

Практична ангіологія[©]



ЗМІСТ

ДІАЛОГ З ЕКСПЕРТОМ

Мета сучасного лікування хворих на цукровий діабет:
додати не тільки років до життя, а й життя до років 5

ОГЛЯД

Сахарный диабет и артериальная гипертензия
Е.Г. Купчинская 10

Вторичная медикаментозная профилактика
сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической
болезнью сердца и сахарным диабетом: место статинов
Т.Е. Морозова, О.А. Вартанова 19

Современные представления о применении
альфа-липоевой кислоты в лечении сахарного
диабета 2-го типа 25

Клинические и диагностические аспекты
периферической диабетической ангиопатии
С.Т. Зубкова 30

Интервенционная кардиология и сахарный диабет:
эра эффективного лечения ишемической болезни сердца
В.Ю. Калашников, И.З. Бондаренко, А.Б. Кузнецов и др. 56

АКТУАЛЬНО

Возможности и перспективы сосудистой хирургии в лечении
больных диабетической ангиопатией нижних конечностей
П.И. Никульников, А.Н. Быцай 35

Диабетическая ретинопатия —
тяжелое проявление сахарного диабета
О.М. Петруня 41

ЛЕКЦИЯ

Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике,
лечении и профилактике
И.И. Дедов 46

PharmascoTM

ЛАБОРАТОРИЯ В КИШЕНИ

HEMOCUE[®]

**ПОРТАТИВНІ АНАЛІЗАТОРИ
З ЛАБОРАТОРНОЮ ТОЧНІСТЮ**

HemoCue Glucose 201+

- портативний аналізатор для кількісного визначення глюкози у зразках цільної венозної, артеріальної, капілярної крові



HemoCue Hb 201+

- портативний аналізатор для кількісного визначення гемоглобіну у зразках цільної венозної, артеріальної, капілярної крові

HemoCue Albumin 201

- портативний аналізатор для кількісного визначення мікроальбуміну в сечі



Р.С. МОЗ України № 9164/2009 від 03.12.2009.



- ✓ швидке отримання кількісних результатів вимірювання
- ✓ використовуються для скринінгу, діагностики та моніторингу
- ✓ легкі та зручні в експлуатації
- ✓ вимірювання відбувається в кюветах HemoCue, що вже містять реактиви

ТОВ "ФАРМАСКО". ЛАБОРАТОРИЯ В КИШЕНИ

тел.: +38 (044) 537 08 04

e-mail: contact@pharmasco.com

www.pharmasco.com

www.hemo-cue.com



Засновник
Ігор Іванченко

Керівник проекту
Тетяна Артюніна

Видавець
ТОВ «ГІРА «Здоров'я України»

Генеральний директор
Тетяна Артюніна

Медичний консультант
Валерій Кідонь

Шеф-редактор
Олена Терещенко
Tereshchenko@id-zu.com

Відповідальний секретар
Наталія Сахно

Медичний редактор
Костянтин Кремець

Літературний редактор/коректор
Світлана Кабанова

Дизайн/верстка
Олексій Адулов

Директор з маркетингу і реклами
Галина Солом'яна
Solomyanaya@id-zu.com

Менеджер з реклами
Надія Павлова
Pavlova@id-zu.com

Відділ передплати та розповсюдження
(044) 391-31-40
Алла Калугіна
parubec@id-zu.com

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 10332 від 30.08.2005 р.

Підписано до друку 01.11.2011 р.
Друкарня — ТОВ «Видавничий дім
«Аванпост-Прим».
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3
Передплатний індекс — 94976

Тираж 10 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Статті та макети з позначкою *** публікуються на правах реклами. Відповідальність за зміст рекламних публікацій несе рекламодавець. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються. Захищено авторським правом.

Адреса редакції:
04123, м. Київ, вул. Свіглицького, 35А,
2-й поверх
Тел./факс: (044) 391-31-40

www.angio.health-ua.com

Беловол Александр Николаевич

Член-корреспондент НАМН України, д.мед.н., професор, кафедра внутрішньої медицини №1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету (г. Харків)

Денисюк Виталий Иванович

Д.мед.н., професор, завідує кафедрою внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

Дзяк Георгий Викторович

Академик НАМН України, д.мед.н., професор, ректор Дніпропетровської державної медичної академії (г. Дніпропетровськ)

Долженко Марина Николаевна

Д.мед.н., професор кафедри кардіології і функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Зербино Дмитрий Деонисович

Д.мед.н., академик НАМН України і Української екологічної академії наук, директор інституту клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (г. Львів)

Кобалава Жанна Давидовна

Д.мед.н., професор кафедри внутрішніх захворювань і клінічної фармакології Російського університету дружби народів (г. Москва)

Кулик Любомир Владимирович

К.мед.н., керівник Львівського центру серцевої хірургії (г. Львів)

Маньковский Борис Никитович

Д.мед.н., професор, завідує кафедрою діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Митченко Елена Ивановна

Д.мед.н., професор, керівник відділу дисліпідемій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Мищенко Тамара Сергеевна

Д.мед.н., професор, керівник відділу судинної патології головного мозку Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України, головний невролог МЗ України (г. Харків)

Московко Сергей Петрович

Д.мед.н., завідує кафедрою нервових захворювань Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

Никульников Павел Иванович

Д.мед.н., завідує відділом хірургії судин Інституту хірургії і трансплантології НАМН України (г. Київ)

Паньків Владимир Иванович

Д.мед.н., професор, завідує відділом профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії і трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України (г. Київ)

Пархоменко Александр Николаевич

Д.мед.н., професор, завідує відділенням реанімації і інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Сиренко Юрий Николаевич

Д.мед.н., професор, керівник відділу артеріальної гіпертензії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Трощко Николай Дмитриевич

Член-корреспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, директор Інституту ендокринології і обміну речовин імені В.П. Комиссаренко (г. Київ)

Фонякин Андрей Викторович

Д.мед.н., керівник лабораторії кардіоневрології Научно-дослідницького інституту неврології РАМН (г. Москва)

Яворская Валентина Алексеевна

Д.мед.н., професор кафедри невропатології і нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (г. Харків)

Мета сучасного лікування хворих на цукровий діабет: додати не тільки років до життя, а й життя до років

Зростання захворюваності на цукровий діабет 2-го типу в усьому світі відбувається дуже швидкими темпами, що випереджають навіть нещодавні прогнози експертів. Отже, щороку в Україні все більшої кількості хворих лікарі будуть змушені повідомляти про виявлення у них цукрового діабету, і відповідно, все більша кількість хворих буде починати вчитися контролювати перебіг цього захворювання та жити з ним. Про сучасні досягнення у профілактиці, діагностиці та лікуванні цукрового діабету ми говоримо з членом редакційної колегії нашого журналу, завідувачем відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії і трансплантації ендокринних органів і тканин, доктором медичних наук, професором Володимиром Івановичем Паньківом.



— Володимире Івановичу, все своє професійне життя Ви присвятили ендокринології, зокрема, такій пріоритетній проблемі, як цукровий діабет (ЦД), — причому вели не лише власне лікувальну роботу, а й здійснили вагомий внесок у побудову організаційної структури надання медичної допомоги хворим на ЦД. Як Ви оцінюєте сучасну ситуацію з діагностикою та лікуванням пацієнтів із ЦД в Україні? Яких успіхів вже вдалося досягти, а які проблеми ще потребують свого вирішення?

— На жаль, кількість хворих на ЦД дійсно досить швидко збільшується. До проблеми ЦД прикута увага у світовому масштабі: за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, це захворювання входить до п'ятірки найбільш небезпечних хронічних неінфекційних хвороб. На сьогодні

в Україні тільки офіційно зареєстровано вже майже 1 млн 200 тис. таких пацієнтів, а ще принаймні 2–3 млн осіб уже мають ЦД, просто не знаючи про це. Щорічний приріст кількості хворих на ЦД в Україні становить близько 5–10%, і ця тенденція відповідає світовій. Головною проблемою залишається пізня діагностика ЦД 2-го типу: якщо ЦД 1-го типу, частка якого у структурі захворюваності на ЦД становить лише 8–9%, має більш гострий початок і виражені клінічні симптоми, поява яких змушує людину самостійно звертатися до лікарів, то від початку розвитку ЦД 2-го типу до появи вираженої клінічної симптоматики зазвичай проходить кілька років. За відсутності регулярного скринінгового визначення рівня цукру крові хворих на ЦД 2-го типу часто беруть на облік вже тоді, коли в них є

виражені симптоми захворювання (а часто — і його ускладнення) і реальний «стаж» діабету становить уже близько 6–7 років. Фактори ризику розвитку ЦД 2-го типу добре відомі: це, перш за все, надлишкова маса тіла та ожиріння, артеріальна гіпертензія, постійні стресові навантаження, гіподинамія і вкрай незбалансоване харчування з великою часткою споживання легкозасвоюваних вуглеводів. Але, на жаль, напрямок первинної профілактики у вітчизняній медицині поки що не набув належного розвитку, тому фактично зараз зусилля системи охорони здоров'я в цілому та ендокринологічної служби зокрема, повинні бути спрямовані хоча б на своєчасне активне виявлення ЦД 2-го типу, його адекватне лікування та профілактику розвитку різноманітних ускладнень, які притаманні цьому захворюванню. В окремих областях України (Київській, Харківській, Черкаській) ця робота ведеться дуже активно і вже дає відчутні результати: показники виявлення хворих на ЦД 2-го типу там уже на третину перевищують загальнодержавні.

Сьогодні у кожній області України ведеться чіткий облік пацієнтів із ЦД: є точні дані щодо кількості хворих і їх розподілу залежно від типу ЦД, а

також дані про лікування, яке вони отримують. Це дає можливість заздалегідь планувати забезпечення пацієнтів із ЦД необхідними лікарськими засобами. Крім того, протягом 2005–2007 рр. завдяки зусиллям Міністерства охорони здоров'я України всі області були централізовано забезпечені діагностичними приладами для визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у плазмі крові та мікроальбумінурії. Можливість проводити такі діагностичні обстеження всім хворим на ЦД дійсно складно переоцінити, адже саме рівень HbA_{1c} є основним показником, що дає змогу оцінити ступінь компенсації ЦД і відповідно — реальну якість лікування хворих на місцях. На жаль, на сьогодні в Україні ще не можна говорити про задовільне ведення пацієнтів із ЦД, адже середній показник HbA_{1c} перевищує нормативні значення: так, при ЦД 1-го типу він становить приблизно 9%, а при ЦД 2-го типу — близько 8,5%. Причому показано, що чим далі від обласного центру проживає пацієнт, тим гірше у нього компенсується ЦД. Не менш важливо визначати наявність у хворого на ЦД мікроальбумінурії. Доведено, що вона є не тільки раннім показником ураження нирок, а й предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень і навіть смерті у хворих на ЦД. Виявленню мікроальбумінурії зараз надається над-

звичайно важливе значення, оскільки це дає змогу своєчасно розпочати профілактику ускладнень ЦД.

Саме досягнення стану компенсації та ефективне попередження розвитку ускладнень розглядається сьогодні як стратегічна мета лікування хворих на ЦД. Дійсно, у теперішній час ми не можемо радикально вилікувати ЦД, але в наших силах забезпечити пацієнтам належну якість життя, тобто, як кажуть, додати не тільки років до життя, а й життя до років. Наріжним каменем у досягненні цієї мети є навчання хворих, адекватне лікування та постійний самоконтроль за перебігом ЦД. Доведено, що за таких умов пацієнт із ЦД може вести активний спосіб життя, а тривалість його життя може бути навіть більшою за середній показник у популяції. Зокрема, про це переконливо свідчать дані епідеміологічних дос-

«...у теперішній час ми не можемо радикально вилікувати ЦД, але в наших силах забезпечити пацієнтам належну якість життя, тобто, як кажуть, додати не тільки років до життя, а й життя до років».

«... на жаль, напрямок первинної профілактики у вітчизняній медицині поки що не набув належного розвитку, тому фактично зараз зусилля системи охорони здоров'я в цілому та ендокринологічної служби зокрема, повинні бути спрямовані хоча б на своєчасне активне виявлення ЦД 2-го типу, його адекватне лікування та профілактику розвитку різноманітних ускладнень, які притаманні цьому захворюванню».

дійсно складно переоцінити, адже саме рівень HbA_{1c} є основним показником, що дає змогу оцінити ступінь компенсації ЦД і відповідно — реальну якість лікування хворих на місцях. На жаль, на сьогодні в Україні ще не можна говорити про задовільне ведення пацієнтів із ЦД, адже середній показник HbA_{1c} перевищує нормативні значення: так, при ЦД 1-го типу він становить приблизно 9%, а при ЦД 2-го типу — близько 8,5%. Причому показано, що чим далі від обласного центру проживає пацієнт, тим гірше у нього компенсується ЦД. Не менш важливо визначати наявність у хворого на ЦД мікроальбумінурії. Доведено, що вона є не тільки раннім показником ураження нирок, а й предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень і навіть смерті у хворих на ЦД. Виявленню мікроальбумінурії зараз надається над-

ліджень, нещодавно проведених співробітниками російського ФДУ «Ендокринологічний науковий центр» Міністерства охорони здоров'я та соціального розвитку Російської Федерації (директор — головний ендокринолог Російської Федерації, президент Асоціації ендокринологів Росії, академік РАН і РАМН І.І. Дедов): у популяції мешканців м. Москви середня тривалість життя відповідно навчених самоконтролю чоловіків з ЦД 2-го типу навіть більша, ніж середня тривалість життя чоловіків без цього захворювання. Отже, на сьогодні ендокринологія досягла значного прогресу в розумінні фундаментальних ланок патогенезу ЦД та його лікуванні, але і досі успіх у лікуванні цього захворювання переважно залежить від самого пацієнта, його ставлення до свого здоров'я. Жодні сучасні лікарські засоби не допоможуть хворому, який не дотримується дієти, веде малорухливий спосіб життя, має незадовільний комплайєнс та не знає, як слід контролювати перебіг ЦД. На жаль, таких осіб і досі переважна більшість: за даними досліджень, належно контролюють ЦД не більше 10% хворих. До речі, приблизно така ж кількість пацієнтів з артеріальною гіпертензією ретельно контролює показники артеріального тиску (АТ) у межах цільових значень. Таким чином, на жаль, ці дані яскраво свідчать про ставлення людей до свого здоров'я у нашій країні, і вони істотно відрізняються від таких у розвинених країнах світу...

Протягом останніх років значних позитивних змін зазнала сама структура ендокринологічної служби: сформовані обласні ендокринологічні центри, функціонують районні ендокринологічні кабінети, де надається спеціалізована допомога. У 2009 р. Міністерством охорони здоров'я України затверджені клінічні протоколи надання допомоги хворим на ЦД; але слід зазначити, що у зв'язку

із надзвичайно швидким прогресом у діабетології, появою інноваційних лікарських засобів вони вже зараз потребують унесення змін. Але, звичайно, є і проблеми — зокрема в Україні і досі відсутнє Положення про ендокринологічну службу, яке чітко регламентувало б обов'язки і відповідальність кожного лікаря, що надає допомогу хворим на ЦД, наявність належної кількості ендокринологів на певну кількість дорослого населення та ін. В умовах такої невизначеності ми стикаємося з тим, що кількість ендокринологів менша, ніж реальна потреба у них, і подекуди хворих на ЦД, яким необхідна спеціалізована допомога, лікують лікарі-терапевти, а навчання пацієнтів проводиться лікарями у позаробочий час за власною ініціативою.

— Яким на сьогодні є стан справ із медикаментозним забезпеченням хворих на ЦД 1-го та 2-го типу в Україні?

— Державна цільова програма «Цукровий діабет» на 2009–2013 рр. дала змогу повністю вирішити питання забезпечення пацієнтів із ЦД препаратами інсуліну. Сьогодні всі хворі, які мають показання до проведення інсулінотерапії, на 100% забезпечені саме тими препаратами інсуліну, яких вони потребують згідно з призначеннями лікаря. Зараз у більшості випадків хворі отримують призначені їм препарати інсуліну безпосередньо у кабінетах лікарів-ендокринологів, де створені належні умови для їх зберігання із дотриманням температурного режиму. Експеримент із введенням рецептурної системи забезпечення пацієнтів із ЦД препаратами інсуліну, що вже кілька років триває в різних областях України, свідчить про її ефективність, і у Міністерстві охорони здоров'я вже створена робоча група щодо підготовки проекту широкого впровадження такої системи.

А ось ситуація з медикаментозним забезпеченням хворих на ЦД 2-го типу пероральними цукрознижувальними засобами поки що далека від ідеалу: за державні кошти закуповуються лише певні таблетовані препарати вітчизняного виробництва, й отримати їх мають змогу тільки пільгові категорії населення. Більшість хворих на ЦД 2-го типу змушені купувати таблетовані цукрознижувальні препарати за власні кошти, що, звичайно, не сприяє покращанню

«Сьогодні всі хворі, які мають показання до проведення інсулінотерапії, на 100% забезпечені саме тими препаратами інсуліну, яких вони потребують згідно з призначеннями лікаря».

показників досягнення компенсації. Зазначу, що окрім медикаментозного лікування ЦД, значних успіхів вдалося досягти щодо підвищення доступності спеціалізованої допомоги хворим із синдромом діабетичної стопи, діабетичною нефропатією у стадії хронічної ниркової недостатності, які потребують проведення гемодіалізу. Протягом останніх років істотно знизилася частота високих ампутацій ніг з приводу гангрени у хворих на ЦД.

— Якщо поширеність ЦД 1-го типу є більш-менш сталою величиною, то, як відомо, захворюваність на ЦД 2-типу в усьому світі підвищується досить швидкими темпами. Що вже зараз можуть зробити лікарі для того, щоб покращити ефективність первинної профілактики ЦД 2-го типу?

— ЦД 1-го типу має генетичну основу і маніфестує у ранньому віці. Дійсно, показники його розповсюдженості в різних країнах світу є більш-менш стабільними. В Європі найбільші показники захворюваності на ЦД 1-го типу відзначаються у дітей і осіб молодого віку з країн Скандинавії і на Сицилії. В Україні, як і в інших країнах Центральної Європи, цей показник протягом останніх років також є стабільним. А ось захворюваність на ЦД 2-го типу у нашій країні, як і в усьому світі, швидко підвищується, потребуючи впровадження ефективної програми первинної профілактики, яка нерозривно пов'язана з профілактикою надмірної маси тіла та ожиріння, порушень ліпідного обміну, артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця.

Уже зараз кожен лікар повинен на власному прикладі показати ефективність первинної профілактики, контролюючи власну масу тіла та регулярно визначаючи свій рівень цукру і ліпідів у крові та АТ. Насправді, як свідчать проведені опитування, не більше 20% лікарів знають свої параметри вуглеводного обміну, АТ та холестерину — що ж тоді говорити про загальну дорослу популяцію, в якій ми вже практично не бачимо здорових осіб? Кожній людині віком старше 40 років, яка звернулася до лікаря з будь-якого приводу, слід визначити масу тіла, виміряти окружність талії, визначити рівень АТ, вміст цукру в крові та ліпідний профіль. Ці прості обстеження доступні абсолютно безкоштовно на всіх рівнях надання медичної допомоги — потрібна лише мотивація лікаря та пацієнта. Але, на жаль, дуже часто людям байдуже їх власне здоров'я і вони навіть не приходять на аналізи. У рамках програми профілактики ЦД фахівці нашого відділу виїжджають у найвіддаленіші сільські райони окремих областей і разом з місцевими лікарями організовують масові профілактичні обстеження населення. І ми з жалем констатуємо, що навіть за відсутності необхідності кудись їхати та повної безкоштовності обстеження (зокрема визначення рівня цукру в крові) близько 20% населення не бажає його проводити. Саме в силу всіх цих причин реальна розповсюдженість ЦД 2-го типу в 2–3 рази вища за офіційно зареєстровані показники, і хворі роками живуть із ЦД, не знаючи про це. На сьогодні раннє виявлення ЦД 2-го типу — це загальнодержавна проблема, яка потребує дуже ретельної уваги і відповідного фінансування.

«... зараз кожен лікар повинен на власному прикладі показати ефективність первинної профілактики, контролюючи власну масу тіла та регулярно визначаючи свій рівень цукру і ліпідів у крові та АТ».

— Що нового в діагностиці ЦД? Окрім традиційних обстежень (визначення рівня глюкози в плазмі крові натщесерце, глікемічний профіль, глюкозотолерантний тест), які лабораторні маркери діагностики та контролю перебігу ЦД доцільно використовувати лікарям на сучасному етапі?

— Діагностика ЦД залишається традиційною — основним її методом, як і раніше, є визначення рівня глюкози в плазмі крові натщесерце. Вагомими методами діагностики ЦД є визначення рівня цукру в крові через 1–2 год після прийому їжі (постпрандіальна глікемія), класичний глюкозотолерантний тест з навантаженням (75 г глюкози для дорослих), визначення глікемічного профілю шляхом регулярного вимірювання рівня цукру в крові протягом доби. Зазначу, що визначення вмісту цукру в крові повинно бути обов'язковою, рутинною процедурою лабораторного обстеження будь-якого пацієнта, незалежно від того, до якого спеціаліста він звернувся: терапевта, кардіолога, невропатолога, офтальмолога, хірурга, дерматовенеролога, уролога, андролога, гінеколога та ін. Це зумовлено тим, що ЦД 2-го типу може мати дуже різні перші клінічні прояви, які хворі зазвичай сприймають як симптоми інших захворювань. Окрім вищевказаних показників глікемії, при діагностиці ЦД використовують визначення вмісту глюкози у добовій сечі (використання з цією метою ранкової сечі є малоінформативним). Контролювати перебіг ЦД дає змогу визначення такого ключового лабораторного показника, як HbA_{1c} , що дає інформацію про те, яким був середній рівень глюкози в плазмі крові протягом останніх 2–3 міс, а отже, дозволяє лікарю об'єктивно оцінити, наскільки ефективним є призначене лікування.

Людина з підвищеним рівнем глюкози в плазмі крові повинна бути обстежена комплексно, оскільки ЦД уражує практично всі органи і системи, зумовлюючи розвиток різноманітних ускладнень, частина з яких є життєво небезпечними. Сьогодні при веденні хворого на ЦД лікарі вже не можуть ставити за мету лише досягнення нормоглікемії — сучасна мета полягає у тому, щоб забезпечити пацієнту якомога довше та якісніше життя. Сучасну стратегію лікування ЦД

«Контролювати перебіг ЦД дозволяє визначення такого ключового лабораторного показника, як HbA_{1c} , що дає інформацію про те, яким був середній рівень глюкози в плазмі крові протягом останніх 2–3 міс, а отже, дозволяє лікарю об'єктивно оцінити, наскільки ефективним є призначене лікування».

на Заході не даремно називають «менеджментом діабету», адже у теперішній час це поняття охоплює всі аспекти діагностики, лікування та спостереження за пацієнтом: від детального обстеження стану всіх органів та систем до навчання хворих. Отже, якщо навіть досягнуто стан нормоглікемії, але не звертається увага, наприклад, на необхідність підтримання рівня АТ у межах цільових значень, нормалізації ліпідного

профілю, корекції маси тіла та ін. — таке лікування не можна вважати адекватним.

При встановленні діагнозу ЦД слід обов'язково оцінити запаси власного інсуліну у хворого шляхом визначення імунореактивного інсуліну або С-пептиду. У пацієнтів віком старше 40 років, у яких ЦД розвинувся на фоні нормальної маси тіла, слід виключити можливу наявність так званого латентного аутоімунного діабету в дорослих, що є особливим підтипом ЦД 1-го типу і потребує призначення не пероральних цукрознижувальних препаратів, а інсулінотерапії. З цією метою визначають антитіла до інсуліну та декарбоксилази глутамінової кислоти.

