10.14341/7674.
18. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens L.K., Webb D.J. et al. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2002;19(11):900–909. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x.
19. Семикова Д.А., Белова Н.В., Гришина Д.А., Антонова К.В., Супонова Н.А. Диабетическая тонковолокнистая полинейропатия. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2018;5(6):32–38. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/diabeticheskaya_tonkovolokonnyaya_polineyroptiya.html.
20. Körei A.E., Istenes I., Papanas N., Kempler P. Smallfiber neuropathy: a diabetic microvascular complication of special clinical, diagnostic, and prognostic importance. *Angiology*. 2016;67(1):49–57. doi: 10.1177/0003319715583595.
21. Бирюкова Е.В. Осложнения сахарного диабета: фокус на диабетическую нейропатию. *Медицинский совет*. 2018;4(4):48–52. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-48-52.
22. Dimova R., Tankova T., Guerguelcheva V., Tournev I., Chakarova N., Grozeva G., Dakovska L. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):537–543. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.002.
23. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553–1579. doi: 10.2337/diacare.26.5.1553.
24. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Soslenko J.M., Ziegler D. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
25. Horváth V.J., Vittal H., Lörincz A., Chen H., Almeida-Porada G., Redelman D., Ördög T. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2006;130(3):759–770. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.027.
26. Ördög T., Hayashi Y., Gibbons S.J. Cellular pathogenesis of diabetic gastroenteropathy. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009;55(3):315–343. Available at: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/cellular-pathogenesis-of-diabetic-gastroenteropathy>.
27. Kurniawan A.H., Suwandi B.H., Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones*. 2019;51(3):263–271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31699951>.
28. Meldgaard T., Keller J., Olesen A.E., Olesen S.S., Krogh K., Borre M. et al. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1–17. doi: 10.1177/1756284819852047.
29. Bharucha A.E., Camilleri M., Forstrom L., Zinsmeister A.R. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;70(3):415–420. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03351.x.
30. Hyett B., Martinez F.J., Gill B.M., Mehra S., Lembo A., Kelly C.P., Leffler D.A. Delayed radionucleotide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2009;137(2):445–452. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.055.
31. Iltz J.L., Baker D.E., Setter S.M., Keith Campbell R. Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2006;28(5):652–665. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.05.006.
32. Костицкая И.А. Перспективы применения эксенатида в лечении диабетического гастропареза. *Мир Медицины и Биологии*. 2016;3(3):113–118. Режим доступа: <https://womab.com.ua/smb-2016-03/6215>.
33. Филиппов Ю. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии. *Врач*. 2011;4(4):96–101. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15635038>.
34. Авдеев В.Г. Диабетическая энтеропатия. *Фарматека*. 2010;3(3):46–49. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/archive/article/7736>.
35. Codario R.A. *Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: the primary care guide to diagnosis and management*. 2nd ed. Humana Press Inc.; 2010. 384 p. doi: 10.1007/978-1-60327-441-8.
36. Осипенко М.Ф., Воронцова Е.С., Жук Е.А. Гастроэнтерологические симптомы при сахарном диабете 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;3(3):84–89. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23342335>.
37. Шульпекова Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2011;17(17):1111–1118. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6794>.
38. Жукова Е.В., Куницына М.А., Кашкина Е.И., Семикина Т.М. Динамика формирования диабетической автономной нейропатии и заболеваний желчного пузыря у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах*. 2018;1(1):67–71. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32827414>.