Крім того, на етапі діагностичного обстеження пацієнта з ЦД необхідно перевірити функціональний стан печінки, підшлункової залози, нирок (з обов'язковим визначенням мікроальбумінурії), щитоподібної залози, провести електро- та ехокардіографічне обстеження. У чоловіків віком старше 45 років доцільно перевірити рівень вільного тестостерону, який, як довели дослідження останніх років, істотно впливає на перебіг і ЦД, і серцево-судинних ускладнень.

— Які інновації у медикаментозному лікуванні ЦД 2-го типу, що з'явилися на фармацевтичному ринку протягом останніх років, Ви оцінюєте як найбільш значущі та перспективні?

— Дійсно, відносно нещодавно в арсеналі ендокринологів з'явилися два принципово нові класи цукрознижувальних препаратів: інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) й агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Агоністи ГПП-4 призначені для парентерального введення; на сьогодні в Україні зареєстрований один представник цієї групи — екзенатид у формі розчину для ін'єкцій. Уже є певний досвід клінічного застосування цього препарату, хоча більш широке його використання обмежується високою вартістю та необхідністю ін'єкційного введення 2 рази на добу. Ще більш перспективною групою антидіабетичних засобів є інгібітори ДПП-4, призначені для перорального застосування 1 раз на добу. На сьогодні в нашій країні цей клас препаратів представлений ситагліптином та саксагліптином. Вони особливо ефективні в якості додаткової терапії хворих з тривалим «стажем» ЦД, в яких застосування дієтотерапії, фізичних навантажень, метформіну та похідних сульфанілсечовини у максимальних дозах не дає бажаного ефекту. Умовою доцільності застосування цих препаратів є хоча б часткове збереження функції інсулярного апарату підшлункової залози, про яке можна судити на підставі визначення рівня С-пептиду в крові. Додаткове призначення таким хворим інгібіторів ДПП-4 дає можливість на певний час відтермінувати початок інсулінотерапії. До того ж застосування інгібіторів ДПП-4 одночасно із метформіном не призводить до збільшення ризику гіпоглікемії і їх можна безпечно застосовувати у хворих з початковими

стадіями ниркової недостатності та у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда. Але поява цих інноваційних засобів у жодному разі не скасовує тенденцію до раннього призначення інсулінотерапії у тих пацієнтів з ЦД 2-го типу, в яких не вдається досягти достатнього ефекту від призначення зазначених груп пероральних цукрознижувальних засобів (метформіну, похідних сульфанілсечовини, інгібіторів ДПП-4) та агоністів ГПП-1.

— А що можна сказати про нові немедикаментозні методи лікування ЦД, які зараз вивчаються в експериментальних дослідженнях за кордоном? Чи вдалося вже отримати якісь обнадійливі результати?

— Нові немедикаментозні методи лікування ЦД вивчаються і у нашій країні, і за кордоном, але, на жаль, ці дослідження, зокрема і ті з них, що стосуються стовбурових клітин та пересадки бета-клітин підшлункової залози, поки що не вийшли за рамки експерименту. Ці методи, як і широко розрекламовані методи голко- та фітотерапії, не ґрунтуються на засадах доказової медицини і не входять до стандартів лікування ЦД у жодній країні світу. Отже, слід чітко розуміти, що вони ні в якому разі

не повинні позиціонуватися як альтернатива пероральним цукрознижувальним засобам чи інсулінотерапії, оскільки це неминуче призведе до швидкої декомпенсації ЦД та фатальних наслідків для хворого. Наразі всі пацієнти з ЦД повинні навчитися жити з цим захворюванням: вести здоровий спосіб життя, дотримуватися дієтичних рекомендацій, підтримувати близький до нормального рівень цукру в крові, при ЦД 2-го типу — обов'язково нормалізувати масу тіла. Світова наука не припиняє працювати над створенням нових засобів лікування ЦД, і надія на появу принципово нових методик зберігається. Але вже сьогодні для пацієнта із ЦД є цілком реальним досягти такої ж тривалості та якості життя, як і у осіб без цього захворювання. Наведу лише два історичних приклади: більше 80 років прожили такі відомі особистості, як Уїнстон Черчилль та Йосип Броз Тіто — а вони, як відомо, теж хворіли на ЦД. Тобто це захворювання повинне стати не стільки хворобою, скільки особливим способом життя, і яким воно буде — на 99% залежить від самого пацієнта.

Бесіду вела Олена Терещенко

АНОНС

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії МОЗ України

Науково-практична конференція Актуальні питання клінічної ендокринології та ендокринної хірургії

18 листопада 2011 року, м. Київ

(Згідно з Реєстром конгресів, з'їздів, конференцій МОЗ України на 2011 р.)

Програма симпозиуму

- Патології щитоподібної та прищитоподібних залоз, надниркових залоз
- Діагностика і лікування цукрового діабету та його ускладнень

Планується ознайомити слухачів з новітніми рекомендаціями Американської та Європейської тиреоїдних асоціацій, консенсусу Європейського товариства ендокринних хірургів щодо диференційної діагностики пухлин надниркових залоз, новими розробками в лікуванні діабету, а також відбудеться презентація монографії з первинного гіперпаратиреозу та клінічних протоколів з діагностики та лікування основних форм ендокринопатій.

Матеріали доповідей, схвалені оргкомітетом, будуть надруковані у вигляді статей у фаховому журналі «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія».

Детальніша інформація щодо конференції та програма будуть розміщені на веб-сайті www.endosurg.com.ua в розділі **новини** та **конференції**.

Місце проведення: м. Київ, Кловський узвіз, 13 А, 5-й поверх, конференц-зала)
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії МОЗ України.

Адреса оргкомітету:

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії;
Кловський узвіз, 13 А, Київ-01021, Україна;
тел./факс: (044) 253-66-26; (044) 564-09-20; тел./факс: (044) 560-75-46;

e-mail: endosurg@unet.net.ua;
www.endosurg.com.ua

Сахарный диабет и артериальная гипертензия

Наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, занимающим одно из лидирующих мест в структуре смертности, является артериальная гипертензия (АГ). В экономически развитых странах у 30–40% населения отмечается повышенное артериальное давление (АД).

На сегодня значительное распространение имеет и сахарный диабет (СД): по данным Всемирной организации здравоохранения, количество больных СД с 1994 по 2008 г. увеличилось в два раза. У большинства пациентов с СД (80–90%) отмечают второй тип заболевания. Среди трудоспособного населения распространенность СД составляет 6–10%, увеличиваясь в когорте лиц пожилого возраста до 9–16%. Причем считается, что истинная распространенность СД 2-го типа превышает данные официальной статистики в 2–3 раза (Рунихин А.Д., Новикова Ю.В., 2003; Genuth S. et al., 2003; Laakso M. et al., 2003). Наличие СД потенцирует развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза, ишемической болезни сердца, а также их осложнений, которые являются наиболее частой (до 80%) причиной смерти больных СД (Herlitz J., 1999; UKPDS Group, 1998; Ruden J. et al., 2007). Особенно часто СД сочетается с АГ. Повышенное АД выявляется у 65–80% пациентов с СД (Чазова И.Е., Мычка В.Б., 2003; Gress T.W. et al., 2000), а выявление СД среди лиц с АГ более чем в 2 раза превышает его распространенность в нормотензивной популяции (Burt V. et al., 1995). У 50–70% больных СД 2-го типа нарушение углеводного обмена развивается на фоне уже существующей АГ. Клиническим проявлениям СД, как правило, предшествует нарушение толерантности к углеводам вследствие развития инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность (снижение чувствительности периферических тканей к инсулину) способствует активизации выработки инсулина — гиперинсулинемии, которая определенное время обеспечивает сохранение обмена углеводов. В то же время гиперинсулинемия способствует активации симпатoadреналовой системы, увеличению ре-

абсорбции натрия и воды в проксимальных почечных канальцах, содержания ионов натрия и кальция внутри клеток, что повышает их чувствительность к вазоконстрикторным действиям, активизирует пролиферацию гладкомышечных клеток, развитие гипертрофии сосудистой стенки и миокарда. Инсулин влияет на функцию эндотелия, потенцируя выделение вазоконстрикторов (эндотелина, тромбоксана-2) и снижая секрецию вазодилаторов (простациклина, оксида азота). Ухудшает функцию эндотелия и гипергликемия. Инсулинорезистентность тесно связана с гиперреактивностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Высокие концентрации ангиотензина II (АТ-II) конкурируют с инсулином на уровне рецепторов IRS-1 и IRS-2, а избыток инсулина (вследствие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии) активизирует АТ₁-рецепторы АТ-II. Это указывает на наличие патогенетической связи между АГ и СД (Смирнов В.В. и др., 2009). Сочетание АГ и СД оказывает негативное влияние на клиническое течение заболевания, существенно ухудшает прогноз, повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. У таких больных часто наблюдается повышение пульсового АД, значительная вариабельность АД, нарушение его суточного ритма, характеризующееся недостаточным снижением (тип non-dipper) или повышением в ночной период (тип night-peaker), ортостатическая гипотензия. Связь этих показателей с тяжестью течения заболевания и частотой развития сердечно-сосудистых осложнений показана во многих исследованиях. Сочетание СД и АГ ускоряет развитие ретинопатии, нефропатии, нейропатии, гипертензивных и диабетических поражений сердца, сосудов и мозга, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений.

Развитие нефропатии проявляется вначале увеличением скорости кровотока в клубочках и клубочковой фильтрации, повышением внутрикапиллярного давления, утолщением гломерулярной базальной мембраны, затем появлением микроальбуминурии с постепенным ее нарастанием вплоть до протеинурии, развитием гиалиноза артерий и

тубулоинтерстициального фиброза. Происходит постепенное прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации, развитие хронической почечной недостаточности с соответствующей симптоматикой.

Инсулин является важным регулятором метаболизма не только углеводов, но и липидов. Для СД характерно развитие дислипидемий, также способствующих нарушению функции эндотелия, прогрессированию сосудистых нарушений, развитию гломерулосклероза. Инсулинорезистентность при СД и АГ сочетается с дислипидемией, системным воспалением, оксидантным стрессом (Dandona P. et al., 2005). Этот комплекс нарушений способствует формированию нестабильных атеросклеротических бляшек, характеризующихся содержанием большого количества липидов, выраженным локальным воспалением и склонностью к распаду. Нестабильность атеросклеротических бляшек существенно повышает риск развития острых сердечно-сосудистых событий.

У пациентов с СД вследствие ряда причин достаточно часто наблюдается изменение болевой чувствительности. Для таких больных характерно значительное повышение частоты эпизодов безболевых ишемии миокарда и инфарктов миокарда, что может быть связано с наличием нейропатии (Долженко М.Д. и др., 2002; O'Sullivan et al., 1991; Zarich S. et al., 1994). Последние являются частой причиной внезапной смерти пациентов с СД (Kempner P., 2002). У больных с бессимптомной сердечной недостаточностью (фракция выброса — 35%) безболевая ишемия миокарда является независимым предиктором возникновения клинических проявлений сердечной недостаточности, госпитализаций и смертности (Shindler D.T. et al., 1996).

Таким образом, сочетание АГ и СД существенно ухудшает прогноз заболевания у таких пациентов. Это нашло отражение в рекомендациях по стратификации риска больных АГ.

Согласно Европейским рекомендациям (2007) относительно стратификации риска при АГ, сочетание СД не только с мягкой АГ (систолическое АД (САД)/диастолическое АД (ДАД) 140–159/90–99 мм рт. ст.), но и с высоким нормальным АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) указывает на наличие у пациента высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (20–30% за 10 лет). С учетом этих данных Американская ассоциация по изучению диабета рекомендует для больных СД критерием АГ считать значения АД $\geq 130/80$ мм рт. ст., а не $\geq 140/90$ мм рт. ст., как для других лиц. Согласно Рекомендациям Американской ассоциации по изучению диабета (2010), выявление у больного СД значений АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. во время минимум двух последовательных посещений врача свидетельствует о наличии у него АГ.

Известно, что пациенты с высоким риском развития осложнений нуждаются в незамедлительном назначении медикаментозной антигипертензивной терапии. Однако, несмотря на высокий риск раз-

вития сердечно-сосудистых осложнений, больным СД с высокими нормальными значениями АД в первые 3 мес после выявления АГ (при условии отсутствия органических нарушений) антигипертензивные препараты можно не назначать. В таком случае можно ограничиться рекомендациями относительно модификации образа жизни — соблюдение двигательного режима, характер питания (ограничение поваренной соли, увеличение потребления продуктов, содержащих калий, кальций и магний, использование низкокалорийной диеты — в случае избыточной массы тела), отказ от курения, ограничение приема алкоголя, использование психоэмоциональных разгрузок, контроль АД. Целесообразность нормализации или максимально возможного снижения АД у пациентов с СД и АГ доказана целым рядом исследований. Даже небольшие различия в достигнутых уровнях АД в двух группах (132/78 мм рт. ст. по сравнению с 136/86 мм рт. ст.) больных СД в исследовании ABCD (Schrier R., Estacio R., 2000) обусловили снижение общей смертности на 49% по сравнению с группой пациентов с менее жестким контролем АД. В то же время следует добавить, что частота инфарктов миокарда, инсультов и сердечной недостаточности между группами значимо не отличалась. Существенное улучшение прогноза у пациентов с сочетанной патологией (СД + АГ) при жестком контроле АД было показано в исследовании UKPDS (1998), причем по влиянию на риск развития всех событий, связанных с СД, и на частоту микрососудистых осложнений жесткий контроль АД оказался в 1,5–2 раза эффективнее жесткого контроля гликемии. Более того, снижение АД на 10 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением риска смерти вследствие СД на 15%. Этот эффект не зависел от используемого препарата (в данном исследовании применяли атенолол или каптоприл). Отсутствие зависимости снижения частоты осложнений у больных СД и АГ от используемого антигипертензивного препарата подтверждают и результаты исследования ALLHAT, в котором снижение частоты осложнений на фоне лечения хлорталидом (тиазидоподобным диуретиком), лизиноприлом (ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)) или амлодипином (антагонистом кальция (АК) дигидропиридинового ряда) оказалось практически одинаковым. Не выявляли достоверных различий в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений при применении дилтиазема, диуретика или β -адреноблокатора в исследовании NORDIL (Hansson L. et al., 2000). Таким образом, у больных АГ и СД улучшение прогноза в значительной мере зависит от эффективности антигипертензивной терапии.

Целевые значения АД у пациентов с СД составляют $\leq 130/80$ мм рт. ст. Целесообразность достижения рекомендованных целевых значений АД для больных СД подтверждают результаты исследования HOT (1998), в котором наиболее значительное снижение риска развития осложнений у пациентов

с СД и АГ было зафиксировано в группе обследованных, достигших значений ДАД ≤ 80 мм рт. ст. Эффект такого снижения ДАД в 2 раза превышал эффект влияния на суммарную «конечную точку» в группе больных с ДАД 90 мм рт. ст.

В ряде исследований был проведен сравнительный анализ эффективности антигипертензивной терапии у пациентов с гипертонической болезнью с и без СД. Полученные данные свидетельствовали о более значительном улучшении прогноза под влиянием лечения у пациентов с сочетанной патологией (СД + АГ) по сравнению с больными АГ без СД. Так, в исследовании SHEP (1994), в которое были включены пациенты пожилого возраста с систолической АГ, снижение риска частоты осложнений ишемической болезни сердца под влиянием хлорталидона (и дополнительно применяемых при необходимости резерпина или атенолола) в группе больных с сопутствующим СД составило 56%, а в группе без СД — 19%. В исследовании SYST-EUR (1997), которое проводилось с участием пациентов с изолированной систолической АГ, так же более выраженное улучшение прогноза под влиянием нитрендипина было выявлено в группе с СД: риск всех сердечно-сосудистых событий снизился на 69% в группе с СД и на 26% в группе без этого заболевания, общая смертность — соответственно на 55% и 6%. Полученные результаты подтверждают мнение о большей эффективности лечения более тяжелых больных или лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

Пациентам с АГ и СД следует находиться под диспансерным наблюдением терапевта (по показаниям — кардиолога) и эндокринолога. Наряду с немедикаментозными методами лечения (соблюдение режима, диеты с ограниченным содержанием поваренной соли, выполнение регулярных дозированных физических нагрузок, отказ от курения и прочее), больным показано проведение медикаментозной терапии. При выборе препаратов необходимо учитывать характер течения заболевания, наличие сопутствующей патологии, индивидуальные и групповые свойства препаратов, результаты многоцентровых исследований относительно их влияния на прогноз. Лечение таких больных должно не только быть направлено на коррекцию углеводного обмена и снижение (нормализацию) АД, но и учитывать наличие нарушений липидного обмена, характер поражения органов-мишеней. Высокая эффективность комплексного подхода к лечению таких больных была продемонстрирована в исследовании STENOZ (Gaede P. et al., 2008). В этом исследовании комплексный подход к лечению пациентов с АГ и СД позволил в 2 раза снизить смертность от сердечно-сосудистых осложнений и суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти — на 59% по сравнению с пациентами с такой же сочетанной патологией, принимавшими обычную терапию.

И все-таки у больных с сочетанием АГ и СД преобладающее значение имеет лечение АГ. Лечение

больных с сочетанной патологией (АГ и СД) следует начинать (при отсутствии противопоказаний) с **иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА)**. РАС играет важную роль в развитии АГ и СД и участвует во многих процессах: в регуляции водного и электролитного баланса, тонуса сосудов, дифференциации тканей, развитии апоптоза, гипертрофии клеток, ремоделировании сердца и сосудов, регуляции секреции ряда нейрогуморальных субстанций. Активным компонентом этой системы, обеспечивающим практически все основные ее эффекты, является АТ-II. Образуется АТ-II из неактивного АТ-I под влиянием АПФ или других ферментов (химазы — в сердце, химазоподобного фермента CAGE — в сосудах, а также катепсина G, тонина, тканевого активатора плазминогена). Выделяют циркулирующую и тканевую РАС. Реализация эффектов АТ-II осуществляется при активизации им АТ-рецепторов. На сегодня имеются данные о наличии нескольких типов таких рецепторов. Наиболее изучены эффекты стимуляции АТ₁- и АТ₂-рецепторов (обладающие противоположными свойствами). АТ₁-рецепторы подразделяют на два подтипа — АТ_{1a} и АТ_{1b} (отличающиеся последовательностью аминокислот в молекуле и локализацией). Антигипертензивный эффект иАПФ обусловлен снижением активности АПФ вследствие уменьшения трансформации АТ-I в активный АТ-II, снижением секреции альдостерона, адреналина, норадреналина и вазопрессина, замедлением распада брадикинина, повышением активности ренина в плазме крови. Препаратам группы БРА свойственна афинность (сродство) и селективность к АТ₁-рецепторам, то есть они являются конкурентными антагонистами АТ-II (как циркулирующего, так и тканевого). БРА не оказывают влияния на распад брадикинина и незначительно действуют на активность ренина в плазме крови. В условиях блокады АТ₁-рецепторов сохраняется стимуляция АТ₂-рецепторов, которая вызывает вазодилатацию, увеличение натрийуреза, препятствует пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов, гипертрофии кардиомиоцитов, то есть ремоделированию миокарда и стенок сосудов. Кроме того, активация АТ₂-рецепторов активирует кининоген, образование брадикинина, высвобождение оксида азота и других вазодилаторных субстанций. В остальном эффекты иАПФ и БРА подобны. ИАПФ являются артериальными и венозными вазодилаторами, уменьшают периферическое сосудистое сопротивление без повышения частоты сердечных сокращений. Предполагают, что отсутствие учащения ритма сердца под влиянием иАПФ обусловлено их действием на чувствительность барорецепторов, снижением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. У пациентов с явлениями сердечной недостаточности иАПФ способствуют снижению давления в легочной артерии, правом предсердии и давления заклинивания в легочных капиллярах. Таким образом, они уменьшают

пред- и постнагрузку, что обуславливает уменьшение потребности миокарда в кислороде. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы оказывает противовоспалительное, антипролиферативное и антиоксидантное действие (Fliser D. et al., 2005; Schmier R.E et al., 2007), в том числе и у пациентов с СД. ИАПФ и БРА препятствуют развитию гипертрофии миокарда и сосудистой стенки, при наличии гипертрофии способствуют ее регрессии, препятствуют ремоделированию полостей сердца и сосудов. В исследовании MORE study (Stumpe K.O. et al., 2007) применение олмесартана у пациентов с АГ способствовало уменьшению толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (примерно в равной степени с ателололом) и существенному уменьшению объема больших атеросклеротических бляшек. Существуют данные (Fogari R. et al., 2011) о том, что в течение 1 года прием лосартана больными СД и АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) вызывал достоверную регрессию ГЛЖ за счет уменьшения толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (на 19,0, 13,7 и 16,6% соответственно). ИАПФ и БРА улучшают функцию эндотелия, способствуют нормализации сосудистого ответа на введение ацетилхолина (Mancini G.B.J. et al., 1996), оказывают выраженный нефропротекторный эффект за счет дилатации отводящих артериол гломерулярного аппарата почек, что сопровождается снижением внутриклубочкового давления, уменьшением альбуминурии (протеинурии), увеличением натрийуреза, замедлением прогрессирования диабетической нефропатии и почечной недостаточности. По результатам исследования INNOVATION, у пациентов с СД телмисартан способствовал значимому дозозависимому уменьшению микроальбуминурии, превышающему эффект плацебо практически в 10 раз — на 15,5% при применении в дозе 40 мг/сут, на 19,6% — при приеме 80 мг/сут (Makino H. et al., 2008). По данным исследования DETAIL, нефропротекторный эффект эналаприла и телмисартана у больных СД 2-го типа оказался практически одинаковым. Препараты этих групп повышают чувствительность тканей к инсулину, снижают риск развития СД. По данным исследования LIFE, применение лосартана у пациентов с АГ в течение почти 5 лет сопровождалось уменьшением количества новых случаев СД на 25% по сравнению с ателололом (Dahlof B. et al., 2002). Количество случаев развития СД среди больных АГ за 4,2 года, по данным исследования VALUE, на фоне приема валсартана оказалось на 23% меньше, чем амлодипина (Julius S. et al., 2004). ИАПФ и БРА либо положительно влияют на липидный обмен (несколько уменьшают содержание общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, повышают уровень липопротеидов высокой плотности), либо не оказывают на него значимого действия. Известно их положительное влияние на мозговой кровоток, расширение гра-

ниц его ауторегуляции, что снижает риск развития ишемии мозга при значительном снижении АД. Положительное действие препаратов этих групп на прогноз пациентов с АГ и СД доказано многими исследованиями. Телмисартан достоверно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений — нефатального инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти (исследование ONTARGET/TRANSCEND). В исследовании LIFE лосартан снижал риск развития фатального и нефатального инсульта на 25% эффективнее ателолола и на 13% — риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ограничение синтеза и эффектов АТ-II осуществляется посредством ингибирования АПФ, блокады рецепторов АТ-II. Однако при лечении иАПФ происходит активизация тканевых ферментов, способствующих образованию АТ-II, секреции ренина и альдостерона. При применении БРА происходит повышение синтеза АТ-II и альдостерона без повышения содержания эндогенного брадикинина (Azizi M. et al., 2004). В связи с этим была начата разработка прямых ингибиторов ренина (ПИР) — киренов. В настоящее время завершена разработка и клинические испытания одного из препаратов этой группы — алискирена (Wood J.M. et al., 2003).

Прямые ингибиторы ренина

Основным этапом в функционировании РАС является секреция ренина. Его эффекты осуществляются путем связывания (с последующей активацией) со специфическими рецепторами ренина. Ренин, связавшись со специфическим рецептором, индуцирует внутриклеточные процессы, в результате которых происходит образование АТ-II (Nguyen G. et al., 2002). Данный тип рецепторов связывает также и проренин с последующей активацией синтеза АТ-II. Существуют данные о том, что проренин является предиктором возникновения микрососудистых осложнений при СД (Fisher N.D.L., Hollenberg N.K., 2005). Рецепторы ренина представлены в мезангиальной ткани почек, субэндотелии артерий, в том числе коронарных и ренальных (Azizi M. et al., 2006). ПИР снижают активность ренина и проренина, связываясь с рецепторами ренина на мембране клеток. Известно, что активность ренина зависит от его связывания со специфическими рецепторами, при этом образование АТ-I существенно увеличивается. Алискирен (зарегистрированный в Украине представитель ПИР) является гидрофильным соединением. Его биодоступность не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 3–6 ч после приема препарата, связывание его с белками — умеренное, период полувыведения достигает 23,7 ч. Выводится в неизменном виде преимущественно с желчью (более 95%). Алискирен не влияет на метаболизм и фармакокинетику препаратов — варфарина, ловастатина, ателолола, дигоксина, рамиприла, валсартана, амлодипина, гидрохлортиазида, циметидина, целекоксиба (Визир В.А., Березин А.Е., 2010). Алискирен

существенно снижает активность ренина в плазме крови, концентрацию в плазме крови АТ-II, тонус сосудов, системное АД без рефлекторного учащения ритма сердца. Антигипертензивный эффект алискирена является дозозависимым (Vaidyanathan S. et al., 2006). Его антигипертензивная эффективность оказалась сопоставимой с эффективностью гидрохлортиазида, лосортана, ирбесартана, валсартана (Визир В.А., Березин А.Е., 2010). Комбинация алискирена с валсартаном, гидрохлортиазидом рамиприлом или ирбесартаном сопровождалась повышением антигипертензивного эффекта (Azizi M. et al., 2004; O'Brien, 2006). По данным экспериментальных исследований, алискирен вызывает дилатацию почечных артерий, повышение минутного диуреза, увеличение альбуминурии, а также регрессию гипертрофии миокарда, снижает показатели провоспалительной активности. Добавление алискирена к лечению лосартаном способствует уменьшению альбуминурии у пациентов с СД 2-го типа. Этот эффект оказался дозозависимым, но не зависел от степени снижения АД (Parving H.H. et al., 2008). В одном из клинических исследований (Сиренко Ю.М. и др., 2011) наряду с выраженным антигипертензивным эффектом алискирена у пациентов с АГ и метаболическим синдромом выявлено его положительное влияние на инсулинорезистентность, причем метаболическая нейтральность препарата сохранялась и при его комбинации с гидрохлортиазидом. Таким образом, ПИР могут успешно применяться для лечения больных АГ и СД как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированного лечения.

Антагонисты кальция (блокаторы медленных кальциевых каналов)

Следующей группой антигипертензивных препаратов, успешно применяемых в лечении больных АГ и СД, являются **АК (блокаторы медленных кальциевых каналов)**. АК блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа (расположенные в клетках миокарда, проводящей системы сердца, гладких мышц сосудов). Для лечения АГ используются три класса АК, различающихся по химической структуре и некоторым свойствам. Дигидропиридины (нифедипин, никардипин, нитрендипин, нимодипин, нисолдипин, риодипин, фелодипин, исрадипин, амлодипин, лацидипин, лерканидипин и некоторые другие) действуют преимущественно на уровне сосудов, вызывая вазодилатацию, уменьшая периферическое сосудистое сопротивление и снижая АД. При этом частота сердечных сокращений может повышаться (в разной степени под влиянием разных представителей этой группы). На кальциевые каналы, расположенные в миокарде, препараты этой подгруппы влияют незначительно, в связи с чем не замедляют проводимость в синоатриальном (СА) и атриовентрикулярном (AV) узлах и несущественно влияют на сократимость миокарда. Представители двух других классов АК, так называемые недигидро-

пиридиновые (НеДГП) АК, к которым относятся: фенилалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем). Препараты этих классов влияют на каналы L-типа не только сосудов, но и миокарда, в том числе его проводящей системы, в связи с чем замедляют СА- и AV-проводимость, снижают частоту сердечных сокращений, оказывают отрицательное инотропное действие. Все АК улучшают диастолическую функцию миокарда. Они метаболически нейтральны — существенно не влияют на углеводный и липидный обмен, чувствительность тканей к инсулину, толерантность к глюкозе, электролитный баланс (Ficek J. et al., 2002; Ganz M.B. et al., 2003). Хотя имеются единичные сообщения о развитии гипергликемии при приеме ДГП АК и гипогликемии у больных СД при приеме верапамила. Появление гипергликемии объясняют уменьшением секреции инсулина (как кальцийзависимого процесса) и активацией симпатoadреналовой системы. АК улучшают функцию эндотелия за счет уменьшения образования эндотелинов и их вазоспастического действия, увеличения высвобождения оксида азота (Поливода С.Н., Черепок А.А., 2007), уменьшают адгезию моноцитов, способность макрофагов к захвату холестерина, замедляют пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки в ответ на действие фактора роста, что способствует замедлению прогрессирования атерогенеза. Все три подгруппы АК вызывают дилатацию приносящих артериол почек. НеДГП АК вызывают также дилатацию выносящих артериол клубочков, что способствует снижению внутриклубочкового давления и уменьшению протеинурии, замедлению развития/прогрессирования почечной недостаточности. Под влиянием ДГП АК часто наблюдается повышение диуреза. Различаются эти классы АК по влиянию на активность ренина в плазме крови (ДГП и длительный прием дилтиазема — повышают, а верапамил — не изменяет), секрецию альдостерона (ДГП — уменьшают, НеДГП — не влияют), катехоламинов (ДГП — могут повышать, НеДГП — уменьшают высвобождение). Имеются данные о замедлении прогрессирования болезни Альцгеймера и других когнитивных сосудистых расстройств под влиянием АК, в частности фелодипина (Мостбауер Г.В., 2010). Нефропротекторные и антиатерогенные свойства, а также метаболическая нейтральность АК имеют особое значение при их применении у пациентов с АГ и СД.

На сегодня при выборе терапии АГ предпочтение отдается препаратам длительного действия, которые обеспечивают сохранение эффекта при применении 1–2 раза в сутки. Этим требованиям соответствуют АК 2-го и 3-го поколения. Это ретардные формы НеДГП АК — верапамил и дилтиазем, ДГП АК — нифедипин SR/GITS, нитрендипин, никардипин, исрадипин, фелодипин, амлодипин, лацидипин, лерканидипин. Наиболее частыми побочными эффектами при приеме ДГП АК являются появление периферических отеков, гиперемии лица, учащение

сердечного ритма, головная боль. При сопоставимой антигипертензивной эффективности частота развития этих явлений несколько ниже при применении лерканидипина и фелодипина, а также левовращающего изомера амлодипина по сравнению с нифедипином и рацемической формой амлодипина. Верапамил и дилтиазем являются препаратами выбора у больных со склонностью к тахикардии, с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца (за исключением синдрома WPW — вследствие риска парадоксального ускорения проведения импульса по дополнительным путям и развития желудочковой тахикардии). У лиц с язвенной болезнью, гастродуоденитом их нельзя принимать одновременно с блокаторами β -адренорецепторов из-за суммации влияний на AV-проводимость, отрицательного инотропного и хронотропного эффектов.

АК оказывают положительное влияние на прогноз заболевания, снижая риски развития сердечно-сосудистых осложнений, смерти и других конечных точек. Имеются данные о замедлении прогрессирования атеросклероза под влиянием длительного применения амлодипина (Pitt B. et al., 2000). По данным исследования CAMELOT, 2-летний прием амлодипина пациентами с ишемической болезнью сердца приводил к существенному (на 31%) снижению суммарной частоты нефатального инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак, фатальных и нефатальных инсультов, сердечно-сосудистой смерти и других сердечно-сосудистых осложнений, а также к прогрессированию утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий (Nissen S.E. et al., 2004). Метаанализ 12 многоцентровых исследований (ALLHAT, ASCOT, CAMELOT, PREVENT, DETAIL, LIFE, MOSES, RENAAL, SCOPE, CASE-J, IDNT, VALUE), посвященных сравнению эффективности амлодипина с другими антигипертензивными препаратами по влиянию на конечные точки (развитие инфарктов миокарда и инсультов), показал следующее: амлодипин снижал риск развития инсультов и инфарктов эффективнее, чем БРА (на 16 и 17% соответственно), чем диуретики, блокаторы β -адренорецепторов, иАПФ и БРА (на 19 и 7% соответственно). Но при сравнении рисков развития инфаркта миокарда под влиянием амлодипина и диуретиков, блокаторов β -адренорецепторов и иАПФ достоверных отличий не было выявлено (Wang J.G. et al., 2007). Улучшение прогноза под влиянием АК было отмечено и в других больших исследованиях (верапамила-ретард — в исследовании CONVINCЕ, дилтиазема-ретард — в исследовании NORDIL, фелодипина — в исследованиях HOT, Fever, амлодипина — в ALLHAT, ASCOT, BPLA).

Диуретики

Наибольшую историю применения в лечении АГ имеют диуретики. Несмотря на негативное действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (преиму-

щественно в высоких дозах) на углеводный обмен, частоту развития новых случаев СД, следует уточнить, что новые случаи СД все же развивались в основном у пациентов с другими факторами риска СД. Имеются данные о положительном влиянии тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на прогноз у больных СД. Так, в исследовании SHEP (1998) показано значимое снижение риска развития инсульта (на 22%), частоты коронарных осложнений (на 56%) и всех сердечно-сосудистых событий (на 33%) под влиянием хлорталидона по сравнению с плацебо. В исследовании NESTOR индапамид оказывал такой же эффект на микроальбуминурию, как и иАПФ эналаприл. По данным исследования EWPHE, длительное контролируемое лечение диуретиками или их сочетанием при необходимости с метилдопой позволило снизить риск инсульта у больных пожилого возраста с АГ на 52% и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — на 27%. В исследовании ADVANCE у пациентов с СД и АД, близким к нормальному, применение индапамида в комбинации с периндоприлом приводило к снижению частоты общей смертности (на 14%), сердечно-сосудистой смерти (на 18%) и всех почечных осложнений (на 21%). Имеются данные о снижении под влиянием гидрохлортиазида, хлорталидона и других препаратов этой группы частоты и риска развития сердечной недостаточности (на 25–36%), инфаркта миокарда (на 17–44%), всех сердечно-сосудистых событий (на 17%), а также массы миокарда левого желудочка преимущественно за счет уменьшения размера его полости. Диуретики являются одним из основных компонентов комбинированной антигипертензивной терапии у больных АГ и СД. Это обусловлено ролью задержки натрия и воды в развитии АГ, в том числе и у пациентов с СД, которые часто имеют избыточную массу тела, а также диуретическим и натрийуретическим действием диуретиков. Кроме того, диуретики оказывают вазодилатирующее действие: косвенное — за счет снижения концентрации натрия внутри клетки, отека стенок и реактивности артерий на вазоспастические импульсы; прямое (например индапамид) — благодаря уменьшению входа ионов кальция в клетку. Целесообразно с целью снижения АД применять диуретики в низких дозах, так как увеличение дозы гидрохлортиазида от 12,5–24 мг до 50 мг практически не приводит к усилению гипотензивного эффекта, но сопровождается повышением частоты побочных эффектов. Некоторые диуретики имеют свои отличительные особенности, которые желательно учитывать при выборе препарата для длительного применения. Определенные преимущества свойственны индапамиду. Он обладает, кроме диуретического действия, прямым вазодилатирующим эффектом, который обусловлен не только снижением сосудистой реактивности, но и уменьшением трансмембранного тока ионов кальция, стимуляцией синтеза ПГЕ-2 и уменьшением синтеза сосудосуживающих простагландинов,

тромбоксана A2 (Gargouil Y.M. et al., 1977). В отличие от других препаратов этой группы индапамид практически не влияет на обмен липидов и углеводов, улучшает или по крайней мере не ухудшает функцию почек, уменьшая таким образом микроальбуминурию (Janka H.U. et al., 1989), способствует регрессии ГЛЖ не только за счет размера его полости, но и вследствие уменьшения толщины стенок. Однако имеются данные об отсутствии преимуществ индапамида перед гидрохлортиазидом по влиянию на снижение содержания калия в плазме крови, повышение уровня общего холестерина и мочевой кислоты, а также о более значительной триглицеридемии (Kreeft J.N. et al., 1984; Spence J.D. et al., 2000). Продолжительность действия хлорталидона достигает 48–72 ч, что позволяет принимать его 1 раз в 2–3 дня. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в составе комбинированной терапии можно применять практически со всеми антигипертензивными средствами. Следует помнить, что добавление к диуретической терапии иАПФ или α -адреноблокатора может вызвать гипотензию.

Петлевые диуретики чаще применяются у пациентов с сердечной недостаточностью. Исключение составляет торасемид, применение которого в низких дозах в качестве антигипертензивного препарата в последнее время получило довольно широкое распространение. Торасемид в дозе 2,5 мг практически не влияет на диурез, но снижает АД. С учетом результатов ряда исследований (Boekle T., Piesche L.M., 1993; Achhammer I., Eberhard R., 1990) для лечения АГ эта доза является оптимальной. По характеру действия торасемид отличается от других петлевых диуретиков. Он ингибирует секрецию альдостерона, в связи с чем уменьшается потеря калия с мочой (Goodfriend T.L. et al., 1998), оказывает вазодилатирующее действие за счет высвобождения оксида азота (De Berrazueta J.R. et al., 2007), противодействует вазоконстрикторным эффектам АТ-II, эндотелина-1, ингибирует образование коллагена в миокарде, ремоделирование левого желудочка, не влияет на содержание кальция в крови и метаболизм липидов (Bolke T., Achhammer I., 1994). Эти свойства позволяют рекомендовать торасемид для лечения АГ у больных СД. Абсорбция препарата не зависит от приема пищи, поэтому его прием в низких дозах может осуществляться не только в утробе, но и вечером.

Блокаторы бета-адренорецепторов

Блокаторы бета-адренорецепторов (ББАР) являются конкурентными антагонистами β_1 - и β_2 -адренорецепторов. β_1 -Адренорецепторы расположены преимущественно в сердце, кишечнике, β_2 -адренорецепторы преобладают в сосудах, бронхах, матке, скелетных мышцах. Стимуляция β -адренорецепторов приводит к повышению частоты сердечных сокращений, усилению сократимости миокарда, уменьшению эффективного рефрактерного периода АВ-узла, расслаблению мышц бронхов, матки, сосудов, сфинктера мочевого пузыря, увели-

чению секреции инсулина и глюкагона, активации гликогенолиза и липолиза. По характеру влияния на рецепторы выделяют ББАР с внутренней симпатомиметической активностью (ВСА): частичные агонисты рецепторов, неселективные — блокирующие оба вида рецепторов, селективные — влияющие только на β_1 -адренорецепторы (при применении в высоких дозах селективность нивелируется), ББАР с α -блокирующими и вазодилатирующими свойствами. ББАР успешно применяются в терапии АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией, аритмиями, в том числе фибрилляцией предсердий, стенокардией, сердечной недостаточностью. ББАР блокируют эффекты адреналина, обусловленные активацией β -адренорецепторов, — положительные хроно-, ино- и дромотропный эффекты, снижают активность ренина, продукцию АТ-II и серотонина; не уменьшают кардиотонический эффект сердечных гликозидов, ионов кальция и теofilлина. Индивидуальные свойства конкретного препарата зависят от его селективности и наличия дополнительных особенностей (ВСА и др.). Что касается частоты сердечных сокращений, сократимости миокарда, периферического и почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, то неселективные β -блокаторы снижают эти показатели, а кардиоселективные и имеющие дополнительные свойства (ВСА, α -блокирующую активность, вазодилататорные свойства) — снижают их в меньшей степени или не изменяют вообще. У пациентов с сопутствующим СД назначение ББАР требует определенной осторожности. ББАР (преимущественно неселективные) могут нарушать толерантность к углеводам вследствие снижения кровотока в скелетных мышцах и/или ухудшения высвобождения инсулина бета-клетками поджелудочной железы. У пациентов с СД нарушения углеводного обмена выявлены и при приеме селективных ББАР (атенолола и метопролола). Прием селективного β_1 -блокатора атенолола больными СД сопровождался достоверным увеличением потребности в сахароснижающих препаратах (исследование UKPDS). У пациентов с АГ и СД на фоне применения метапролола наблюдали значимое повышение содержания гликозилированного гемоглобина (Bakris G.L. et al., 2004). В то же время у больных с лабильным СД на фоне приема противодиабетических препаратов (особенно при инсулинзависимом СД) при голодании, выполнении значительных физических нагрузок применение ББАР может вызвать гипогликемию (но при этом ее клиническая картина может оказаться нечеткой). Прежде всего требуется осторожность при назначении ББАР больным, имеющим факторы риска развития СД, так как именно эти пациенты составляют группу риска развития СД под влиянием ББАР. ББАР ухудшают метаболизм липидов, повышают содержание в плазме крови триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, снижают уровень липопротеидов высокой плотности (особенно неселективные).

Препараты, обладающие ВСА, влияют в меньшей степени; лабеталол, небиволол — практически не влияют, преимущества имеют карведилол (неселективный, обладающий α -адреноблокирующими и антиоксидантными свойствами), метопролол, бисопролол и бетаксолол (кардиоселективные), небиволол (кардиоселективный с вазодилатирующими свойствами). В ряде исследований было выявлено отсутствие положительного действия некоторых ББАР — ателолола и метопролола — на прогноз у пациентов с АГ. Так, в исследовании LIFE лосартан оказался эффективнее ателолола на 13% по влиянию на частоту развития инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти (Dahlof B. et al., 2002). В исследовании ASCOT-BPLA в группе больных АГ, леченных амлодипином и периндоприлом, общая смертность оказалась ниже на 11% и риск развития инсульта — на 23% ниже по сравнению с группой больных, принимавших ателолол с гидрохлортиазидом (Dahlof B. et al., 2005). Тем не менее, существуют четкие показания для назначения ББАР — наличие стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, в том числе фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности.

Агонисты центральных имидазолиновых рецепторов типа I₁

В клинической практике применяются препараты третьего поколения агонистов центральных I₁-имидазолиновых рецепторов — моксонидин и рилменидин. Имидазолиновые рецепторы I₁ типа расположены в ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга. Их активация приводит к снижению активности симпатической нервной системы и сосудодвигательного центра. Препараты этой группы также положительно действуют на чувствительность тканей к инсулину. Для СД характерны гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, часто наблюдается ожирение, активация симпатoadреналовой системы, что способствует развитию АГ. Именно на указанные выше механизмы развития АГ оказывает влияние моксонидин. По данным A. Naenni и H. Lithell (1999), изучивших влияние 2-месячной терапии моксонидином на чувствительность тканей к инсулину у пациентов с ожирением и наличием изменения чувствительности тканей к инсулину, индекс чувствительности тканей к инсулину увеличился на 21%; в то же время он не изменился в группе обследованных с исходно сохраненной инсулинорезистентностью. Эти данные были подтверждены в исследовании ALMAZ, в котором сравнивали эффекты моксонидина и метформина при их 16-недельном приеме на чувствительность тканей к инсулину у пациентов с гипертонической болезнью с ожирением и СД (или нарушением толерантности к глюкозе). Оказалось, что по результатам глюкозотолерантного теста действие этих препаратов на чувствительность тканей к инсулину значимо не различалась. Эффект моксонидина был более существенным у пациентов с исходно высокими значени-

ями частоты сердечных сокращений (> 80 уд./мин), что может указывать на исходное повышение у этих пациентов активности симпатической нервной системы, а также на наличие определенной связи между инсулинорезистентностью и активностью симпатoadреналовой системы. Возможно, моксонидин повышает чувствительность клеток скелетных мышц к инсулину, вследствие чего мышца начинает потреблять больше глюкозы при неизменном уровне инсулина. На содержание глюкозы в крови натошак моксонидин влияния не оказывал. Моксонидин положительно влияет на показатели липидного обмена, обладает выраженным антигипертензивным эффектом, подтвержденным во многих клинических исследованиях. Длительная терапия этим препаратом сопровождается значимым снижением САД (на 14%) и ДАД (на 13,5%). Терапия моксонидином способствует регрессии ГЛЖ и не вызывает синдрома отмены. Таким образом, применение агониста имидазолиновых рецепторов у больных АГ и СД является целесообразным, так как действие препарата является полимодальным, то есть затрагивает различные звенья патогенеза заболевания и проявляется достаточно выраженным антигипертензивным эффектом, способствует коррекции углеводного и липидного обмена, тормозит активность симпатoadреналовой системы, оказывает органопротективное действие.

Блокаторы α -адренорецепторов

α -Адренорецепторы локализируются во многих тканях организма. Они наиболее чувствительны к норадреналину. Различают два их вида — α_1 - и α_2 -адренорецепторы, в свою очередь подразделяющиеся на пре- и постсинаптические. Активация пресинаптических α_1 -адренорецепторов вызывает торможение высвобождения норадреналина вследствие активации нейронов, а постсинаптических — констрикцию артерий и вен, бронхов, сокращение гладких мышц предстательной железы, миодриаз (расширение зрачков) и повышение внутриглазного давления, релаксацию мышц кишечника, стимуляцию центральной нервной системы, ингибирование афферентных импульсов к барорецепторам, положительный инотропный эффект, активацию гликогенфосфорилазы в печени. Активация пресинаптических α_2 -адренорецепторов приводит к торможению высвобождения в соответствующих аксонах норадреналина, ацетилхолина и серотонина и перистальтики кишечника. Стимуляция постсинаптических α_2 -адренорецепторов вызывает повышение внутриглазного давления, торможение секреции инсулина и липолиза, локализованных в центральной нервной системе, — гипотензию и брадикардию. Таким образом, активация постсинаптических α_1 -адренорецепторов приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и АД. В лечении АГ используются постсинаптические α_1 -адреноблокаторы (чаще селективные, реже — неселективные, частично блокирующие) и α_2 -адреноблокаторы. Селективные постсинаптические

α_1 -адреноблокаторы вызывают дилатацию артерий и вен, снижение сосудистого сопротивления (общего, почечных и легочных сосудов), АД (системного и в малом круге кровообращения, в легочных венах и правом предсердии), потребности миокарда в кислороде (вследствие снижения пред- и постнагрузки); вызывают регрессию ГЛЖ и доброкачественной гипертрофии предстательной железы, уменьшают обструкцию мочевыводящих путей у пациентов с гиперплазией предстательной железы; угнетают агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, усиливают активность тканевого активатора плазминогена; не влияют на высвобождение катехоламинов, выведение мочевой кислоты, почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации; на частоту сердечных сокращений влияют незначительно (но возможно учащение ритма). Для препаратов этой группы доказана способность повышать чувствительность тканей к инсулину (уменьшать инсулинорезистентность), улучшать толерантность к глюкозе, утилизацию глюкозы тканями и уменьшать гиперинсулинемию (Littel H., 1996). Кроме этого, блокаторы α_1 -адренорецепторов положительно действуют на липидный обмен — повышают содержание липопротеидов высокой плотности, снижают уровень содержания в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, коэффициент атерогенности. При почечной недостаточности выведение доксазозина и теразозина не изменяется, празозина — замедляется. Препараты этой группы можно применять у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Однако они могут вызывать ортостатическую гипотензию. Этот нежелательный эффект особо характерен для препаратов короткого действия. Следует иметь в виду результаты исследования ALLHAT, которые выявили ухудшение прогноза при лечении доксазозином — значимое увеличение случаев развития стенокардии, инсультов и сердечной недостаточности в группе больных, принимавших доксазозин, по сравнению с группой пациентов, принимавших хлорталидон. Поэтому сегодня препараты этой группы применяются преимущественно у лиц с гипертрофией предстательной железы в составе комбинированной антигипертензивной терапии при хорошей переносимости и недостаточной антигипертензивной эффективности других схем лечения. Следует иметь в виду наличие у препаратов этой группы «эффекта первой дозы», риска развития ортостатической гипотензии, поэтому лечение всегда следует начинать с низких доз. При нарушении функции печени замедляется их экскреция, поэтому дозу лекарственных средств следует снижать.