39. Жукова Е.В., Куницына М.А., Кашкина Е.И., Семикина Т.М. Формирование атипичной клинической картины хронического холецистита у больных сахарным диабетом 2-го типа при наличии автономной диабетической нейропатии. *Трудный пациент*. 2018;16(3):37–40. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2018/04/7.pdf>.
40. Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н., Гурьева И.В., Чурюканов М.В., Строчков И.А., Токмакова А.Ю., Кукушкин М.Л., Мартынов А.И., Шестакова М.В. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов. *Сахарный диабет*. 2019;22(4):305–327. doi: 10.14341/DM9625.
41. Frier B.M. Impaired Awareness of Hypoglycemia. In: Frier B.M., Heller S.R., McCrimmon R.J. (eds.). *Hypoglycemia*. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2014. P. 114–144.
42. Климонтов В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы. *Сахарный диабет*. 2018;21(6):513–523. doi: 10.14341/DM9597.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Yu. (ed.). *Standarts of specialized diabetes care*. 9th ed. (revised). *Sakharnii Diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM22151.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2004116-17.
3. Ametov A.S., Lysenko M.A. Neuropathy And Prediabetes: This Clock Starts Ticking Early. *Farmateka*. 2012;16(1):11–15. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8597>.
4. Kotov S.V., Rudakova I.G., Isakova E.V., Volchenkova T.V. Diabetic neuropathy: a variety of clinical forms (lecture). *RMZH. Meditsinskoe obozrenie*. = *RMJ. Russian Medical Review*. 2017;11(11):822–830. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/nevrologiya/Diabeticheskaya_neyroptiya_raznoobrazie_klinicheskikh_form_lekciya/.
5. Statsenko M.E., Turkina S.V. Diabetic autonomous cardiac neuropathy in patients with type 2 Diabetes mellitus: focus on unresolved problems. *Arhiv vnutrennej mediciny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2013;3(3):57–62. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-3-57-62.
6. Chyun D.A., Melkus G.D., Katten D.M., Price W.J., Davey J.A., Grey N., Heller G., Wackers F.J. The Association of Psychological Factors, Physical Activity, Neuropathy, and Quality of Life in Type 2 Diabetes. *Biol Res Nurs*. 2006;7(4):279–288. doi: 10.1177/1099800405285748.
7. Voulgari C., Psallas M., Kokkinos A., Argiana V., Katsilambros N., Tentolouris N. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes and Its Complications*. 2011;25(3):159–167. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2010.06.001.
8. Cankurtaran V., Ozates S., Ozler S. Association of pupil responses with severity of erectile dysfunction in diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(8):1314–1319. doi: 10.4103/ijo.IJO_220_19.
9. Chew S.K., Taouk Y., Xie J., Nicolaou T.E., Wang J.J., Wong T.Y., Lamoureux E.L. Relationship between diabetic retinopathy, diabetic macular edema and erectile dysfunction in type 2 diabetics. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(7):683–689. doi: 10.1111/ceo.12099.
10. Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. *Diabetic neuropathy*. 2nd ed. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2011. 439 p. (In Russ.)
11. Galstyan G.R. Diabetic neuropathy. In: Dedov I.I., Shestakova M.V. (ed.). *Diabetes mellitus: acute and chronic complications*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2011, pp. 353–365. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18911411>.
12. Belova A.N., Kudykin M.N., Sheiko G.E. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;24(4):139–51. (In Russ.) doi: 10.23888/PAVLOV20164139-151.
13. Kotov A.S. Diabetic polyneuropathy: a literature review. *Effektivnaya farmakoterapiya. Ehndokrinologiya = Effective pharmacotherapy. Endocrinology*. 2011;5(4):4–8. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/diabeticheskaya_polinevroptiya_obzor_literatury.html.
14. Pop-Busui R., Low P.A., Waberski B.H., Martin C.L., Albers J.W., Feldman E.L. et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009;119(22):2886–2893. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369.