В подавляющем большинстве случаев пациенты с АГ, а тем более при сочетании последней с СД, нуждаются в применении комбинированной антигипертензивной терапии. Использование такой тактики позволяет не только увеличить антигипертензивный эффект лечения, но и уменьшить количество побочных/нежелательных действий за счет применения более низких

доз и коррекции недостатков одного из препаратов свойствами другого. Возможны комбинации представителей практически всех имеющихся групп антигипертензивных средств, за исключением сочетанного назначения НеДГП АК (верапамила и дилтиазема) с ББАР из-за суммации влияний на проводимость, частоту сердечного ритма и сократимость миокарда. Следует помнить об усилении негативного влияния на углеводный и липидный обмен при одновременном применении ББАР и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, особенно в высоких дозах. При выборе состава комбинированной терапии необходимо учитывать индивидуальные свойства и особенности взаимодействия препаратов, характер заболевания, сопутствующую патологию и имеющиеся у пациента риски.

Литература

1. Визир В.А., Березин А.Е. Прямые ингибиторы ренина — новый класс кардиоваскулярных препаратов // Серцева недостатність. — 2010; 2: 63–72.
2. Долженко М.Н., Перепельченко Н.А., Соколова Л.К. Влияние сахарного диабета на развитие ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца по данным холтеровского мониторирования ЭКГ // Український кардіологічний журнал. — 2008; 3: 43–46.
3. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х // Кардіологія. — 1998; 6: 71–81.
4. Мостбауер Г.В. Дигидропиридиновые антагонисты кальция — антигипертензивные препараты первой линии // Therapia. — 2010; 3 (45): 21–26.
5. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Яновські К.О. Корекція ендотеліальної дисфункції та товщини комплексу інтима-медіа у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом // Український кардіологічний журнал. — 2011; 2: 32–36.
6. Остроумова О.Д., Корсаков Н.К., Баграмова Ю.А. // Рус. Мед. журнал. — 2002; 10 (1): 6–9.
7. Поливода С.Н., Черепок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Український кардіологічний журнал. — 2000; 1: 13–19.
8. Сидорова Л.Л. Дигидропиридиновые антагонисты кальция — опять первые? // Therapia. — 2007; 7–8: 40–42.
9. Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Савицький С.Ю. та ін. Вплив прямого інгібітора реніну аліскірену на стан інсулінорезистентності в пацієнтів із метаболічним синдромом та артеріальною гіпертензією // Артеріальна гіпертензія. — 2011; 4 (18): 54–63.
10. Сунцов Ю.Д., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулино-независимого сахарного диабета // Сахарный диабет. — 1998.
11. Талаева Т.В., Братусь В.В. Механизмы развития и роль инсулинорезистентности в кардиальной патологии; возможности фармакологической коррекции // Український кардіологічний журнал. — 2006; 2: 116–122.
12. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия // Журнал для практикующих врачей «Сердце». — 2003; 2 (3) (вып.9): 13–16.
13. Чазова И.Е., Фомин В.В., Пальцева Е.М. Прямой ингибитор Ренина алискирен — новые возможности защиты почек при артериальной гипертензии // Клин. нефролог. — 2009; 1: 44–49.

Полный список литературы, включающий 89 пунктов, находится в редакции.

Т.Е. Морозова, О.А. Вартанова,
Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова

Вторичная медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом: место статинов

В настоящее время в экономически развитых странах чрезвычайно большую актуальность имеют две медико-социальные проблемы: это сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), прочно удерживающие лидирующие позиции среди всех причин смертности, и сахарный диабет (СД), распространенность которого неуклонно повышается, причем в первую очередь за счет СД 2-го типа (инсулиннезависимый СД), на долю которого приходится более 90% всех случаев болезни. В мировом масштабе СД отмечают у около 250 млн человек [1]. Большинство этих пациентов умирают или становятся инвалидами вследствие различных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) этого заболевания [2–4]. В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы как в мире, так и в нашей стране ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Главной причиной смерти больных СД 2-го типа являются макрососудистые осложнения, такие как инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, мозговой инсульт и другие, в основе которых лежит атеросклеротическое поражение основных артериальных бассейнов, приводящее к развитию ИБС, цереброваскулярной болезни, облитерирующему поражению артерий нижних конечностей и пр. В основе развития микрососудистых осложнений лежит специфическое для СД поражение сосудов микроциркуляторного русла, связанное с утолщением базальных мембран капилляров [5].

Крупное клиническое исследование UKPDS позволило определить наиболее значимые факторы риска возникновения ИБС и ее осложнений у пациентов с СД 2-го типа. К ним относятся (в порядке убывания значимости): повышение уровня

холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); повышение артериального давления (АД); курение; низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); повышение уровня гликозилированного гемоглобина [6].

Снижение сердечно-сосудистой смертности и риска развития макро- и микрососудистых осложнений — главные цели лечения больных СД 2-го типа. Важнейшими факторами, оказывающими влияние на риск ССО у пациентов с СД 2-го типа, являются: уровень АД, состояние углеводного обмена и липидного спектра плазмы крови [4, 7, 8].

Исходя из этого, становится очевидным, что профилактика ССО у больных СД должна включать не только адекватный контроль уровня гликемии, но и мероприятия, позволяющие эффективно и комплексно воздействовать на факторы риска развития и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, ИБС. В связи с этим особую актуальность приобретают вопросы рационального выбора лекарственных средств, позволяющих не только улучшить клиническое состояние пациентов, но и снизить сердечно-сосудистый риск [9, 10].

Особенности фармакотерапии ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом

Сочетание СД и ИБС неблагоприятно с точки зрения прогноза, особенно при неконтролируемой гипергликемии. Диагностика ИБС на фоне СД нередко затруднена. Немедикаментозные профилактические мероприятия, подбор антиангинальной и антиишемической терапии при сочетании СД с ИБС имеют ряд особенностей.

Особенности развития и течения ИБС при СД:

- риск развития ИБС у больных СД повышен в 3–5 раз, течение ИБС на фоне СД зависит в большей степени от длительности, чем от тяжести СД;
- осложнения ИБС развиваются на фоне СД раньше, чем при его отсутствии, к 50-летнему возрасту у 40–50% пациентов с СД возникает, по меньшей мере, одно из ССО;
- ИБС на фоне СД во многих случаях протекает бессимптомно, как безболевого ишемия миокарда, вплоть до безболевых инфарктов миокарда;
- ИБС на фоне СД нередко осложняется нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма;
- при ИБС на фоне СД быстрее развивается сердечная недостаточность, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда;
- при ИБС у больных СД часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, включая дистальные участки коронарного русла, что затрудняет проведение коронарного шунтирования и коронарной ангиопластики.

Фармакотерапию ИБС обязательно следует проводить в сочетании с активными мероприятиями по устранению и коррекции факторов сердечно-сосудистого риска.

Важность контроля над липидными показателями крови не вызывает сомнений в настоящее время как при лечении АГ, так и СД [11].

Пациенты с СД 2-го типа представляют собой группу высокого риска развития ИБС и других сосудистых осложнений в силу имеющихся у них нарушений липидного обмена и прогрессирования атеросклероза. Результаты крупного клинического исследования EuroHeart Survey, проводившегося в 110 центрах из 25 стран, показали, что среди лиц с острым инфарктом миокарда у 35% выявлено нарушение толерантности к глюкозе, а у 25% больных отмечали СД [12].

СД представляет собой не только синдром гипергликемии (то есть повышение уровня сахара в крови), на самом деле это заболевание, при котором происходит системное нарушение обмена веществ (нарушение липидтранспортной системы, активация нейрогуморальных факторов и изменения ионного обмена), что подразумевает наличие целого ряда метаболических нарушений. К моменту первого обращения к врачу у большинства пациентов с СД выявляются несколько факторов риска, которые в совокупности ускоряют темпы развития атеросклеротического поражения сосудов жизненно важных органов.

Нередко у больных СД нет выраженной гиперхолестеринемии (ГХС), однако их частицы ЛПНП по сравнению с нормой более атерогенны, имеют меньший размер, большую плотность, легче подвергаются перекисному окислению. Другая особенность нарушений липидного обмена у пациентов с СД 2-го типа заключается в преобладании гипертриглицеридемии (ГТГ). Гипергликемия и инсулинорезистентность способствуют более интенсивному образованию в печени липопротеинов очень низкой

плотности (ЛПОНП) и накоплению в плазме крови свободных жирных кислот (СЖК). Повышение концентрации липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов (ТГ) ведет к снижению концентрации ЛПВП. Все перечисленные нарушения липидного обмена ведут к формированию атерогенной дислипидемии. В ряде исследований было показано, что у больных СД 2-го типа контроль только гипергликемии предупреждает развитие в основном микрососудистых осложнений и мало влияет на предупреждение макрососудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, заболевания периферических артерий. Выбор гиполипидемических препаратов зависит от конкретной ситуации.

Статины в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом

Статины — это препараты, не только приводящие к нормализации липидного обмена, но и способствующие улучшению состояния сосудистой стенки и снижению активности проатерогенных иммунных и воспалительных процессов у пациентов с атеросклеротическими поражениями любых локализаций, в том числе в сочетании с СД на фоне как стабильного течения ИБС, так и после перенесенных острых коронарных синдромов. Терапия статинами показана в большинстве случаев в силу убедительных фактов, полученных в рандомизированных исследованиях по снижению смертности от ИБС у пациентов с СД — 4S [13], HPS [14], CARDS [15]. Согласно европейским и американским рекомендациям [16–18], статины относят к наиболее эффективным ингибиторам эндогенного синтеза ХС. Они ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу (ГМГ-КоА) — основной фермент, регулирующий синтез ХС на стадии превращения ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту.

Благодаря внедрению в клиническую практику статинов, а также серии важных открытий последних двух десятилетий, в частности рецепторной теории обмена липидов, стало возможным лечение атеросклероза. Во многом этому способствовали учение о паракринной функции эндотелия, синтезирующего эндотелины и систему L-аргинин-окись азота (NO), а также практика медицинских исследований, основанных на достоверных доказательствах.

Статины конкурентно ингибируют (подавляют) активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы в клетках печени, таким образом снижают синтез ХС. В результате синтезируется больше белка для рецепторов ЛПНП, который раньше подавлялся внутриклеточным ХС. Количество рецепторов значительно увеличивается, что приводит к повышенному извлечению из крови ЛПНП и их предшественников — ЛПОНП, так как рецепторы распознают апо-В и апо-Е, которые присутствуют в обоих липопротеинах. Это ведет к снижению содержания как ХС ЛПНП, так и общего ХС (ОХС) в крови. Однако в клетках всегда

Таблица. Нелипидные (плейотропные) и гиполипидемические эффекты статинов

Эффекты	Клинические проявления
I. Уменьшение дисфункции эндотелия	• Сосудорасширяющее действие • Сохранение/восстановление барьерной функции эндотелия • Антиишемическое действие • Уменьшение патологической альбуминурии
II. Антитромботический эффект	• Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек • Способность предупреждать постоперационный тромбоцитоз — предиктор тромботических осложнений после аортокоронарного шунтирования
III. Влияние на атерогенез	• Противовоспалительное действие • Антипролиферативное действие • Антиоксидантное действие • Предотвращение постпрандиальной гипер- и дислипидемии • Предупреждение атеросклероза • Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек
IV. Другие кардиальные эффекты	• Гипотензивный эффект • Регресс гипертрофии миокарда левого желудочка • Снижение частоты отторжения трансплантата • Профилактика рестенозов после перенесенной ангиопластики • Антиаритмическое действие • Предупреждение кальциноза аортального кольца и митрального клапана
V. Влияние на другие органы и системы	• Снижение риска развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера • Снижение риска развития остеопороза, переломов костей • Снижение насыщения желчи ХС, растворение холестериновых камней

имеется достаточное количество ХС для обеспечения нормального функционирования, не отмечено и нарушений образования стероидных гормонов надпочечниками. Статины могут подавлять в печени синтез аполипопротеинов В-100, С-II, С-III, Е, а также синтез и секрецию липопротеинов, богатых ТГ. Прием статинов приводит к небольшому повышению уровня ХС ЛПВП, механизм которого еще до конца не изучен (высказывают предположения о прямом действии статинов на синтез ЛПВП) [19, 20].

Статины практически не влияют на содержание липопротеина(а), считающегося дополнительным фактором риска развития атеросклероза. Влияние статинов на содержание ТГ и ХС ЛПВП в большей степени зависит от исходных значений. Применение статинов при умеренной ГТГ обосновано, если содержание ТГ $\leq 4,4$ ммоль/л. При этом можно достичь снижения уровня ТГ примерно на $\frac{1}{3}$ от исходных значений. При выраженной ГТГ (ТГ > 10 ммоль/л) лечение статинами оправдано только в комбинации с фибратами или никотиновой кислотой.

Плейотропные эффекты статинов

Статины обладают широким спектром дополнительных свойств, которые не связаны с их гиполипидемическим действием. Это так называемые плейотропные, то есть дополнительные эффекты препаратов, не зависящие от их основного механизма действия [21, 22]. Все свойства статинов суммированы в таблице.

Доказано, что у пациентов с СД терапия статинами снижает риск основных сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Однако длитель-

ное время оставался ряд невыясненных вопросов, в частности, насколько эффективно липидснижающая терапия статинами влияет на сердечно-сосудистые события у больных СД, такие как инфаркт миокарда, инсульт, смертность от ИБС, распространяется ли их профилактическая польза на пациентов с СД без установленной атеросклеротической патологии, влияет ли исходный липидный профиль и тип диабета на эффективность статинов. Для ответа на эти вопросы международная группа исследователей по лечению холестерина (Cholesterol Treatment Trialist Collaborators) провела метаанализ 14 рандомизированных клинических исследований статинов, включавший в общей сложности 90 056 участников, у 18 686 из которых отмечали СД при рандомизации, в том числе у 1466 — СД 1-го типа. В группе статинов снижение ЛПНП через год терапии у пациентов без СД и с СД 2-го типа было одинаковым, при СД 1-го типа — немного меньше.

В данном метаанализе показано, что у пациентов с СД терапия статинами примерно на 20% на 1 ммоль/л редукции ЛПНП снижает 5-летнюю частоту основных коронарных событий, инсульта и реваскуляризации миокарда. С учетом того факта, что стандартная доза статина обычно приводит к снижению ЛПНП на 40% (приблизительно на 1,5 ммоль/л) у большинства больных СД терапия статинами предотвратит основные сосудистые события у трети пациентов. Выраженность эффекта статинов в профилактике основной сосудистой патологии оказалась примерно одинаковой в различных подгруппах пациентов с СД и сопоставимой по силе с пациентами без СД.

Результаты проведенного метаанализа позволяют говорить о необходимости снижения ЛПНП с помощью статинов у всех больных СД, независимо от наличия у них установленной сосудистой патологии и исходного липидного профиля. Исключение составляют случаи, при которых статины не могут назначаться по соображениям безопасности (например у беременных) либо при низком краткосрочном сосудистом риске (например при СД 1-го типа у детей) [16].

Несомненно, что у пациента с СД выраженная гиперлипидемия ($\text{ОХС} > 6 \text{ ммоль/л}$) при отсутствии гипотиреоза — основание для пожизненной терапии ХС-снижающими препаратами (и препаратами первого выбора — статинами). Однако в реальной практике небольшое количество пациентов с СД и явной гиперлипидемией получают терапию статинами. Во многом это обусловлено экономическими причинами, а также непереносимостью пациентами терапии, которая не меняет самочувствие, а лишь защищает от проблем в будущем. Кроме того, почти 70% пациентов с СД не верят, что они относятся к группе высокого риска ССЗ. О низкой приверженности к терапии статинами свидетельствуют и результаты программы «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006 гг.» (ОСКАР-2006). Анализ данных этого исследования выявил крайне низкий процент применения статинов среди пациентов высокого риска — 5,3%, целевых значений липидов достигали лишь 4,3% больных, при этом у всех пациентов отмечали факторы риска осложнений ССЗ [23].

Руководство, разработанное ESC совместно с EASD и суммировавшее наиболее важные рекомендации по лечению пациентов с нарушениями углеводного обмена и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, дает возможность выработать совместный подход к этой проблеме кардиологов и эндокринологов-диабетологов, что позволит улучшить качество диагностики и лечения пациентов, у которых отмечаются сочетанные ССЗ и метаболические заболевания [18].

В соответствии с основными положениями этого документа, постоянное лечение статинами должно быть назначено большей части пациентов с СД, в первую очередь при высоком уровне ХС ЛПНП. Если у больного СД установлен диагноз ИБС, то терапию статинами надо начинать вне зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП до достижения целевых значений ($< 1,8\text{--}2,0 \text{ ммоль/л}$). Пациентам с СД 2-го типа без установленной ИБС терапию статинами надо начинать, если уровень $\text{ОХС} > 3,5 \text{ ммоль/л}$. Если лечение статинами в максимальных дозах не привело к достижению целевого уровня $\text{TГ} < 2 \text{ ммоль/л}$, целесообразно применить терапию фибратами, никотиновой кислотой или эзетимибом. Целью лечения является снижение уровня ХС ЛПНП на 30–40% (класс IIb, уровень доказательности B).

Ввиду высокого риска смертности от ССЗ при СД 1-го типа всем больным в возрасте старше 40 лет показана терапия статинами. Решение о це-

лесообразности назначения статинов пациентам с СД 1-го или 2-го типа в возрасте 18–39 лет следует принимать с учетом других факторов риска, таких как нефропатия, плохой гликемический контроль, ретинопатия, АГ, ГХС, симптомы метаболического синдрома или данные семейного анамнеза о раннем поражении сосудов (класс IIb, уровень доказательности C) [18].

Такие «широкие» рекомендации по применению статинов основаны на том, что снижение риска сердечно-сосудистых катастроф в крупных исследованиях по этим препаратам практически не зависело от исходного уровня липидов, а определялось лишь исходным абсолютным риском и дозой препарата. То есть если у пациента с нормальным уровнем ХС и СД отмечен высокий риск сосудистой катастрофы, применение статинов у него способствует такому же относительному снижению риска (например на 30% — зависит от дозы и вида препарата), что и у больного с высоким уровнем ХС. При этом хроническая терапия статинами обладает благоприятным соотношением «цена/эффект», то есть является cost-effective: предотвращаемые расходы на лечение последствий сердечно-сосудистых катастроф больше, чем расходы на саму терапию. Эти подходы поддерживаются также и ведущими российскими специалистами [24, 25].

При назначении гиполипидемической терапии интернисту приходится решать проблему выбора препарата, руководствуясь данными клинической эффективности и безопасности вмешательств. Поэтому врачу необходимо очень четко представлять существующую доказательную базу по каждому препарату.

Одним из хорошо изученных и давно применяемых в клинической практике статинов является симвастатин. Его способность влиять на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность продемонстрирована в крупном масштабном исследовании 4S (The Scandinavian Simvastatin Survival Study), одном из наиболее показательных относительно лечения и вторичной профилактики у пациентов с ИБС с помощью статинов. В исследовании участвовали 4444 лица, принимавших симвастатин в среднем 5,4 года в максимальной дозе 40 мг. В конце исследования были получены следующие показатели: ОХС , ХС ЛПНП и TГ , которые снизились на 25, 35 и 10% соответственно, а уровень ХС ЛПВП повысился на 8%. Снижение риска смерти при лечении симвастатином составило 30%, а относительный риск смерти от ИБС снизился на 42%. Снижение риска развития основных осложнений при лечении симвастатином составило 34%, а потребность в кардиохирургическом вмешательстве уменьшилась на 37%. Смертность от цереброваскулярных осложнений в группе симвастатина и плацебо (как и смертность от несердечных причин) достоверно не различалась [13].

Влияние симвастатина на степень атеросклеротического поражения сосудов было убедительно продемонстрировано в исследовании MAAS (Multicentre Anti-Atheroma Study). У пациентов, получавших

симвастатин, наблюдалось снижение степени стеноза коронарных артерий (в среднем на 3,6%), уменьшение количества новых участков стенозирования и случаев полной окклюзии [26].

Достаточно хорошо изучены эффективность и безопасность симвастатина в открытых клинических исследованиях в России. Наибольшее количество опубликованных результатов исследований посвящено оценке препарата Вазилип, которые позволяют судить о высокой эффективности в коррекции дислипидемий, поскольку, кроме снижения уровня атерогенных липопротеинов, его применение приводит и к значительному достоверному повышению антиатерогенного показателя — уровня ХС ЛПВП, а также к снижению индекса атерогенности — соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП.

Вазилип является одним из наиболее исследованных в России статинов, продемонстрировавшим свою высокую эффективность и хорошую переносимость. В открытом исследовании ОСКАР, в котором приняли участие 7098 пациентов с ИБС в возрасте $57,7 \pm 0,2$ года, в течение 8 нед приема Вазилипа в дозе 20 мг/сут наблюдали снижение ОХС на 22,7%, ЛПНП — на 26,7% и ТГ — на 24%, что сопровождалось снижением риска ССО на 33% [23].

В ряде исследований было показано также положительное влияние Вазилипа на морфофункциональные параметры сердца и вазодилатирующую функцию эндотелия у пациентов с ИБС, улучшение когнитивных функций у больных по шкале MMSE, снижение гиперлипидемии у пациентов с жировым гепатозом и сопутствующей дислипидемией. Кроме гиполлипидемического действия, Вазилип обладает рядом плейотропных эффектов, а также крайне благоприятным соотношением цена/качество, что позволяет активно применять данный препарат в реальной клинической практике [27–29].

Заключение

Таким образом, пациенты с СД относятся к группе высокого риска развития ССО, и для профилактики которых необходимо проводить стратификацию риска и с учетом этого назначать комплексную фармакотерапию, включающую лекарственные средства, доказавшие свою эффективность относительно сердечно-сосудистого риска и не ухудшающие течение СД.

Целевые уровни основных факторов риска, включая уровень ОХС и ХС ЛПНП, у больных СД являются более выражены, что соответствует их уровню у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и инсульт. Определение параметров липидного спектра (не только уровня общего ХС) необходимо включать в список обязательных диагностических процедур у всех больных СД независимо от возраста и пола. Коррекция дислипидемии, в частности уровня ХС, у пациентов с СД является обязательной для реального снижения сердечно-сосудистого риска, а применение статинов у больных СД так же необходимо, как назначение антидиабетических средств.

Литература

1. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // *Diabet Med.* — 2003; 20: 9: 693–702.
2. Haffner M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1999; 339: 229–234.
3. Hunt K.J., Resendez R.G., Williams K., et al. San Antonio Heart Study National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study // *Circulation.* — 2004; Sep 7; 110 (10): 1251–1257.
4. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., et al. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care.* — 1993; 16: 434–444.
5. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T. et al. Type 2 diabetes as a «coronary heart disease equivalent»: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects // *Diabetes Care.* — 2005; 28: 2901–2907.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *Br. Med. J.* — 1998; 317: 703–713.
7. Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. An Update // *Hypertension.* — 2001; 37: 1053–1059.
8. Parving H.-H. Hypertension and diabetes: the scope of the problem // *Blood pressure.* 2001; 10 (Suppl. 2): 25–31.
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (2-е изд.). — М., 2006.
10. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. American Diabetes Association // *Diabetes Care.* — 2009; 32 (1), S13–60.
11. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. For the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet.* — 2003; 361: 1149–1158.
12. Bartnik M. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart // *Eur. Heart J.* — 2004; 25 (21): 1880–1890.
13. Scandinavian Simvastatin Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* — 1995; 345.
14. Collins R. Heart Protection Study (HPS). Paper presented at: American Heart Association // Scientific Sessions. — 2001: 11–14.
15. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. The CARDS Investigators: 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: 685–696.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // *Lancet.* — 2008; 371: 117–125.

Полный список литературы, включающий 29 пунктов, находится в редакции.

*Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в журнале
«Лечащий врач», 2010 г., № 3.*

Берлітіон®

α- ліпоєва (тіоктова) кислота

**Своєчасне призначення Берлітіону
запобігає розвитку полінейропатії**

- **знижує частоту ускладнень ЦД 2 типу**
- **попереджує ураження нейронів**
- **покращує обмін речовин**
- **має антиоксидантну дію**

р П.07.00/01961
р UA/6426/01/01
р UA/6426/02/01
р UA/6426/02/02
р UA/6426/01/02



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво в Україні:
02098, Київ, вул. Березняківська, 29
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

Современные представления о применении альфа-липоевой кислоты в лечении сахарного диабета 2-го типа

Альфа-липоевая кислота (АЛК), также известная в Европе как тиоктовая кислота, является 8-углеродной циклической дисульфидной тиоктановой кислотой, которую впервые описал Lester в 1951 г.

При наличии ассиметричного атома углерода АЛК имеет 2 изомера — R- и S-энантиомеры (R- и S-АЛК). Только правовращающая АЛК синтезируется эндогенно и связывается с протеинами. R-АЛК, являясь необходимым коферментом в биогенезе митохондриальных ферментов, присутствует как естественная простетическая группа в составе комплексов альфа-кетокислот и пируватдегидрогеназы, оба из которых легко проникают в клетки и выступают важными звеньями метаболических процессов.

Роль в окислительном стрессе

Окислительный стресс (ОС) характеризуется стойким дисбалансом продукции активных форм кислорода (АФК) и реактивных перекисей (РП), и систем антиоксидантной защиты, что приводит к нарушению окислительно-восстановительного состояния клетки и последующему повреждению тканей. Seis определял ОС как изменение про- и антиоксидантного баланса в пользу первого компонента, что потенциально приводит к биологическому повреждению. Это повреждение включает мутации ДНК и изменения в протеинах и липидах, которые, как было показано, связаны с развитием разных заболеваний, таких как злокачественные новообразования, сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет (СД) и даже старение.

Свободнорадикальная теория старения, предложенная Harman, свидетельствует о том, что

эндогенные свободные радикалы, продуцируемые клетками, приводят к накоплению клеточных повреждений. Однако в теории Ozawa об окислительно-восстановительном механизме старения митохондрий подчеркивается их значение как важных источников АФК, которые обычно образуются в результате утечки электронов в 1- и 3-м комплексах электрон-транспортной цепи. ДНК митохондрий не имеет защиты гистонов или эффективной системы восстановления повреждений («ремонта»), что в еще большей степени снижает биоэнергетическую емкость митохондрий, формируя порочный круг и повышая образование АФК.

Антиоксиданты ограничивают эти повреждения и АЛК вносит свой вклад в защиту от ОС, повышая синтез эндогенных антиоксидантов, таких как глутатион, являющийся наиболее распространенным внутриклеточным антиоксидантом в организме. Существуют доказательства того, что АЛК имеет способность непосредственно «собирать» АФК и РП. Более того, восстановленная форма АЛК — дигидролипоевая кислота — имеет свойство восстанавливать окисленные формы других антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота, альфа-токоферол и коэнзим Q10.

Следовательно, АЛК теоретически имеет потенциал «закреплять» свой антиоксидантный эффект даже после системного выведения из плазмы крови и таким образом играет важнейшую роль в регуляции других антиоксидантов и их синергизме в целом, что Packer и соавторы описали как «антиоксидантную сеть» организма. Кроме того, другие пока еще неизвестные нисходящие эффекты АЛК в этой сети могут сохраняться длительное время после выведения вещества из организма.

*Department of General Medicine, Alexandra Hospital, Singapore.

Наконец, АЛК обладает комплексообразующими свойствами; *in vitro* было показано, что это вещество способно уменьшать повреждение, вызванное железом и медью, и вызывает обратное развитие связанного с возрастом накопления железа и истощения антиоксидантных систем в церебральной коре крыс. Таким образом, способность АЛК влиять на окислительно-восстановительный статус клеток и взаимодействовать с другими антиоксидантами делает это вещество многообещающей терапевтической опцией при состояниях, в патогенез которых вовлечен ОС.

Роль в передаче сигналов

Другой важной ролью АЛК является передача сигналов. АЛК активирует рецепторы инсулина (РИ) в восстановленном состоянии, что приводит к каскаду субстратного фосфорилирования, который вызывает транслокацию переносчиков глюкозы (GLUT) из цитоплазмы к поверхности клетки. Это делает периферическую глюкозу доступной клетке, а любой дефект этого клеточного пути может привести к развитию инсулинорезистентности.

АЛК также вовлечена в регуляцию ядерного фактора каппа В (NF-κB) и Akt-сигнальные пути. Было показано, что NF-κB регулирует гены, связанные с воспалением и контролем клеточного цикла, которые в свою очередь играют роль в развитии атеросклероза, инсулинорезистентности, циклов β-клеток и даже повышении хемочувствительности клеток с нарушенным митозом. Результаты изучения клеточных линий показали, что физиологические количества АЛК ингибируют транслокацию NF-κB, предотвращая таким образом его нисходящие эффекты на экспрессию целевых генов. Применение АЛК позволяет улучшить молекулярные терапевтические подходы.

Фармакокинетика

АЛК растворима как в воде, так и в органических растворителях. В нескольких исследованиях было показано, что до 30–40% вводимой перорально рацемической АЛК абсорбируются, причем пиковая концентрация в плазме крови R-изомера выше, чем S-изомера, что свидетельствует о лучшей абсорбции первой в состоянии натощак.

То, что АЛК растворима как в воде, так и в органических растворителях, имеет большое значение; хотя в исследованиях не было показано значительного накопления препарата в тканях, а плазменные уровни свободной АЛК после перорального применения практически ничтожны ввиду высокой скорости клиренса, благодаря этим уникальным амфифильным особенностям, АЛК способна проявлять свои мощные антиоксидантные свойства. Из-за своих гидрофобных и гидрофильных признаков вещество способно проявлять антиоксидантные свойства, «поглощая» АФК и РП — в клетках, и крови, то есть в гидрофильных (цитоплазма и плазма крови) и гидрофобных (клеточ-

ная мембрана и липопротеины) средах. Вогеса и соавторы показали уменьшение ОС у пациентов с СД, получающих АЛК, по сравнению с теми, кто ее не принимал, посредством измерения уровня перокисных липидов плазмы крови (соотношение альфа-токоферол/холестерин). Это явление не зависело от слабого гликемического контроля и альбуминурии.

О выведении АЛК известно мало, кроме того, что почечная экскреция, видимо, не играет значимой роли и, как было показано, вещество можно безопасно применять у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, а также у лиц с печеночной недостаточностью. По сути, АЛК с хорошим результатом применяли для лечения хронического гепатита С, интоксикации металлами и вторичных поражений печени при алкоголизме, отравлении грибами *Amanita* (поганки) и четыреххлористым углеродом.

Патогенез сахарного диабета 2-го типа

СД 2-го типа (особенно на ранних стадиях) характеризуется инсулинорезистентностью, возникающей вторично по отношению к триаде событий: гликолипотоксичности, воспалению и ОС. Повышенное количество жировой ткани считается одним из инициирующих событий и связано с повышением высвобождения свободных жирных кислот (СЖК). Последние способствуют развитию инсулинорезистентности посредством нарушения передачи сигналов, обусловленных инсулинзависимым поглощением глюкозы, и также вызывают нарушение секреции инсулина клетками поджелудочной железы, инициируя в них апоптоз. СЖК снижают чувствительность к инсулину посредством индукции ОС и активации сериновых киназ, протеинкиназы Cq (ПКCq) и ингибитора каппа b-киназы (ИККb), которые являются известными медиаторами воспаления. По сути, хроническое избыточное питание (ожирение) и СД 2-го типа представляют собой провоспалительные состояния, так как было выявлено, что при этих состояниях повышенные концентрации фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) оказывают действие на эффекты инсулина, подавляя передачу сигналов, обусловленную последним.

Убедительные данные, полученные в рамках исследований UKPDS и DCCT, свидетельствуют о том, что хроническая гипергликемия значительно повышает риск развития осложнений, таких как нефропатия, нейропатия и ретинопатия, а тщательный контроль гликемии является критичным для профилактики этих осложнений. Одним из путей, посредством которых хроническая гипергликемия вносит вклад в развитие осложнений СД, является повышенный клеточный ОС. Диабетическая нейропатия (ДН) является подобным примером, когда повышенная конверсия глюкозы в сорбитол с участием фермента альдозоредуктазы через сорбитол-альдозоредуктазный путь

(полиоловый путь) приводит к внутриклеточному накоплению сорбитола. Это сочетается со снижением уровня миоинозитола вследствие связанного с миоинозитолом дефектом Na^+/K^+ -АТФазы и сниженного уровня таурина (механизм непонятен). Исходом этих метаболических нарушений является снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы, что в свою очередь приводит к замедлению проведения возбуждения по нерву. Таким образом, вдобавок к ОС, связанному с гипергликемией и дислипидемией, активация полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования (КПГ), активация протеинкиназы С (ПКС) ответственны за эндотелиальную дисфункцию и снижение перфузии нерва и его функции.

Другим путем, посредством которого гипергликемия повышает риск клеточного окислительного повреждения, является снижение антиоксидантной защиты, что наблюдали при тестах с глюкозной нагрузкой. Более того, конверсия глюкозы в сорбитол, а затем фруктозу приводит к истощению клеточных запасов никотинамиддинуклеотидфосфата (НАДФ) и окисленного никотинамиддинуклеотида (НАД⁺). Это повышает уязвимость клетки к повреждающему воздействию АФК. Более того, гипергликемия потенцирует образование АФК посредством самоокисления глюкозы в электронтранспортной цепи митохондрий и образования КПГ.

В целом гипергликемия и повышение концентрации СЖК способствует образованию АФК и РП, усиливая таким образом ОС. В отсутствие адекватного компенсаторного ответа эндогенных антиоксидантных защитных систем, система оказывается перегруженной (окислительно-восстановительный дисбаланс), что приводит к активации стресс-чувствительных сигнальных путей, таких как NF- κ B, митоген-активируемая протеинкиназа p38 (МАРК), J μ n-киназы (JNK), стресс-активируемые протеинкиназы (САПК), ПКС, КПГ, рецепторы к конечным продуктам гликирования и сорбитолу. Таким образом, ОС, вызванный высокой глюкозной нагрузкой с последующей активацией других путей, приводит к повреждению клеток и, в конечном счете, является ответственным за долгосрочные осложнения СД.

Лечение инсулинорезистентности

Современные нефармакологические подходы к повышению инсулиночувствительности при СД 2-го типа включают физические упражнения и диету, а ключевые фармакологические — бигуаниды, сульфонилмочевину и тиазолидиндионы (глитазоны). Инсулин обычно остается препаратом резерва для ситуаций, когда пероральные препараты не действуют, а также при неотложных состояниях.

Был показан терапевтический потенциал АЛК при инсулинорезистентности. В 4-недельном плацебо-контролируемом исследовании применение АЛК в дозе 600 мг у пациентов с СД 2-го типа приводило к улучшению инсулиноусвоения на 27% по сравнению с плаце-

бо. Такое повышение чувствительности к инсулину было повторно продемонстрировано в рамках более свежего исследования с применением АЛК в дозе 600 мг 2 раза в сутки. Будучи мощным антиоксидантом, АЛК является многообещающей альтернативой для снижения инсулинорезистентности посредством усиления усвоения глюкозы, связанного с инсулином, так как она ингибирует воспалительные цитокины и снижает образование АФК.

Другим важным эффектом АЛК является ее воздействие на экспрессию АМР-активируемых протеинкиназ (АМРК) в гипоталамусе и периферических тканях. АМРК действует как топливный сенсор клетки и активируется тогда, когда клеточная энергия истощается, что отражается на повышении соотношения АДФ/АТФ. Активация АМРК в скелетных мышцах приводит к улучшению чувствительности к инсулину, повышая захват глюкозы и окисление жирных кислот. Это осуществляется путем стимуляции транспорта глюкозы через транслокацию GLUT-4 на клеточную мембрану инсулинзависимым образом. Чувствительность к инсулину также повышается посредством снижения накопления триглицеридов в скелетных мышцах. Это происходит в результате фосфорилирования АМРК и инактивации ацетил-КоА карбоксилазы 2 (АКК-2 или β), что приводит к уменьшению содержания малонил-КоА. Это в свою очередь интенсифицирует окисление длинноцепочечных жирных кислот. Интересно, что АМРК также ответственна за влияние на гипогликемические препараты, такие как метформин и агонисты PPAR- γ (рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом). Наконец, АЛК обладает мощным эффектом похудения, снижая активность АМРК в гипоталамусе и уменьшая потребление пищи, что таким образом приводит к выраженному снижению массы тела *in vivo*.

Лечение диабетической нейропатии

Одним из наиболее типичных осложнений, развивающихся, по крайней мере, у одной трети пациентов, является ДН. Это динамическое и хроническое дегенеративное нарушение, которое обычно клинически дебютирует в виде дистальной симметричной полинейропатии. Ее патологические механизмы различны и включают нарушения перфузии и ОС, что объясняет трудности в разработке эффективных и биологически значимых методов лечения. Первый шаг в долгосрочном лечении ДН — это стабильный и оптимальный контроль гликемии. Препараты, которые обычно применяют при ДН, включают амитриптилин, антиконвульсанты и опиаты; было показано, что они могут облегчить различные проявления ДН, такие как жжение, парестезии и боль, но эффективное уменьшение интенсивности боли у пациентов с нейропатической болью отмечается менее чем в половине случаев, а побочные эффекты выявляются часто.

В исследованиях показана эффективность нескольких новых препаратов, но за исключением дулоксетина и прегабалина, ни один из них не был зарегистрирован для применения при ДН. При этом пациенты, принимающие дулоксетин, часто прекращают лечение ввиду побочных эффектов (13,9 и 7,2%), поэтому препарат надо применять с осторожностью, как и другие антидепрессанты.

На сегодня АЛК является многообещающим средством терапии и применяется для лечения ДН в ряде европейских стран, таких как Германия.

Принимая во внимание отсутствие консенсуса в отношении адекватных средств первой линии для лечения нейропатической боли и по причине нехватки прямых сравнений, возможность сделать какие-либо окончательные выводы ограничена. Поэтому клиницистам следует принимать решения относительно лечения конкретных пациентов, основываясь на положительных данных клинических исследований для каждого отдельного препарата.

Один из возможных положительных эффектов АЛК состоит в улучшении микроциркуляции. Было показано, что АЛК в дозе 800 мг/сут в течение 4 мес также благоприятно влияет на автономную кардио-нейропатию у пациентов с СД 2-го типа.

В нескольких европейских исследованиях была показана польза АЛК при симптомной полинейропатии. В клиническом исследовании ALADIN-1 были показаны благоприятные эффекты терапии АЛК при внутривенном введении (на основании улучшения показателей по оценочным шкалам), а в ALADIN-2 — значимое улучшение при нейропатии на фоне 2-летней терапии АЛК перорально.

В исследовании SYDNEY пероральный прием АЛК в дозе 600 мг 3 раза в сутки или введение 600 мг АЛК внутривенно 5 раз в неделю приводили к улучшению по сравнению с плацебо, отмеченному на основании шкал TSS, HPAL, NDS и NIS.

В настоящее время проводится 2 исследования, целью которых является определение роли АЛК в профилактике и лечении ДН. Клиническое исследование NATHAN-1 (The Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy I) является долгосрочным испытанием, которое проводится в Северной Америке и Европе; в нем АЛК применяют в течение длительного периода с целью замедления прогрессирования ДН. В NATHAN-2 изучают внутривенную форму АЛК, применяемую с целью уменьшения выраженности боли при болевой форме нейропатии.

Побочные эффекты

В клиническом исследовании SYDNEY-2 было показано дозозависимое повышение частоты тошноты, рвоты и головокружения в диапазоне доз от

600 до 1800 мг. В связи с этим исследователи рекомендуют применять дозу в 600 мг 1 раз в сутки как оптимальную относительно соотношения риск/польза.

Риск гипогликемии на фоне терапии АЛК связывают с аутоиммунным процессом, обозначаемым как инсулиновый аутоиммунный синдром (ИАС), а также с потенцированием эффектов гипогликемических препаратов, таких как инсулин. ИАС (также известный как болезнь Hirata) был впервые описан в 1970 г. и является относительно редкой причиной гипогликемии. Он характеризуется образованием антител к инсулину у пациентов, которым ранее не вводили инсулин. Другим фактором риска развития этого осложнения является применение препаратов, содержащих сульфгидрильную группу (метамизол, меркаптопропионил глицин и глутатион). Поэтому считается, что ИАС является аутоиммунным состоянием, связанным с медикаментозными взаимодействиями, так как АЛК, являясь производным дисульфида, также образует сульфгидрильную группу при восстановлении *in vivo*. В конце концов, риск выше у восточных азиатов и некоторых представителей Северной Америки, среди которых распространены аллели HLA, предрасполагающих к этому синдрому, относительно высокая.

Выводы

На сегодня отмечается прогресс в понимании патогенеза СД 2-го типа и его осложнений. Было показано, что специфическая целевая терапия АЛК является перспективным и значимым адъювантным методом лечения ДН. Принимая во внимание все новые доказательства роли повышенного ОС и воспалительной нагрузки, которая отмечается при СД 2-го типа, парадигмы лечения, такие как применение АЛК, могут сместиться с тем, чтобы нацелиться на эти стрессоры.

Несмотря на то что модификация образа жизни является лучшей мерой профилактики и лечения, АЛК наряду с другими средствами может быть важной частью терапевтического арсенала в мировой борьбе с эпидемией диабета. В заключение стоит отметить, что АЛК является потенциально эффективной фармакологической субстанцией в лечении СД 2-го типа, так как она модулирует сигнальные пути передачи на фоне инсулинорезистентности и оказывает противовесное влияние в отношении ОС и воспалительного стресса, которые являются ключевыми факторами в патогенезе СД.

*Статья печатается в сокращении.
Endocrine, Metabolic & Immune Disorders —
Drug Targets, 2009, Vol. 9 (4).*

Подготовил Константин Кремец

Шановні колеги!

**Асоціація ендокринологів України інформує вас
про проведення науково-практичної конференції на тему:**

«Сучасні методи діагностики та лікування цукрового діабету»,

яка відбудеться 25 листопада 2011 року в місті Києві

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій 2011 року.

На науково-практичній конференції будуть розглянуті такі проблеми:

патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування цукрового діабету та його ускладнень.

Місце проведення конференції: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ.

Телефони для довідок: (044) 430-36-94 (приймальна директора),

(044) 431-02-04 (секретаріат конгресу, О.І. Ковзун);

факс: (044) 430-36-94, 428-19-96;

e-mail: iem_admi@bigmir.net

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
Українське товариство з атеросклерозу
Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

Науково-практична конференція

Мультифокальний атеросклероз: профілактика, діагностика, лікування

29 листопада 2011 року, м. Київ

Основні науково-практичні напрямки конференції:

- епідеміологія, діагностика, профілактика і лікування мультифокального атеросклерозу;
- патофізіологічні механізми формування атеросклеротичного ураження в різних судинних басейнах;
- оцінка загального серцево-судинного ризику;
- стратегія і тактика ведення хворого, що впливають на поліпшення прогнозу захворювання;
- ведення хворих згідно з міжнародними стандартами і рекомендаціями до та після хірургічного втручання, включно з профілактикою факторів ризику та довгостроковою фармакотерапією;
- обговорення національного алгоритму діагностики, профілактики та поетапного лікування хворих з мультифокальним атеросклерозом.

Програмою конференції передбачено наукові доповіді та дискусії.

Місце проведення: «Президент-Готель» (конгрес-хол), вул. Госпітальна, 12. **Проїзд:** метро «Палац Спорту», «Кловська».

Відкриття конференції відбудеться 29 листопада о 9 год.

Реєстрація учасників у конгрес-холі «Президент-Готелю» з 8 год 30 хв.

Організатор: ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

Тел./факс: (044) 249-88-10, e-mail: cardiom@bigmir.net

Клинические и диагностические аспекты периферической диабетической ангиопатии

Известно, что сахарный диабет (СД) — независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сочетанное нарушение метаболизма углеводов, липидов и белков, обусловленное СД, — причина ускоренного развития атеросклероза артерий нижних конечностей, головного мозга и сердца, что является причиной 2–3-кратного повышения смертности и уменьшения продолжительности жизни на 20–30%.

По результатам различных эпидемиологических исследований, распространенность болезни периферических сосудов у больных СД 2-го типа колеблется в широких пределах — от 3,4 до 49,3%. Такой разброс частоты связан с диагностическими аспектами на различных уровнях обслуживания больных (от поликлинического до специализированных, технически хорошо оснащенных медицинских учреждений). По данным исследования IMPROVE [16] с участием 34 136 пациентов с СД 2-го типа из 6 стран, которые были представлены на 68-й ежегодной сессии Американской ассоциации диабета в 2008 г., периферические макрососудистые осложнения отмечаются у 10,7% пациентов (колебания в зависимости от страны составляют 4,7–21,2% (более часто в России — 19,3%; Польше, Италии — 21,2–21,0%)), в то время как ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 18,7%, инсульт — у 3,3% пациентов. Микрососудистые осложнения без разделения по локализации выявляли гораздо чаще — у 42% (колебания по странам — 42,1–85,6%) причем они более часто отмечались в Японии (56,8%) и России (85%).

Согласно современным Рекомендациям по артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2007), изменения периферических сосудов относятся к факторам общего кардиоваскулярного риска по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation), который позволяет оценить вероятность развития кардиоваскулярных событий в течение 10 лет. Наличие окклюзионных заболеваний периферических сосудов, которые

являются органом-мишенью, переводит больного в группу высокого или очень высокого риска [8].

Изучая факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза на высоком диагностическом уровне у 604 больных СД 2-го типа, А.Н. Куликова [7] выявила одинаковую частоту развития облитерирующего атеросклероза (ОА) у лиц мужского и женского пола, но среди больных старческого возраста преобладали женщины. Среди пациентов молодого и зрелого возраста ОА наблюдался у 26,7% больных, раннее появление заболевания (длительность — менее 5 лет) автор наблюдала у 23,5% пациентов. Такой фактор риска развития атеросклероза, как гиподинамия, был выявлен у 83,1% больных, артериальная гипертензия (АГ) — у 79%, гиперхолестеринемия — у 60,9%, гиперфибринемия — у 71,1%, курение — у 53,1%, ожирение — у 45,4% пациентов. Установлено, что АГ у пациентов с ОА периферических артерий на фоне СД 2-го типа предшествовала развитию ИБС. Установлена высокая степень корреляции между длительностью СД более 10 лет, декомпенсацией обменных процессов и нейроишемическим типом повреждения конечностей, который наблюдался у 72,8% больных.

При СД отмечается поражение всех звеньев системы кровообращения, что проявляется дегеративными изменениями артериол и капилляров (микроангиопатия), а также сосудов среднего и большого калибра (макроангиопатия). У большей части больных СД выявлено сочетанное поражение сосудов различного калибра, изменения в соматической и вегетативной нервной системе, что создает трудности в определении первопричины гемодинамических нарушений и тактике ведения больных при недостаточности периферического кровообращения [4, 9–11]. При сочетанном развитии ангиопатий и полинейропатий в области нижних конечностей у больных СД появляются жалобы уже на ранних стадиях функциональных изменений, которые

обусловлены нарушением нейрогормональной регуляции сосудистого тонуса и проявляются функциональными вазомоторными нарушениями различной степени выраженности в виде вазодилатации или вазоконстрикции сосудов различного калибра [3, 6, 13]. Присоединение к вазомоторным изменениям медиокальциноза или атеросклероза снижает способность сосудов при необходимости расширяться (физические нагрузки или другие стимулы), что постепенно приводит к недостаточности кровообращения.

Диабетическая микроангиопатия

Для микроангиопатии характерна триада факторов Сенако — Вирхова: изменения в сосудистой стенке, нарушения системы свертывания крови и замедление кровотока, которые создают условия для микротромбирования. Эти нарушения по мере увеличения длительности заболевания выявляются на протяжении всего сосудистого русла, оказывая основное влияние на почки, сетчатку глаза, миокард, кожу и периферические нервы. Наиболее ранними проявлениями диабетических ангиопатий являются микрососудистые изменения нижних конечностей [4, 10, 11].