15. Pop-Busui R., Braffett B.H., Zinman B., Martin C., White N.H., William H.H., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Care*. 2017;40(1):94–100. doi: 10.2337/dc16-1397.
16. Braffett B.H., Gubitosi-Klug R.A., Albers J.W., Feldman E.L., Martin C.L., White N.H. et al. DCCT/EDIC Research Group. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2020;69(5):1000–1010. doi: 10.2337/db19-1046.
17. Chernikov A.A., Severina A.S., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V. The role of «metabolic memory» mechanisms in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(2):126–134. (In Russ.) doi: 10.14341/7674.
18. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N., Stevens L.K., Webb D.J. et al. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2002;19(11):900–909. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x.
19. Semikova D.A., Belova N.V., Grishina D.A., Antonova K.V., Suponeva N.A. Diabetic smallfiber neuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya. = Effective pharmacotherapy. Endocrinology*. 2018;5(6):32–38. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/diabeticheskaya_tonkovo_lokonnaya_polineuropatiya.html.
20. Körei A.E., Istenes I., Papanas N., Kempler P. Smallfiber neuropathy: a diabetic microvascular complication of special clinical, diagnostic, and prognostic importance. *Angiology*. 2016;67(1):49–57. doi: 10.1177/000319715585595.
21. Biryukova E.V. Complications in diabetes mellitus: diabetic neuropathy focus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;4(4):48–52. (In Russ.) Available at: doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-48-52.
22. Dimova R., Tankova T., Guerguelcheva V., Tournev I., Chakarova N., Grozeva G., Dakovska L. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):537–543. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.002.
23. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553–1579. doi: 10.2337/diacare.26.5.1553.
24. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
25. Horváth V.J., Vittal H., Lörincz A., Chen H., Almeida-Porada G., Redelman D., Ördög T. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of Cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2006;130(3):759–770. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.027.
26. Ördög T., Hayashi Y., Gibbons S.J. Cellular pathogenesis of diabetic gastroenteropathy. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009;55(3):315–343. Available at: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/cellular-pathogenesis-of-diabetic-gastroenteropathy>.
27. Kurniawan A.H., Suwandi B.H., Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones*. 2019;51(3):263–271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31699951>.
28. Meldgaard T., Keller J., Olesen A.E., Olesen S.S., Krogh K., Borre M. et al. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1–17. doi: 10.1177/1756284819852047.
29. Bharucha A.E., Camilleri M., Forstrom L., Zinsmeister A.R. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;70(3):415–420. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03351.x.
30. Hyett B., Martinez F.J., Gill B.M., Mehra S., Lembo A., Kelly C.P., Leffler D.A. Delayed radionuclide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2009;137(2):445–452. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.055.
31. Iltz J.L., Baker D.E., Setter S.M., Keith Campbell R. Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2006;28(5):652–665. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.05.006.
32. Kostitska I.O. Prospects of exenatide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Mir Mediciny i Biologii = World of Medicine and Biology*. 2016;3(3):113–118. (In Russ.) Available at: <https://womab.com.ua/smb-2016-03/6215>.
33. Filippov Yu. Gastroenterological disorders in diabetic neuropathy. *Vrach = Doctor*. 2011;4(9):96–101. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15635038>.
34. Avdeev V.G. Diabetic enteropathy. *Farmateka*. 2010;3(3):46–49. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7736>.
35. Codario R.A. *Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: the primary care guide to diagnosis and management*. 2nd ed. Humana Press Inc.; 2010. 384 p. doi: 10.1007/978-1-60327-441-8.
36. Osipenko M.F., Vorontsova Ye.S., Zhuk Ye.A. Gastroenterological symptoms in type 2 diabetes. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;3(3):84–89. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=233423355>.
37. Shul'pekova Yu.O. Gastroenterological manifestations of autonomic diabetic neuropathy. *RMZH. Bolezni organov pishchevareniya = RMJ. Digestive Apparatus Diseases*. 2011;1(7):111–118. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6794>.
38. Kunitsyna M.A., Kashkina Ye.I., Semikina T.M. The dynamics of the formation of diabetic autonomic neuropathy and gallbladder disease in patients with type 2 diabetes. *Meditsinskij al'manah. = Medical Almanac*. 2018;1(1):67–71. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32827414>.
39. Zhukova Ye.V., Kunitsyna M.A., Kashkina Ye.I., Semikina T.M. Formation an Atypical Clinical Picture of Chronic Cholecystitis in Patients Suffering From Type 2 Diabetes Mellitus Burdened with Diabetic Autonomic Neuropathy. *Trudnyj pacient = Difficult Patient*. 2018;16(3):37–40. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2018/04/7.pdf>.
40. Galstyan G.R., Starostina E.G., Yakhno N.N., Gurieva I.V., Churyukanov M.V., Strokov I.A., Tokmakova A.Y., Kukushkin M.L., Martynov A.I., Shestakova M.V. Diagnosis and rational treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: an interdisciplinary expert consensus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(4):305–327. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9625.
41. Frier B.M. Impaired Awareness of Hypoglycemia. In: Frier B.M., Heller S.R., McCrimmon R.J. (ed.). *Hypoglycemia*. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2014, pp. 114–144.
42. Klimontov V.V. Impaired hypoglycemia awareness in diabetes: epidemiology, mechanisms and therapeutic approaches. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(6):513–523. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9597.

Информация об авторах:

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: andreyu.verbovoy@rambler.ru

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: lyuda163@mail.ru

Information about the authors:

Andrey F. Verbovoy, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: andreyu.verbovoy@rambler.ru

Lyudmila A. Sharonova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of endocrinology, of the Department of Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: lyuda163@mail.ru