На основании ретроспективного анализа 5324 историй болезни за 10-летний период госпитализаций в клинике Института эндокринологии диабетическая нефропатия была выявлена у 54% пациентов с СД, диабетическая ретинопатия — у 52%, микроангиопатия нижних конечностей — у 90,2% обследованных пациентов. Конечные стадии: пролиферирующая ретинопатия, ведущая к слепоте, наблюдалась у 18,3% больных, нефросклеротическая нефропатия, ведущая к уремии — у 6,6%, III стадия микроангиопатии нижних конечностей как предшественник диабетической гангрены — у 33%. Риск ампутаций по поводу заболеваний периферических сосудов у больных СД в 40 раз выше, чем у здоровых людей.

Исследователями (Салтыков Б.Б., Пауков В.С., 2002) выявлена связь возникновения микроангиопатии с длительностью заболевания. Так, частота развития диабетической микроангиопатии при СД 1-го типа в первые 5 лет заболевания составляет 67,5%, при длительности заболевания 6–10 лет — 94,9%, более 10 лет — 98,9%. Такая же зависимость наблюдается и у больных СД 2-го типа, однако микроциркуляторные изменения у них более выражены.

Микроангиопатии развиваются в виде двух вариантов: гиалинового утолщения стенки артериол и расширения венул, а также утолщения стенок капилляров. Сосудистые изменения включают повреждение базальной мембраны в сочетании с изменением эндотелия (его пролиферация, избыток ШИК-положительных и коллоидных веществ) и перителения, завершающееся склерозом и гиалинозом [10]. Эти изменения отмечаются у больных СД в почках, сетчатке глаз, сердце, нервах, коже, мышцах, причем в 2 раза чаще, чем в общей популяции.

В зависимости от распространенности и выраженности патологического процесса Б.Б. Салтыков и В.С. Пауков [10] выделяют 4 степени поражения сосудов, которые могут быть приравнены к следующим стадиям:

- начальная — характеризуется явлениями плазматического пропитывания, пролиферации и дистрофии эндотелиоцитов, перицитов, миоцитов, утолщением базальных мембран отдельных сосудов;
- незначительная — к перечисленным ранее изменениям присоединяется гиалиноз отдельных сосудов сегментарного характера;
- умеренная — характеризуется развитием циркулярного гиалиноза с сужением просвета отдельных сосудов;
- выраженная — наблюдается диффузный циркулярный гиалиноз почти всех сосудов со значительным сужением их просвета вплоть до полной облитерации.

Клиническим проявлением диабетической периферической микроангиопатии (как признак недостаточности кровообращения) является появление подногтевых гематом вследствие точечного кровоизлияния под ногтевую пластинку первого пальца стопы. Данному симптому предшествуют болевой синдром в конечностях, бледность кожи, пятнистость и ломкость ногтей, атрофия мышц разной степени выраженности при неизменной пульсации магистральных артерий нижних конечностей. Выявление подногтевых геморагий является основанием для обследования артерий сетчатки и проведения теста на микроальбуминурию с целью выявления ретинопатии и нефропатии.

Следующим признаком микроциркуляторной недостаточности может быть специфический для больных СД диабетический пузырь (*Bullosis diabeticorum*), безболезненный, наполненный серозно-геморрагической жидкостью без признаков перифокального воспаления. Заживление происходит спонтанно, практически без рубца, однако существует опасность вторичного инфицирования. При гистологическом анализе материалов биопсии из области пузыря выявлялся гиалиноз микрососудов.

Диагностировать микроангиопатию нижних конечностей можно методом капилляроскопии ногтевого ложа IV пальца стопы с помощью бинокулярного микроскопа или компьютерного капилляроскопа, методом инфракрасной термографии, радионуклидным методом с использованием Na^{131} , методом лазерной флуориметрии и полярографии или оксигемографии по оценке кислородного гомеостаза. Более доступным и достаточно информативным методом диагностики является метод капилляроскопии (микроскоп МБС-1), который позволяет оценить сосудистые показатели (структуру капиллярных петель), внесосудистые (перикапиллярный отек, кровоизлияния, гемосидероз), внутрисосудистые (перфузия капилляров, агрегация эритроцитов) нарушения и может быть методом

скрининг-диагностики микроциркуляторных нарушений.

Оценка состояния микроциркуляторного русла ультразвуковым сканером ограничена, поскольку разрешающая способность не позволяет проводить прямую визуализацию сосудов микроциркуляторного русла и она осуществляется по изменению фоновых и индуцированных миогенных и метаболических стимулов параметров кровотока в сосудах проксимального русла [7]. Типичным для диабетической микроангиопатии является снижение скоростных показателей и повышение индексов периферического сопротивления в дистальных отделах магистральных артериальных стволов. Ответ на миогенную стимуляцию существенно не нарушается при отсутствии сочетанных склеротических изменений в крупных артериальных стволах; при метаболической стимуляции отмечают отрицательные реакции.

Диабетическая макроангиопатия

Диабетическая макроангиопатия характеризуется изменениями в сосудах крупного и среднего калибра и проявляется в виде артериосклероза, диффузного фиброза интимы и кальцифицирующего склероза Менкеберга. Более частым проявлением диабетической макроангиопатии является крупно-сегментарный, циркулярный медиокальциноз, который непосредственно, не нарушая проходимость артерий, способствует изменению сократимости сосудистой стенки, снижает адаптивные возможности сосудов.

Склероз Менкеберга (синоним — кальцифицирующий склероз Менкеберга) не является специфичным для больных СД повреждением артерий, так как выявляется не только у них. Частота его развития в общей популяции связана с возрастом: у лиц в возрасте моложе 45 лет он выявляется в 5% случаев, от 45 до 60 — у 6% и в возрасте старше 60 лет — у 37%. У больных СД он отмечается в 3 раза чаще (соответственно указанного возраста — у 15, 53 и 100% пациентов), причем у лиц женского пола с СД — в 4,5 раза, а мужского — в 1,8 чаще по сравнению с пациентами без СД и протекает значительно тяжелее, приводя к тяжелым осложнениям, вплоть до развития гангрены.

Механизм развития склероза Менкеберга связан с накоплением сорбитола, который вызывает набухание стенок артерий, локальную гипертензию, гиперлипидемию и гипоксию (респираторная, гемическая, микроциркуляторная). Эти изменения у больных СД развиваются в артериях мышечного типа, локализуясь в бедренной и большеберцовой артериях, в отличие от атеросклеротического процесса, развивающегося в артериях эластичного типа.

По данным рентгенологических исследований, выделяют следующие степени склероза Менкеберга, основанные на выраженности сосудистых изменений с учетом возможного влияния продолжительности заболевания [1]:

- 0 степень — отсутствуют изменения (характерна для 1-го года заболевания);
- 1-я степень — утолщение стенок сосудов в виде начального пропитывания солями кальция или линейной тени небольшой интенсивности (формируется со 2-го по 5-й год заболевания);
- 3-я степень — частичный кальциноз стенок артерий стопы и голени (формируется на протяжении двух десятилетий);
- 4-я степень — кальциноз стенок сосудов в виде «струек дыма» (продолжительность СД 15–20 лет);
- 5-я степень — резко выраженный кальциноз стенок сосудов в виде волнистого плотного тяжа («шнура») с одновременным повреждением мелких сосудов (длительность СД — более 20 лет).

Облитерирующий атеросклероз

Артериосклеротические изменения в области нижних конечностей, по данным различных авторов, наблюдаются у 10–58% больных СД, и ампутации у таких больных выполняют в 5 раз чаще, чем при его отсутствии [5, 12].

Атеросклеротические изменения сосудов у больных СД отличаются от таковых без него. Окклюзии при СД имеют многосегментарный, двусторонний и диффузный характер. У лиц без СД изменения носят односторонний характер и включают поражение одного сегмента артериального сосуда. Прогноз при СД значительно хуже: поражаются периферические сосуды, локализованные ниже коленного сустава, без СД — более крупные (аорта, подвздошные или бедренные артерии).

Нарушение кровообращения в сосудах нижних конечностей ведет к трофическим изменениям кожи голени, стоп и сухой гангрене с незначительным болевым синдромом, которая локализуется в области большого пальца и является одной из причин развития диабетической стопы. ОА является причиной как хронической, так и острой ишемии стопы. Хроническая ишемия нижних конечностей бывает бессимптомной, если окклюзия не превышает 60% просвета сосудов [2, 5].

ОА артерий характеризуется неравномерным уменьшением внутреннего просвета за счет разной степени выраженности сужения сосудов, которое достигает критических величин при окклюзии сосуда атеросклеротической бляшкой. Степень выраженности ишемии зависит от уровня развития коллатерального кровообращения. Окклюзия магистральных артерий липидно-фиброзными бляшками в разных сосудах формируется с разной частотой: в артериях бедра — в 57%, задней большеберцовой артерии (*a. tibialis posterior*) — в 45%, дистальных сосудах — в 14–20% случаев. Сужение сосуда может отягощать мышечно-эластичная гиперплазия интимы, которая развивается у 4–25% больных СД и чаще отмечается в области медиальной лодыжки [9, 13].

Возникновение недостаточности периферического кровообращения при облитерации сосудов

связывают с недостаточностью коллатерального кровообращения. Клиническими проявлениями вначале являются легкая утомляемость ног при ходьбе, повышенная чувствительность к холоду, парестезии, онемение пальцев. Впоследствии по мере прогрессирования недостаточности кровообращения появляются перемежающаяся хромота при ходьбе и боли в покое, которые являются предвестником образования язв и гангрены. Указанные симптомы положены в основу разных клинических классификаций стадий повреждения периферических сосудов, которым соответствуют различные гемодинамические нарушения, выявляемые диагностическими методами.

Многие годы в практике врачей широко применяли классификацию R. Fontaine, который выделил следующие стадии процесса развития ОА [14]:

- асимптоматическая (наличие дискомфорта и появление боли при значительных физических нагрузках: бег, быстрый подъем по лестнице);
- наличие перемежающейся хромоты после физических нагрузок (2а — дистанция хождения без боли составляет 1–2 км — 200 м; 2б — дистанция хождения без боли — 200 м);
- боль в нижних конечностях в покое (облегчение наступает после опускания конечностей вниз, могут возникать трофические изменения);
- наличие язв, некроза и гангрены.

Более объективной, на наш взгляд, является указанная классификация в модификации А.А. Шалимова и Н.Д. Дрюка [12], которая соответствует версии, созданной также Международным консенсусом по диабетической стопе в 1999 г. Согласно этой классификации выделено четыре стадии развития недостаточности периферического кровообращения в нижних конечностях при развитии ОА:

- 1) компенсация кровообращения (утомляемость, парестезии, зябкость ног);
- 2) недостаточность кровообращения при физической нагрузке (возникает перемежающаяся хромота) — стадия субкомпенсации;
- 3) артериальная недостаточность кровообращения в покое (постоянная ночная боль в конечностях) — стадия декомпенсации;
- 4) определяется деструкция тканей дистальных отделов конечностей (язвы, прогрессирующий некроз, гангрена).

Однако в соответствии с этими классификациями стратификация стадии недостаточности кровообращения может быть неточной в случаях развития сочетанной периферической нейропатии, при которой утрачивается болевая чувствительность и отсутствует боль. В связи с этим более точной является классификация PEDIS (2003), согласно которой стратификация недостаточности кровообращения осуществляется на основе оценки перфузии с учетом измерения величин регионарного систолического артериального давления (АД) на верхней и нижней конечностях с помощью ульт-

развуковой доплерографии и расчета индекса по их соотношению, а также определения PO_2 в тканях ноги методом чрескожной оксиметрии. В данной классификации выделяют 3 уровня перфузии, первый из которых относится к норме (индекс голень/плечо — 0,9–1,0; $PO_2 > 60$ мм рт. ст.). Второй уровень перфузии включает стадию суб- и декомпенсации кровообращения (систолическое АД > 50 мм рт. ст.; индекс $< 0,9$; PO_2 — 30–60 мм рт. ст.) и к 3-му уровню относится некротическая стадия, то есть стадия критической ишемии, при которой наблюдается перемежающаяся хромота, отсутствует пульс, на задней большеберцовой артерии (*a. tibialis posterior*) систолическое АД < 50 мм рт. ст. или на пальцевой артерии < 30 мм рт. ст., $PO_2 < 30$ мм рт. ст. [11].

Оценивая состояние кровообращения методом определения величин регионарного систолического или перфузионного давления в разных артериальных сосудах конечностей (в области плеча и задней большеберцовой артерии) с помощью ультразвуковой доплерометрии с последующим определением резидуального индекса (систолическое АД в области голени/систолическое АД в области плеча) у пациентов с диабетическими ангиопатиями нижних конечностей, автор выявила соответствие величин указанных показателей разным стадиям патологического процесса по классификации Фонтена в модификации А.А. Шалимова, представленные в таблице.

По данным реовазографии было установлено, что снижение регионарного систолического АД сопровождается снижением пульсового кровотока (ПК) в области стоп: при I стадии — на 20%, II — на 40%, III — на 60–70% и IV стадии — на 75%. В области голени ПК снижается только при 3–4 стадии ОА.

С целью стандартизации отчетов о заболеваемости и оценки результатов лечения, разработки единой доктрины в вопросах диагностики и выбора хирургической тактики в 1996 г. была создана согласительная рабочая группа, объединившая специалистов-ангиологов всего мира, которой был разработан итоговый документ Трансатлантического межобщественного консенсуса (TASC). Документ содержит 107 рекомендаций по классификации, диагностике и лечению хронической и острой артериальной недостаточности нижних конечностей. В этом документе для определения критической ишемии конечности рекомендуется использовать следующие абсолютные величины показателей давления: лодыжечное давление — < 50 –70 мм рт. ст., пальцевое давление — < 30 –50 мм рт. ст., снижение транскутанно определяемого давления кислорода ($TcPO_2$) — < 30 –50 мм рт. ст. [15].

Информативность дуплексного сканирования в оценке дистальных окклюзирующих поражений у больных СД при лодыжечно-плечевом индексе $\leq 0,6$ достигает 100%. Ультразвуковая диагностика может выступать как скрининговый метод диагностики, применяться в поликлинических

Таблица. Величины регионарного систолического АД в покое и после физической нагрузки, которые соответствуют разным стадиям недостаточности регионарного кровообращения у больных СД

Стадии НРК у больных СД	РСД, мм рт. ст. (средние величины и колебания)	Повышение РСД (мм рт. ст.) при реактивной гиперемии (после ФН или ишемии)	Соотношение АД <i>a.tibialis post./a.brachialis</i> (резидуальный индекс)
Здоровые лица	100–130 (120,0 ± 2,3)	Повышается на 20–30	0,95–1,10 (1,0 ± 0,11)
Больные СД с вазомоторными нарушениями	120–140 (128 ± 2,9)	Повышается на 20–25	0,90–1,10 (1,0 ± 0,11)
ОА, I стадия (компенсация)	160–300 (197,0 ± 5,3)	Повышается на 15–20	1,0–2,0 (1,56 ± 0,22)
ОА, II стадия, субкомпенсация (НК при ФН)	90–120 (112,0 ± 1,25)	Без динамики	0,70–0,90 (0,81 ± 0,15)
ОА, III стадия, декомпенсация (НК в покое)	80–90 (86,0 ± 1,02)	Снижается на 10–20	0,50–0,70 (0,61 ± 0,15)
ОА, IV стадия, некротическая	30–60 (50,0 ± 1,02)	Снижается на 20–30	0,15–0,50 (0,34 ± 0,15)

Примечание: НРК — недостаточность регионарного кровообращения; РСД — регионарное систолическое АД; НК — недостаточность кровообращения; ФН — физические нагрузки.

условиях и способствовать выработке стратегии и тактике ведения больных СД.

В заключение следует сказать, что инструментальные методы диагностики повреждений артериальных сосудов нижних конечностей у больных СД должны повсеместно войти в клиническую практику эндокринологов, терапевтов, кардиологов и хирургов для раннего выявления сосудистой патологии, определения тактики ведения этих больных, осуществления профилактики прогрессирования выявленных изменений.

Литература

1. Горелишева В.А., Бухман А.И., Смирнова О.М. и др. Клинико-рентгенологическая характеристика мягких тканей нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. — 1989; Т. 35 (6): 15–20.
2. Гуч А.А. Диагностика и лечение хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. — Кировоград: «ПОЛИУМ», 2005. — 360 с.
3. Зубкова С.Т. Диагностическое значение венозной окклюзионной плетизмографии при диабетических ангиопатиях нижних конечностей // Врачебное дело. — 1987; 11: 7–11.
4. Зубкова С.Т. Функциональное состояние регионарной гемодинамики у больных сахарным диабетом и облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Клиническая хирургия. — 1987; 7: 19–21.
5. Кунцевич Г.И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. — Минск: Аверсев, 2006. — 208 с.

6. Куликова А.Н. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей на фоне сахарного диабета 2-го типа // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2009; 2 (20): 109–115.
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 2-е изд., и перер. — М.: Реальное время, 2003. — 336 с.
8. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. — К.: МОПІОН, 2011. — 408 с.
9. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. — М.: Медицина, 1995. — С. 435–438.
10. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. — М.: Медицина, 2002. — С. 2002–2223.
11. Тронько Н.Д., Зубкова С.Т., Кравченко В.І. та ін. Діагностика діабетичних ангиопатій нижніх кінцівок при цукровому діабеті (методичні рекомендації). — К., 2008. — 22 с.
12. Шалимов А.А., Дрюк Н.Ф. Хирургия аорты и магистральных сосудов. — К.: Здоровье, 1979. — 385 с.
13. Эрдманис Д.Ф. Диабетические макроангиопатии нижних конечностей // Арх. патологии. — 1986; 11: 26–34.
14. Fontaine R., Fontaine J.L. Artriosklerotische Verschlusse peripherer GefaBe // Muench. Med. Wochenschr. — 1968; Bd. 110.1. — S. 105–108.
15. Management of Peripheral Arterial Disease (PAD). Transatlantic Inter — Society Working group (TASC) // J. Vasc. Surg. — 2000; 19 (1) (Suppl. 1): 1–31.
16. Vito Borzi, Melkote V. Strishyla, Marina Shestakova. Исходные макро- и микрососудистые осложнения соответственно странам в исследовании IMPROVE. Материалы 68-й ежегодной сессии американской диабетологической ассоциации. ADA 2008, июнь, 2008, постер 2052. Сан-Франциско, США.



П.И. Никульников



А.Н. Быцай

П.И. Никульников, А.Н. Быцай,
Национальный институт хирургии и трансплантологии
НАМН Украины имени А.А. Шалимова, г. Киев

Возможности и перспективы сосудистой хирургии в лечении больных диабетической ангиопатией нижних конечностей

Введение

На сегодня хирургические аспекты проблемы лечения и диагностики окклюзионно-стенотических поражений артериального русла нижних конечностей у больных сахарным диабетом (СД) чрезвычайно важны и актуальны. О правомерности этого утверждения свидетельствует ряд фактов. За последние годы отмечается неуклонный рост количества пациентов с СД как в Украине, так и в странах ближнего и дальнего зарубежья [1, 2, 3]. По данным ВОЗ, в 2010 г. на земном шаре более чем у 230 млн человек установлен диагноз «сахарный диабет», а к 2025 г. при сохраненных темпах прогрессирования заболеваемости количество больных будет составлять более 360 млн. Официально СД считают неинфекционной эпидемией [4]. У около 60–70% больных СД отмечают ангиопатию нижних конечностей. Окклюзионно-стенотическое поражение магистральных артерий нижних конечностей наблюдается приблизительно в 40–50% случаев [5, 6]. Критическая ишемия нижних конечностей в Великобритании диагностируется ежегодно примерно у 2500 пациентов, треть из которых — больные СД. При этом частота выполнения высокой ампутации нижней конечности составляет около 20%, смертность после выполнения данной операции составляет 20% через 1 год и возрастает до 70% через 5 лет. Кроме того, из 60% больных СД, которым показана рекон-

структивная операция, 20% пациентам выполняется ампутация нижней конечности [12]. Безусловно, показатели кумулятивной проходимости шунтов и вероятность сохранения конечности у больных СД ниже, чем у пациентов с облитерирующим атеросклерозом [18, 19]. Основными причинами этого являются более стремительное прогрессирование диабетической ангиопатии, меньшие возможности периферического артериального русла в аспекте пропускной способности путей «оттока», особенности окклюзионно-стенотического процесса [21, 22]. Несмотря на это, средние показатели кумулятивной проходимости бедренно-дистальных шунтов составляют $85,3 \pm 3,7\%$; $58,5 \pm 2,8\%$ и $42,2 \pm 3,2\%$ в сроки наблюдения 12, 36 и 60 мес соответственно [16, 17]. Однако, несмотря на определенные достижения в реконструктивной сосудистой хирургии у больных СД, в ряде общехирургических клиник, у хирургов I звена, специалистов кабинетов диабетической стопы сохраняется мнение о существовании единственно возможной помощи этой категории больных — первичной хирургической обработке, экономной ампутации стопы на фоне терапии дезагрегантами, антикоагулянтами, противовоспалительными препаратами. В случае отрицательного результата — высокая ампутация нижней конечности. К сожалению, подобные утверждения 20–30-летней давности в некоторой степени дискредитируют хирургическую практику.

Информированность эндокринологов, хирургов общего профиля о возможностях ангиохирургии, безусловно, положительно отразится течении заболевания, сроках функционирования конечности и качестве жизни пациентов с СД.

Диагностика поражения артериального бассейна нижних конечностей у больных сахарным диабетом

К основным жалобам пациентов следует отнести перемежающуюся хромоту, проявляющуюся возникновением болевых ощущений в ногах при физической нагрузке — ходьбе. Появление перемежающейся хромоты через 200–250 м и более следует расценивать как компенсацию нарушенного артериального кровообращения. Однако у ряда больных СД с явлениями периферической нейропатии интенсивность вышеуказанных жалоб нивелируется, что приводит к отсутствию болевого синдрома у пациентов с критической ишемией и гангреной конечности [4]. Это является одной из основных причин позднего обращения больных за медицинской помощью и несвоевременного лечения.

При проведении осмотра необходимо обратить особое внимание на наличие поражения магистрального артериального русла нижних конечностей, определив пульсацию в проекции сосудистого пучка на всех уровнях. Подобная процедура должна быть обязательной для всех врачей — от участкового терапевта до эндокринолога и хирурга общего профиля. Данная аксиома базируется на констатации фактов позднего обращения пациентов за помощью к сосудистому хирургу в 40–45% случаев. Например, у больного отмечается СД на протяжении 2–3 лет, не обследовавшись в специализированном сосудистом отделении, он получает лишь дезагрегантную терапию, страдает магистральный кровоток, и в последующем отсутствует возможность проведения реконструктивной операции в связи с «затянутостью» процесса и отсутствием должных путей «оттока», что приводит к высокой ампутации и усугублению тяжести СД.

В связи с тем, что у 65–70% больных СД отмечается поражение периферического (инфраоплентального) сегмента, необходимо исследовать состояние как макро-, так и микроциркуляторного русла [9, 10].

Изучение изменений со стороны регионарной гемодинамики на доклиническом этапе возможно с помощью достаточно простой процедуры — определения сегментарного артериального давления на стопе, которое сравнивают с показателем максимального систолического давления на плече, таким образом высчитывая лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Этот показатель, хотя и достаточно примитивный по определению, является важным объективизирующим макрогемодинамическим критерием при определении показаний к реконструктивной операции. Значения ЛПИ < 0,4 свидетельствуют о декомпенсации артериального кровотока тканей

нижних конечностей и развитии критической ишемии; 0,4–0,8 — о состоянии субкомпенсации; 0,8–1,0 — показатели нормы. Однако часто у больных СД с гангреной дистального отдела стопы отмечают показатели ЛПИ, вполне соотносящиеся с нормальными. Объяснением этому может служить высокое периферическое сопротивление со стороны микроциркуляторного русла стопы, развившееся в связи с доминирующей ультрадистальной формой поражения.

В арсенале специализированной сосудистой клиники существует ряд инструментальных методов по исследованию состояния регионарной гемодинамики: ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), рентгенконтрастная ангиография, цифровая субтракционная ангиография (ЦСА), КТ в ангиографическом режиме. Не следует считать, что у каждого пациента клиники проводят все вышеперечисленные обследования. Выбор производят индивидуально в зависимости от уровня и протяженности поражения, определяемого предварительно с помощью УЗДС [7, 11]. При поражении подвздошно-бедренного, бедренно-подколенного сегментов целесообразно ограничиться УЗДС, а с целью изучения состояния проблемных путей «оттока» — дополнить исследовательскую базу ангиографией. При дистальном, либо ультрадистальном уровне окклюзии следует использовать возможности ЦСА, КТ [24].

Основными факторами, на которые следует обратить внимание при исследовании макрогемодинамики, являются состояние путей «притока» и «оттока», протяженность и характер окклюзионно-стенотического процесса, вовлечение крупных коллатеральных путей.

Необходимо отметить, что окклюзионное поражение артериального бассейна имеет свои особенности у больных СД в отличие от пациентов с облитерирующим атеросклерозом. К патоморфологическим критериям следует отнести значительное субинтимальное утолщение базальной мембраны артериальной стенки за счет лимфоцитарной инфильтрации и воспалительного отека на начальном этапе и склероза с кальцинозом в последующем. Интересным является тот факт, что кальциноз артериальной стенки наблюдается в 3–4 раза чаще у больных СД, чем у пациентов без этого заболевания. Часто случается, что при ревизии артерий нижних конечностей констатируют проходимость артерии при тотальном ее кальцинозе, который порой даже не позволяет пальпаторно ощутить пульсацию сосуда. В ряде случаев патологический процесс напоминает панкальциноз, кальциноз Менкеберга, когда у пациента с СД интраоперационно (с биоптатом) констатируют субадвентициальный кальциноз.

К клиническим особенностям диабетической ангиопатии следует отнести прогрессирующее течение процесса, при котором патогномичным симптомом является отсутствие четких границ окклюзии,

и наоборот — чередование окклюзированных участков со стенозированными сегментами по типу «четок» на значительном протяжении с вовлечением двух и более сегментов. Как отмечает R. Neville (2009), изолированные окклюзии (до 10–12 см) у больных СД сейчас выявляются редко и скорее являются исключением из общего правила [16, 17].

Изучение гемодинамики нижних конечностей основывается только на комплексном, патогенетическом изучении изменений регионарной гемодинамики и микроциркуляции. Правильность подобного утверждения обоснована клинически. В последние годы весьма перспективным представляется дифференцированное изучение возможностей микроциркуляторного русла при критической ишемии у больных СД. Актуальность вопроса обусловлена необходимостью разграничить количественное определение перфузионных возможностей капиллярной сети и шунтирующего кровотока. Часто случается, что данные полярографии и флоуметрии указывают на достаточные возможности микроциркуляторного русла, а на практике — перспективы сохранить конечность крайне малы: ранние тромбозы, низкая вторичная проходимость, негативные последствия экономных ампутаций стопы. Подобная ситуация свойственна перераспределению кровотока с преобладанием артериоло-венулярных шунтов и дефицитом капиллярной перфузии, причем интегрированные показатели флоуметрии указывают лишь на незначительные отклонения от нормы. Например, обследуемый пациент с СД с двухуровневым окклюзионным поражением магистральных артерий и хотя бы одной сохраненной берцовой артерией на протяжении прогностически имеет серьезные шансы на успех реконструктивной (шунтирующей) операции. Причем данные исследования микроциркуляции указывают на присутствие достаточного потенциала компенсации ишемических нарушений микроциркуляторного русла — 30 ПЕ (по результатам лазерной доплеровской флоуметрии). Интраоперационная ревизия сосудов указывает на неудовлетворительное состояние дистального, ретроградного артериального кровотока, что ставит под сомнение целесообразность выполнения реконструктивной операции. Подобное несоответствие клинической картины поражения на разных этапах не редкость. Это обстоятельство служит предпосылкой для более досконального исследования пораженного микроциркуляторного русла. Во избежание подобных клинических казусов ангиохирург обязан использовать современные диагностические возможности лазерной, электромагнитной флоуметрии, полярографии с целью дооперационной объективизации статуса микроциркуляции и интраоперационной коррекции хирургической тактики, прогнозирования результата реконструктивной операции. Уместным будет вспомнить негласное правило — в случае сомнений в целесообразности выполнения шун-

тирующей операции следует ограничиться паллиативным вмешательством, а не проводить реконструкцию по расширенным показаниям, обрекая шунт на ранний тромбоз и усугубление ишемии.

Классификация артериальной недостаточности нижних конечностей у больных сахарным диабетом

В основу классификации положена выраженность ишемических нарушений в тканях нижних конечностей. Ранее общепринятой считалась классификация, предложенная R. Fontaine, в которой выделяли 4 стадии: I — компенсация кровотока, II — нарушения кровотока в стадии субкомпенсации, III и IV — декомпенсация (III — стадия критической ишемии; IV — стадия трофических нарушений). Позже, в 1991 г., Вторым Европейским Согласительным документом дифференцировали III стадию на 2 типа, в зависимости от показателей регионарного систолического давления: 2б тип — присутствие у больных болей покоя. Длительность боли покоя с постоянной анальгезией более 2 нед рассматривается как абсолютное показание к выполнению реконструктивной операции и является одной из характеристик критической ишемии. Кроме того, критической ишемии должны соответствовать показатели лодыжечного систолического давления менее 50 мм рт. ст., пальцевого давления — менее 30 мм рт. ст. [15].

На сегодня наиболее клинически обоснованной является классификация, предложенная Европейской Ассоциацией ангиохирургов (EAVES), в основу которой положено разделение пациентов по топографо-анатомическому принципу (локализации и распространенности окклюзионно-стенотического процесса). Данная классификация (TASC II) является модифицированной и была впервые предложена в 1998 г. [14].

Хирургическое лечение пациентов с диабетической ангиопатией нижних конечностей

За последнее десятилетие ангиохирургия достигла определенных успехов в лечении больных диабетической ангиопатией нижних конечностей. Следует отдать должное оптимизации хирургической тактики в качестве основного средства улучшения результатов лечения. Проведем своеобразную сравнительную параллель.

Ранее реконструктивная хирургия диабетических ангиопатий сводилась к выполнению эндартер-тромбэктомий в области бедренно-подколенного сегмента, шунтирующие операции использовались реже. Объем оперативных вмешательств зачастую ограничивался верхней третью голени (как известно у 70–80% больных СД отмечается поражение периферического берцового сегмента). Основное условие достижения хорошего результата операции в течение длительного периода наблюдения — правильная оценка возможностей дистального

артериального русла, путей «оттока». Этот важный тактический вопрос решался, как правило, эмпирически, ориентируясь на опыт и интуицию оперирующего хирурга. Зачастую именно это обстоятельство — расширение показаний к реконструктивной операции — являлось основной причиной ранних тромбозов, коагулопатий, низкого процента вторичной проходимости, высоких ампутаций нижних конечностей у больных СД [27].

На сегодня необходимо констатировать, что в структуре окклюзионно-стенотических процессов большую часть занимают многоуровневые поражения. В этой связи 70–80% больных СД, находящихся на лечении в сосудистом отделении — это пациенты с критической ишемией нижних конечностей [10]. Объем хирургического вмешательства в таких случаях определяется в зависимости от степени и уровня вовлечения основных коллатеральных ветвей в процесс поражения; оно выполняется в один или два этапа. Одноэтапные операции предусматривают формирование секвенциальных, «скользящих» шунтов с анастомозом «на площадке» в зоне отхождения нисходящей коленной и суральной артерий; по типу «бок в бок». Показанием к выполнению данной операции является достаточный ретроградный объемный кровоток по нисходящей коленной и суральной артериям, не менее — $20,5 \pm 3,2$ мл/мин. При этом обязательным является использование УЗДС на дооперационном этапе. Наиболее объективным и значимым исследованием кровотока в данной ситуации служит интраоперационное УЗДС, возможность проведения которого, к сожалению, имеется далеко не в каждой клинике.

При выполнении реконструктивных операций на уровне бедренно-подколенно-берцового сегментов «золотым стандартом» следует считать аутовенозное шунтирование. На долю эндартертромбэктомий в современной ангиохирургии СД приходится лишь 5–10% (только при коротких окклюзиях до 5–8 см), поскольку образование неоинтимы у пациентов с СД происходит в 2,5–3 раза быстрее, чем у больных облитерирующим атеросклерозом. А продолженная травма артериальной стенки во время проведения эндартерэктомии — мощный стимулирующий фактор прогрессирования неоинтимальных процессов и развития тромбофилических состояний, проявляющихся в последующем реокклюзиями, ретромбозами [25, 26].

По мнению ряда ученых, принципиальных достоверных отличий в сроках функционирования бедренно-подколенных (выше щели коленного сустава) аллошунтов и аутовенозных трансплантатов не выявлено (как в ближайший, так и в отдаленный послеоперационный периоды). Это обстоятельство позволяет сохранить аутовену в качестве пластического материала для реконструкции артериального сегмента на голени, стопе, а в перспективе — для аорто-коронарного шунтирования. При реконструкции дистального отдела подколенной артерии и ее бифуркации приоритетным является

использование аутовены. Более того, в случае непригодности вены в качестве шунта (по статистике 20–25% случаев) необходимо выполнять аутовенозную пластику дистального анастомоза аллошунта (ниже щели коленного сустава). По мнению большинства специалистов, это обстоятельство достоверно значимо увеличивает сроки функционирования шунтов ниже щели коленного сустава у больных СД.

Тактически важным является вопрос лечения диабетической стопы. Известно, что ишемическая (ангиопатическая) форма этой патологии отмечается у половины больных СД. В свою очередь лишь нейропатическая форма наблюдается у 10–15% пациентов. Довольно часто в практике хирурга возникают ситуации, когда пациенту с СД с трофическими расстройствами тканей стопы выполняют первичную хирургическую обработку (иссечение трофической язвы, некрэктомия, ампутация пальца, экономная ампутация стопы) под прикрытием дезагрегантов (трентал, вазопростан и т. д.), антикоагулянтов. При этом частым результатом подобных вмешательств является прогрессирование зоны ишемии, некроза и как следствие — высокая ампутация конечности. Ключевое значение в этом вопросе принадлежит инструментальной диагностике. Как только врач (эндокринолог, педиатр, хирург) определил отсутствие или резкое ослабление пульсации на том или ином сегменте нижней конечности, необходимо выполнить УЗДС магистрального артериального русла. Если результаты УЗДС указывают на присутствие окклюзионно-стенотического поражения, показана рентгенконтрастная ангиография в специализированном сосудистом отделении с целью определения дальнейшей тактики лечения. И только как второй этап (после проведения реваскуляризации и образования демаркационной зоны) целесообразно производить некрэктомию. Такая простая и в то же время далеко не новая схема позволит в достаточной степени избежать многих тактических ошибок и, самое главное, своевременно оказать помощь больному.

В этой связи следует отметить, что у 45–55% больных такой категории (периодически посещающих кабинет диабетической стопы) диагностируют периферический уровень поражения артериального русла. На основании собственного опыта можно утверждать, что у 50–60% из них присутствуют условия для успешной реваскуляризации тканей. Реконструктивные операции такого рода технически достаточно сложны и требуют четких показаний для того, чтобы достоверно прогнозировать результат на дооперативном этапе. Значение оперативного вмешательства заключается в прямой реваскуляризации тканей стопы с помощью подколенно-стопного (ультрадистального) аутовенозного шунта. В нашей клинике за последние 4 года поведено 34 такие операции. Тромбозы в течение первых 30 дней выявлены у 2 больных. Интрагоспитальная летальность не

отмечалась. В течение первого года наблюдения тромбоз шунта констатирован у 4 пациентов, двум из них выполнена ампутация. К сожалению, в Украине подобные вмешательства выполняют лишь в немногих сосудистых центрах, что фактически обрекает эту многочисленную категорию больных на ампутацию конечности. В сосудистых клиниках Европы такие оперативные вмешательства выполняются достаточно широко (в течение года около 100–130 операций), потому что в финансовых отчетах констатировано, что высокая ампутация нижней конечности у больного СД с последующей социальной реабилитацией обходится в 2,5–3 раза дороже, чем реконструктивная операция с последующим амбулаторным лечением и наблюдением [14].

При выполнении этапных реконструктивно-восстановительных операций на периферическом артериальном русле формирование ультрадистального шунта, как заключительного вмешательства, показано при наличии высокого периферического сопротивления с целью «разгрузки» проксимальной реконструкции. Однако сроки проведения этапных операций, показания, основанные на исследовании регионарной гемодинамики и микроциркуляции, устанавливаются зачастую дифференцированно в каждой отдельно взятой клинике. В этой связи унификация показаний к оперативному вмешательству и как следствие, стандартизация хирургической тактики являются предметом дальнейших научно-практических исследований.

Следует отметить значимость эндоваскулярных методов реваскуляризации у больных СД. Тесная связь эндоваскулярной хирургии и ангиохирургии позволяет эффективно оказывать помощь при наличии двух-, трехуровневых окклюзий одномоментно, не выписывая пациента из клиники, причем с низким периоперационным риском сердечно-сосудистых осложнений [8]. В этой связи следует отметить широкую перспективу использования субинтимальной рентгенэндоваскулярной дилатации в лечении периферических «многоэтажных» окклюзионно-стенотических поражений.

Литература

1. Максимов А.В., Викторова С.В. Отдаленный прогноз при атеросклерозе аорто-бедренного сегмента без реконструктивной операции // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2004; 10 (3): 35.
2. Максимов А.В., Ахунова С.Ю. Гемодинамическая характеристика дистальных анастомозов в отдаленные сроки после аорто-бедренной реконструкции // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2004; 10 (2): 51–53.
3. Мартемьянов С.В., Уваров У.А., Сафонова О.В. Оценка качества жизни больных в отдаленном периоде после реконструктивной операции на артериях нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2004; 10 (2): 129–135.
4. Маньковский Б.М., Малиновська О.В. Вплив гіполіпідемічної терапії симвастатином на мікроальбумінурію у хворих на цукровий діабет // *Серце і судини*. — 2010; 1: 41–45.

Нерешенные вопросы и перспективы ангиохирургии в аспекте лечения больных диабетической ангиопатией нижних конечностей

- Отсутствие единых, унифицированных показаний к проведению реконструктивных операций на периферическом артериальном русле у больных СД. Строгое соблюдение канонов данного алгоритма.
- Отсутствие общего реестра пациентов, перенесших реконструктивные вмешательства на периферических артериях. Строгий аудит результатов.
- Обязательная консультация ангиохирурга всех пациентов, посещающих кабинет диабетической стопы или страдающих СД более 3 лет.
- Обязательное проведение УЗДС, ангиографии артериального русла нижних конечностей пациентам с СД с назначением дезагрегантов (вазапростана, альпростана, иломедина и т. д.).
- Возможность в каждом центре ангиохирургии использовать современную инструментальную исследовательскую базу по изучению нарушений регионарной гемодинамики и микроциркуляции у больных диабетической ангиопатией, в том числе интраоперационно.
- Возможность дифференцировать перфузионные возможности капиллярного кровотока и артериоло-венулярного шунтирования в аспекте объективизации периферического сосудистого сопротивления.
- Установить единые гемодинамические стандарты для интраоперационного определения возможностей дистального кровотока.
- Широкое практическое применение ультрадистальных шунтирований у больных СД с окклюзионным поражением периферического артериального русла нижних конечностей в качестве метода выбора.

5. Абалмасов К.Г., Бузиашвили Ю.И., Морозов К.М. и др. Качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2004; 10 (2): 8–13.
6. Черненко В.Ф., Гончаренко А.Г., Шувалов А.Ю. и др. Потеря трудоспособности и динамика инвалидизации больных с поражением сосудов конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2005; 11 (2).
7. Айриян П.Э., Бахтиозин Р.Ф., Джорджикян Р.К. Цветовое дуплексное сканирование в морфологической и функциональной диагностике окклюзирующих заболеваний артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2004; 10 (2): 45–50.
8. Семитко С.П., Ярошук А.С., Цигельников С.А. и др. Сочетание эндоваскулярной и хирургической коррекции проявлений мультифокального атеросклероза у пациентки пожилого возраста // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2004; 10 (3): 125.

9. Гавриленко А.В., Кохан Е.П., Абрамян А.В. и др. Применение поясничной симпатэтомии в лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей — современный взгляд на проблему // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2004; 10 (3): 90.

10. Хамитов Ф.Ф., Темиряев С.М., Маточкин Е.А. и др. Тактика хирургического лечения больных мультифокальным атеросклерозом // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2004; 10 (2): 105–109.

11. Галкин Р.А., Макаров И.В., Преображенская Н.М. Показатели ультразвукового дуплексного сканирования в оценке эффективности гравитационной терапии и консервативного лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2004; 10 (3): 47.

12. Гупало Ю.М. Зміни гемодинаміки та результати шунтування в артерії стопи при лікуванні некротичного ураження стопи у хворих на цукровий діабет // *Серце і судини*. — 2006; 4(Додаток): 133–137.

13. Герасимов И.Г., Игнатов Д.Ю. Свертывание крови активирует нейтрофилы к респираторному взрыву // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2005; 140 (7): 88–90.

14. TASC Working Group Trans-Atlantic Inter-Society. Consensus Management of Peripheral Arterial Disease // *International Angiology*. — 2000; 19 (1): 1–304.

15. Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischaemia // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 1992; 6: 1–32.

16. Neville R.F., Sidawy A.N. Myointimal hyperplasia; basic science and clinical considerations // *Semin. Vasc. Surg.* — 1998; 11: 142–148.

17. Neville R.F., Benzon Dy., Niten Singh, DeZee K.J. Distal vein patch an arteriovenous fistula: A viable option for the patient

without autogenous conduit and severe distal occlusive disease // *J. Vasc. Surg.* — 2009; 50: 83–88.

18. Laurila K., Luther M., Roth W.D. et al. Adjuvant arteriovenous fistula as means of rescue for infrapopliteal venous bypass with poor runoff // *J. Vasc. Surg.* — 2006; 44: 985–991.

19. Paty P., Shah D. M., Saifi J. et al. Remote distal arteriovenous fistula to improve infrapopliteal bypass patency // *J. Vasc. Surg.* — 1990; 11: 171–178.

20. Chang B., Shah D., Leather R. et al. Finding autogeneous veins for reoperative lower extremity bypasses: limitations of veins other than the greater saphenous vein // *Semin. Vasc. Surg.* — 1994; 7: 173–177.

21. Robert C.R. Hypoxia — inducible factor 1 is essential for cell cycle arrest during hypoxia. — 2005: 237–242.

22. William C., Masson N. Peptide blockade of HIF degradation modulates cellular metabolism and angiogenesis // *The Scripps Research Institute. La Jolla*. — 2002; 12.

23. Eldibany M.M., Caprini J.A. Hyperhomocysteinemia and thrombosis an overview // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2007; 131: 872–884.

24. Wernick M.N., Aasvold J.N. Emission tomography // *Elsevier: Amsterdam*. — 2004; 207p.

25. Newton D., Khan F., McLaren M. Endothelin-1 levels predict 3-year survival in patient who have amputation for critical leg ischemia // *Br. J. Surg.* — 2005; 92 (11): 1377–1381.

26. Lee A., Fowkes I. Haemostatic and rheological factors in intermittent claudication: the influence of smoking and extent of arterial disease // *Br. J. Haematol.* — 1996; 92 (1): 226–230.

27. McKenna R. Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med. Din // North Am.* — 2001; 85 (5): 1277–1310.

АНОНС

Спілка захисту прав пацієнтів «Здоров'я нації»
запрошує вас прийняти участь у Форумі,
присвяченому Всесвітньому дню діабету,
який відбудеться
14 листопада 2011 року в м. Києві

Пріоритетні програмні питання:

1. Чи покращився стан пацієнтів із діабетом в Україні, завдяки виконанню Державної програми «Цукровий діабет»?
2. Механізми забезпечення цукрознижувальними засобами та реімбурсація: яка є альтернатива «тендерам»?
Що несе введення рецептурно-компенсаційної системи? Чи готова аптечна мережа до нововведень?
Чи зможе доплачувати пацієнт? Чи є законодавче підґрунтя для введення со-платежів?
3. Чи є соціальна відповідальність «Індару» гарантією підвищення якості допомоги пацієнтам з діабетом?

До участі у Форумі запрошені експерти:

- керівники регіональних осередків УДФ,
- провідні лікарі,
- представники МОЗ України;
- представники асоціацій фармацевтичних виробників;
- науковці.

Місце проведення Форуму:

Президія НАН України: вул. Володимирська, 54, м. Київ. Проїзд: станція метро «Театральна»

Оргкомітет: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69;
тел.: 332-21-80; тел./факс: 332-21-80; (050) 961-31-90;
e-mail: udf@ukr.net

О.М. Петруня,
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»



Диабетическая ретинопатия — тяжелое проявление сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) является тяжелым заболеванием, часто приводящим к инвалидности и смерти. Его лечение и раннее выявление является приоритетной задачей современной мировой медицины. В 1965 г. в мире насчитывалось 30 млн пациентов с СД, в 1972 г. — уже 70 млн. В настоящее время по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире насчитывается около 150 млн человек, больных СД. Однако наибольшее беспокойство вызывает неуклонная тенденция к увеличению количества больных СД. Ежегодно количество больных увеличивается на 5–7 млн человек и к 2025 г., по данным экспертов (IV Международная встреча по выполнению Сент-Винсентской декларации), может достигнуть 250–300 млн, что составит 6–8% населения планеты. По сегодняшним прогнозам ожидается двукратное увеличение количества больных СД каждые 15 лет. У больных СД, по сравнению с лицами не страдающими этой патологией, отмечают высокий риск развития ишемической болезни сердца (3–5-кратный), поражения почек (у 1 из 6 больных СД), развития гангрены стоп (1 случай на 200 больных), в 25 раз более высокий риск развития слепоты. Достижения современной эндокринологии и геронтологии значительно увеличили продолжительность жизни больных с СД. Однако глаз по-прежнему остается уязвимым органом у таких больных.

Офтальмологический аспект проблемы СД связан не только с активным участием окулистов в ранней диагностике и контроле за течением СД, но и с задачей предупреждения и повышения эффективности лечения такого тяжелого и распространенного осложнения болезни, как диабетическая ретинопатия (ДРП). Увеличение количества

больных СД и продолжительности их жизни привело к тому, что ДРП в развитых странах стала одной из основных причин слепоты и слабовидения у больных трудоспособного возраста (от 25 до 65 лет). В США ежегодный прирост частоты слепоты вследствие СД составляет 12% или 10 тыс. новых случаев. По оценкам экспертов, ежегодно во всем мире около 40 тыс. человек, больных СД, становятся слепыми вследствие развития ДРП. Это состояние считают поздним осложнением СД, вместе с тем более обоснованно расценивать его как естественный результат развития патологических изменений в сосудистом русле глаза, то есть не как осложнение, а как тяжелое проявление СД.

По данным разных авторов, ДРП отмечается у 25–98,5% пациентов с СД. Наиболее тяжелое поражение сетчатки — пролиферативная ДРП (ПДРП) — отмечается с частотой до 40% от всех случаев СД. Частота развития ДРП, сроки ее манифестации и плановость прогрессирования изменений сетчатки зависят от влияния так называемых объективных неблагоприятных факторов. Они включают:

- 1. Длительность и тип СД.** У пациентов с инсулинзависимым диабетом (СД 1-го типа) через 5–7 лет после начала заболевания клинические признаки ДРП выявляются в 15–20% случаев, через 10 лет — в 50–60%, а через 30 лет — почти у всех больных. При инсулиннезависимом диабете (СД 2-го типа) в связи с поздней диагностикой признаки ДРП выявляются уже при установлении диагноза СД в 15–30% случаев, через 10 лет — в 50–70%, а через 30 лет — более чем у 90% больных.

- 2. Компенсацию СД и тяжесть его течения.** Наименьший процент ДРП (13–18%) отмечается у

пациентов с хорошо контролируемым, компенсированным СД. У больных с длительной декомпенсацией СД ДРП выявляют чаще — в 65–95% случаев, кроме того, у таких больных ДРП развивается гораздо раньше, то есть в 30% случаев это состояние развивается в первые десять лет после начала заболевания. Тяжесть течения СД определяется наличием и выраженностью поражения систем и органов — нефропатии и невропатии. Имеющиеся осложнения со стороны почек и нервной системы доказывают глубину и системность поражения микроциркуляторного русла всего организма и, безусловно, усугубляют метаболические сдвиги в организме, способствующие дальнейшему прогрессированию ДРП.

3. Возраст пациента. Многие авторы отмечают повышение частоты ДРП у лиц с СД 2-го типа в возрасте 50–70 лет.

4. Сопутствующую патологию (артериальная гипертензия, атеросклероз). У пациентов с СД 2-го типа прогрессирование ДРП коррелирует с повышением систолического артериального давления, а у лиц с СД 1-го типа — с повышением диастолического артериального давления.

5. Генетическую предрасположенность. Взаимосвязь между генетическими факторами и влиянием окружающей среды при СД остается сложной и недостаточно понятной. Существуют гипотезы генетической предрасположенности к ДРП и иммунокомплексному поражению сосудов.

Существуют факторы, способствующие развитию ДРП. Так, многие авторы отмечают редкость сочетания ПДРП с пигментной дегенерацией сетчатки, атрофией зрительного нерва сосудистого генеза, хориоретинальным рубцеванием. Эти данные можно объяснить снижением кровотока в задних отделах глазного яблока при вышеперечисленных заболеваниях, что приводит к уменьшению ишемии в сетчатке и препятствует прогрессированию ДРП. Также следует отметить протекторное влияние близорукости на течение ДРП, связанное с анатомической отдаленностью задней гиаловидной мембраны (и накопленных в ней токсинов и ростовых факторов) от поверхности сетчатки.

В основе ДРП лежит микроангиопатия, являющаяся одним из характерных проявлений СД и представляющая собой диффузный генерализованный патологический процесс, при котором поражается вся микрососудистая система организма. Патогенез диабетических ангиопатий многофакторный. Несомненно, что ведущую роль играют два основных фактора — внутренний и внешний. К внутреннему фактору следует отнести генетическую предрасположенность (то есть, как отмечено выше, наследование ангиопатий). Однако такое наследование не передается каким-то одним геном, а, вероятнее всего, имеется полигенный тип передачи. Для реализации генетической предрасположенности к развитию

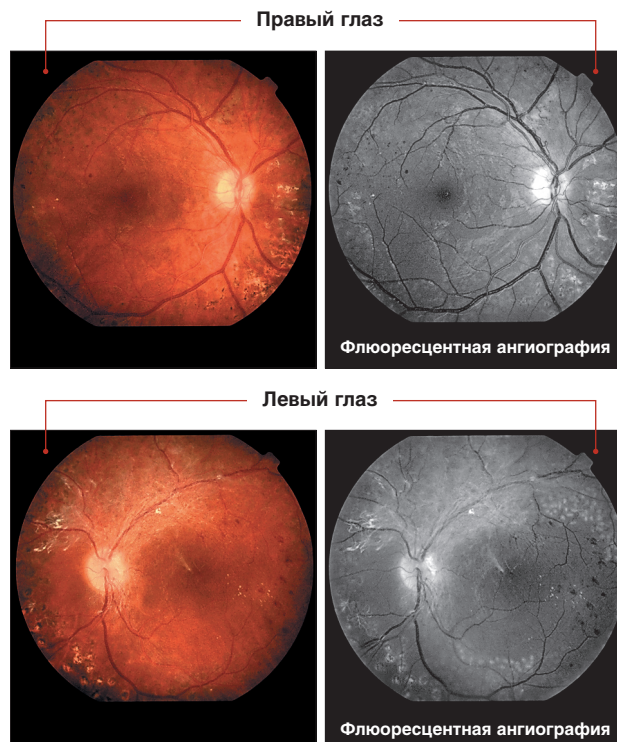


Рис. 1. Больной В., 1960 года рождения. Диагноз: СД 2-го типа, непролиферативная диабетическая ретинопатия

ангиопатий необходимо участие внешних факторов, в роли которых выступают в первую очередь гипергликемия и связанный с ней каскад метаболических, гормональных, реологических и иммунных нарушений.

Первые классификационные схемы ДРП были созданы еще в конце XIX века. В последующем было предложено большое количество классификаций изменений глазного дна при СД, каждая из которых отражает уровень значений о проблеме в соответствующий период времени. ВОЗ в 1990 г. приняла классификацию ДРП, предложенную Е. Kohnner и М. Porta, согласно которой выделяют непролиферативную (НПДРП), препролиферативную (ППДРП) и пролиферативную формы ДРП (ПДРП). Следует отметить, что данная классификация вполне обосновано считается наиболее оптимальной.

Наиболее характерным и ранним офтальмологическим проявлением НПДРП являются микроаневризмы и неравномерное расширение капиллярных стенок, расположенное в венозных посткапиллярах сетчатки. При флуоресцентной ангиографии выявляется фокальная окклюзия капилляров заднего полюса, которая не распространяется на периферию сетчатки (рис. 1–2). Зоны окклюзии капилляров коррелируют с явлениями повышения сосудистой проницаемости, интратинальными микроваскулярными нарушениями. Изменения локализуются преимущественно парамаккулярно или в пределах заднего полюса.

При этом больные жалуются на снижение зрения вдаль, умеренный туман перед глазами,

желание сменить очки для чтения или же могут не предъявлять никаких жалоб.

При осмотре глазного дна офтальмолог выявляет образование твердых экссудатов, точечные и пятнистые кровоизлияния в области заднего полюса и, как сказано выше, — микроаневризмы. Эти изменения сами по себе не приводят к потере зрения, однако сопровождающий их отек центральных отделов сетчатки и вызывает затуманивание и умеренное снижение зрения.

При прогрессировании процесса сосудистые изменения проявляются уже выраженным расширением капилляров с локальным тромбированием, неравномерным калибром вен, образованием соединений между артериолами и венулами. На глазном дне в большинстве случаев появляются множественные ретинальные геморрагии. Характерны ишемические фокусы сетчатки в виде мягких экссудатов, окруженных перифокальным отеком, вплоть до локального асептического некроза. Локализуются ишемические фокусы, как правило, в центральной и парацентральной областях сетчатки. Эти изменения характерны для ПДРП.

При ангиографии появляются зоны отсутствия флюоресценции или участки гиперфлюоресценции в расширенных капиллярах. Изменения сосудов сетчатки более распространенные.

При этом количество больных с отсутствием офтальмологических жалоб минимально. Как правило, пациенты могут жаловаться на более существенное и стойкое снижение зрения, умеренный или выраженный туман перед глазами, снижение зрения как вдаль, так и вблизи, затруднение при чтении в привычных очках.

Для ПДРП свойственно прогрессирование ишемии сетчатой оболочки, что приводит к неоваскуляризации, то есть к формированию новых несостоятельных капилляров. На глазном дне рост новообразованных сосудов локализуется в области диска зрительного нерва, парацентрально по ходу крупных сосудов в плоскости сетчатки (рис. 3). Источником роста новообразованных сосудов являются собственные сосуды сетчатки. Новообразованные сосуды аномальны по строению. По диаметру они скорее напоминают венулы, но имеют более тонкую стенку, чем капилляр. Между клетками эндотелия нарушены нормальные взаимоотношения, перициты отсутствуют. Несостоятельность сосудистой стенки новых капилляров вызывает выраженную экссудацию в макулярной и парамакулярной области и приводит к тому, что новообразованные сосуды становятся потенциальными источниками внутриглазных кровоизлияний, что обуславливает значительные изменения зрительных функций. Кровоизлияния могут возникать при нормальной гликемии и нормальном артериальном давлении без предшествующих физических нагрузок, то есть без каких-либо видимых причин.

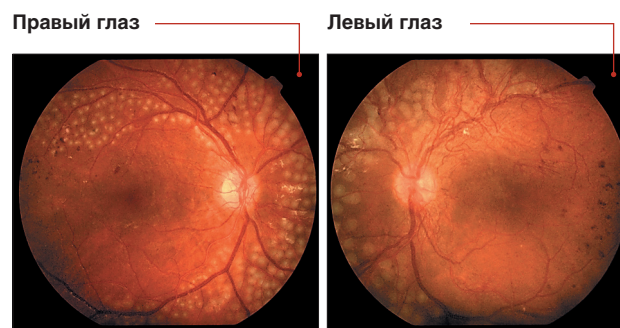


Рис. 2. Тот же больной после лазеркоагуляции

Флюоресцентная ангиография позволяет выявить окрашивание новообразованных сосудов и диффузию красителя через их несостоятельную стенку.

При ПДРП еще возможно отсутствие офтальмологических жалоб, но в единичных случаях. Как правило, больные предъявляют основную жалобу — снижение зрения, вплоть до исчезновения предметного зрения. Также пациенты отмечают плавающие пятна и тяжести перед глазом разных размеров, чаще темного (черного, темно-красного) цвета. Кроме того, отмечают выраженный туман, существенную потерю цветового восприятия, отсутствие возможности читать.

Дальнейшее прогрессирование процесса в сетчатой оболочке приводит к формированию фиброзной пролиферации, которая распространяется вслед за формирующимися новообразованными сосудами по поверхности сетчатки, направляясь к стекловидному телу. Сокращение фиброзных

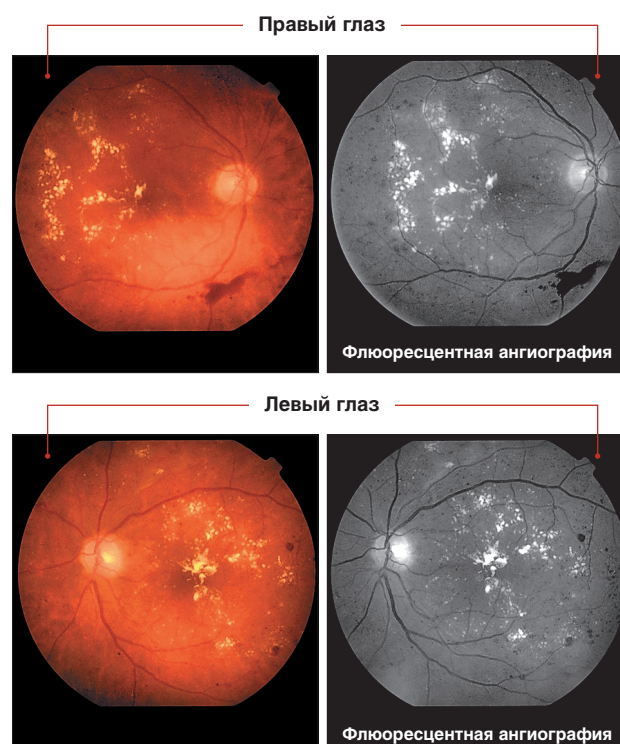


Рис. 3. Больной Б., 1956 года рождения. Диагноз: СД 2-го типа, пролиферативная диабетическая ретинопатия

тяжей приводит к развитию тракционного синдрома и отслойке сетчатки.

При таких изменениях у всех пациентов существенно снижено зрение, существует густой туман перед глазами, у части больных отмечается полная утрата зрительных функций.

Для того чтобы избежать неблагоприятного исхода в развитии ДРП, пациенту с СД необходимо постоянно осуществлять контроль за состоянием сетчатой оболочки. Количество посещений офтальмолога в год зависит от формы ДРП. Так при НПДРП необходимо осматривать глазное дно от 1 до 3 раз в год и не реже 1 раза в год проводить флюоресцентную ангиографию. При ППДРП посещать офтальмолога следует от 2 до 4 раз в год и не менее 2 раз в год проводить флюоресцентную ангиографию. При ПДРП необходимо находиться практически под постоянным наблюдением врача-офтальмолога — осмотры проводятся ежемесячно или один осмотр в 2–3 мес. При всех формах ДРП необходимо проводить лечение у специалиста.

Медикаментозная терапия остается целесообразным и патогенетически обоснованным методом лечения при всех формах ДРП. Она направлена на коррекцию метаболических, реологических, иммунных сдвигов, которые играют роль в развитии патологических изменений в сетчатке у больных СД. Положительное влияние на течение ДРП оказывают ангиопротекторы, антиоксиданты, препараты, нормализующие гемостаз и реологические показатели крови, улучшающие белковый и липидный метаболизм. В качестве препаратов, активирующих окислительно-восстановительные процессы в глазу, применяют аденозинтрифосфат, кокарбоксилазу, в качестве ангиопротекторов — дицинон, доксиум, аскорутин и др. Для нормализации гемостаза и реологических свойств крови назначают кавинтон, винпоцетин, сермион. Лютеин-зеаксантиновый комплекс целесообразно применять в качестве средства антиоксидантной терапии. Необходимо назначать ретинопротекторы и, в частности, эмоксипин. Всем больным независимо от глазных проявлений и степени компенсации СД рекомендуется применять Окювайт

Лютеин-форте, содержащий лютеин-зеаксантиновый комплекс, по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 6 мес.

В последнее время за рубежом и в нашей стране активно применяется введение лекарственных средств в стекловидное тело. Макуген (пегаптан-иб натрия), Луцентис (ранибизумаб), Авастин (бевацизумаб), введенные интравитреально, способствуют стабилизации и уменьшению процессов неоваскуляризации и пролиферации. Бевацизумаб в Украине для применения офтальмологами пока не зарегистрирован.

При переходе ДРП в ППДРП показано проведение лазерной коагуляции сетчатки, а при ПДРП проведение этой интервенции уже может быть малоэффективным. Целесообразность проведения лазерного лечения в каждом индивидуальном случае определяют врачи-офтальмологи, работающие в специализированных лазерных центрах. Не следует забывать о том, что и в этих случаях необходимо медикаментозное лечение.

При выраженных изменениях в сетчатке и стекловидном теле и недостаточной предполагаемой эффективности лазерного лечения широко применяют витреоретинальные оперативные вмешательства, то есть оперативно производится замена стекловидного тела, иссечение рубцовых мембран перед сетчаткой и коагуляция ткани сетчатки.

Поражение сетчатки при СД является хроническим процессом, что дает эндокринологу и офтальмологу время для предупреждения его развития. Однако позднее появление функциональных нарушений обуславливает запоздалую диагностику и несвоевременное лечение ДРП. Постоянное и раннее офтальмологическое наблюдение дает возможность своевременно выявить ДРП, адекватно лечить эту патологию на начальных стадиях, при необходимости своевременно предоставить больному urgentную помощь на стадии органического поражения и, наконец, подобрать паллиативное лечение на поздних стадиях (выраженный отек макулы, тракционная отслойка сетчатки, неоваскулярная глаукома).

Міністерство охорони здоров'я України
 Академія медичних наук України
 Науково-практичне об'єднання неврологів, психіатрів та наркологів України
 ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»
 Нью Віво Комунікейшн Груп
 Благодійний фонд «За безпечну медицину»

III Національний психоневрологічний тиждень

Науковий симпозіум

«МЕДИЧНІ ТА СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ РЕАБІЛІТАЦІЇ В НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ»

24–25 листопада 2011 р.
Київ, Будинок кіно (вул. Саксаганського, 6)

ОСНОВНІ НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ:

- цереброваскулярні розлади
- інсульти: профілактика, лікування, реабілітація
- метаболічний синдром як фактор ризику інсульту: профілактика, лікування
- полінейропатії, в т.ч. діабетичні
- біль у неврології
- запаморочення: сучасний підхід до лікування
- розсіяний склероз
- корекція психосоматичних розладів в первинній медико-соціальній мережі
- депресивні розлади
- діагностика та лікування шизофренії
- лікування наслідків черепно-мозкової травми
- лікування розладів сечовиведення у пацієнтів з розладами ЦНС
- залежності: алкогольна, наркотична — діагностика та підходи до лікування

Учасники конференції отримають Сертифікат
 Реєстрація на сайті **www.chil.com.ua**

Симпозіум проводиться згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів,
 науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2011 році

Інформаційні партнери



Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Адреса: 03150, м. Київ, вул. Боженка, 86е, 2 під'їзд, офіс 7, тел./факс: +38044-200-17-73

Адреса для листування: 03150, м. Київ, а/с 72, e-mail: office@newvivo.com.ua

Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике

Сахарный диабет (СД) представляет собой реальную угрозу здоровью и качеству жизни населения всех стран мира, являясь одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Сосудистые осложнения СД (микро- и макроангиопатии), такие как нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, мозга, нижних конечностей, ежегодно приковывают к инвалидному креслу и уносят жизни миллионов человек, страдающих этим заболеванием. Такой широкий спектр осложнений, развивающихся при СД, объясняет столь высокий интерес к проблеме и участие в лечении этих больных не только эндокринологов-диabetологов, но и специалистов практически всех медицинских направлений: терапевтов и кардиологов, нефрологов и урологов, неврологов, гинекологов, окулистов, хирургов, семейных врачей.

Эпидемиология

Заболеваемость СД на земном шаре удваивается каждые 10–15 лет, приобретая характер неинфекционной эпидемии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время в мире насчитывается 285 млн больных СД, а к 2025 г. их количество составит 380 млн и 435 млн — в 2030 г. При этом реальные темпы прироста заболеваемости значительно опережают даже столь удручающие прогнозы статистиков. Так, в 2000 г. количество больных СД оказалось на 11% больше — 175 млн против 154 млн по расчетным данным 1998 г.

В России на 1 января 2010 г. зарегистрировано 3 121 318 больных СД, что составило 2156 человек на 100 тыс. населения, из них 297 794 — больные СД 1-го типа и 2 823 524 — больные СД 2-го типа (рис. 1). Только за последнее десятилетие количество больных СД в России увеличилось более чем на 1 млн человек, однако истинная распространенность заболевания в 2–3 раза выше, преиму-

щенственно за счет СД 2-го типа, что соответствует 6–9 млн больных (рис. 2).

ВОЗ, Международная диабетическая федерация и Сент-Винсентская декларация определили СД как эпидемическое заболевание неинфекционной этиологии и призвали правительства всех стран мира создать национальные программы для борьбы с этим заболеванием. В соответствии с решениями ведущих мировых организаций в Российской Федерации была разработана и в период 1996–2006 гг. реализована Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера». Программа придала мощный импульс развитию диабетологической службы в стране.

За годы работы Программы в России создано более 100 региональных диабетологических центров с обязательным выделением профильных служб для обеспечения профилактики и лечения осложнений СД: кабинетов врача-диабетолога, кабинетов «Диабетическая стопа», кабинетов диабетической

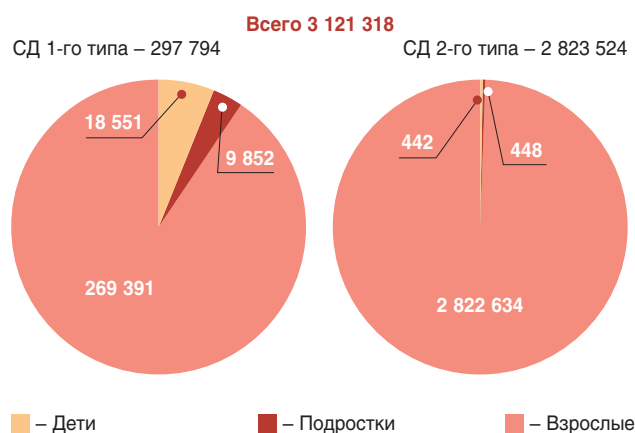


Рис. 1. Государственный регистр России больных СД на 1 января 2010 г.

ретинопатии, отделений и кабинетов кардиологии, отделений гемодиализа, кабинетов «Диабет и беременность», школ для больных СД и родителей больных детей.

Особое внимание обращалось на гарантированное обеспечение государством больных СД высококачественными инсулинами и средствами их введения, современными таблетированными сахароснижающими препаратами, средствами самоконтроля.

Создан Государственный регистр больных СД.

Организована система по профилактике СД, включая развитие санитарно-реабилитационных центров, организацию санитарно-просветительской работы среди населения и формирование групп риска с обучением и последующим динамическим наблюдением.

Средняя продолжительность жизни (СПЖ) больных СД — один из важнейших показателей эффективности лечебно-профилактической помощи пациентам. Проведенные расчеты показали, что за период 2000–2009 гг. СПЖ больных СД 1-го типа увеличилась на 4,3 года у мужчин и на 10,1 года у женщин, больных СД 2-го типа — на 2,4 и 3,6 года соответственно и превысила СПЖ населения Российской Федерации (рис. 3). За последние десятилетия изменились и причины смертности при СД: значительно снизилась смертность больных от острых осложнений СД (комы) и, с другой стороны, в общей структуре смертности до 50–60% увеличилась доля сердечно-сосудистой патологии.

История сахарного диабета: терминология и классификации

СД поистине является заболеванием цивилизации и сопровождает человечество на протяжении всей истории его развития. История этого заболевания насчитывает более 3500 лет: 1500 лет до н. э. в папирусе Эберса диабет описан как состояние, сопровождающееся обильным выделением мочи. В 30–50-е годы н. э. Аретей Каппадокийский дал первое клиническое описание болезни. Сравнивая болезнь с «прохождением воды по сифону», дал ей название «диабет» (от греч. «диабайно» — проходить через, протекать). Термин «сахарный» — от лат. mellitus — «сладкий, медовый» — добавлен в XVII в. Томасом Уиллисом. Первая попытка классифицировать диабет предпринята в 1880 г. Е. Lancereaux — он выделил два типа СД: легко поддающийся диетотерапии (diabete gras) и быстро прогрессирующий, резистентный ко всякому лечению (diabete maigre).

По мере совершенствования знаний о патогенезе заболевания несколькими пересмотрам подверглась классификация СД экспертов ВОЗ. Так, в 1965 г. ВОЗ выделяет: 1) первичный (эссенциальный) СД с фазами относительной и абсолютной инсулиновой недостаточности; 2) вторичный СД. В 1980 г. вводятся термины «диабет 1-го типа» и «диабет 2-го типа», а в 1985 г. — эти термины вновь упраздняются, поскольку они предполагают доказанный патогенез заболевания, и принимается

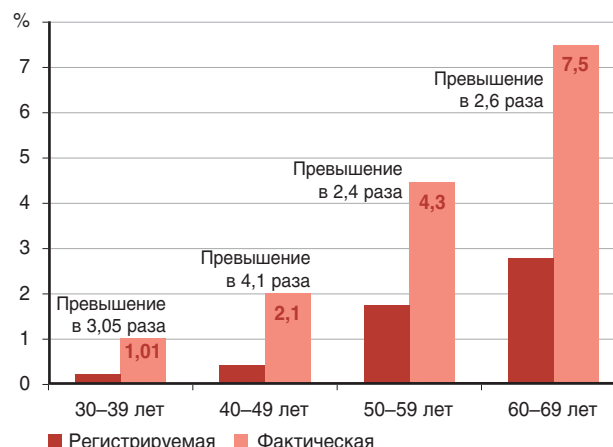


Рис. 2. Регистрируемая и фактическая распространенность СД 2-го типа по возрастным группам

классификация, основанная на клинических классах: инсулинзависимый и инсулиннезависимый диабет, нарушенная толерантность к глюкозе и СД беременных, а также впервые выделяются классы статистического риска. Наконец, в 1999 г. принимается современная этиологическая классификация ВОЗ, которая используется до настоящего времени.

Развитие критериев диагностики сахарного диабета

Вторая половина XX в. стала периодом стремительного развития методов диагностики СД, разработки скрининговых программ, создания единых критериев диагностики, развития иммунологических и генетических методов дифференциальной диагностики различных типов СД.

Проблемы скрининга СД, а именно: поздняя диагностика СД 2-го типа, когда до 25% пациентов с впервые выявленным СД уже имеют микрососудистые осложнения, что свидетельствует о его длительном скрытом течении, дважды за последние 20 лет послужили причиной изменения критериев диагностики заболевания.

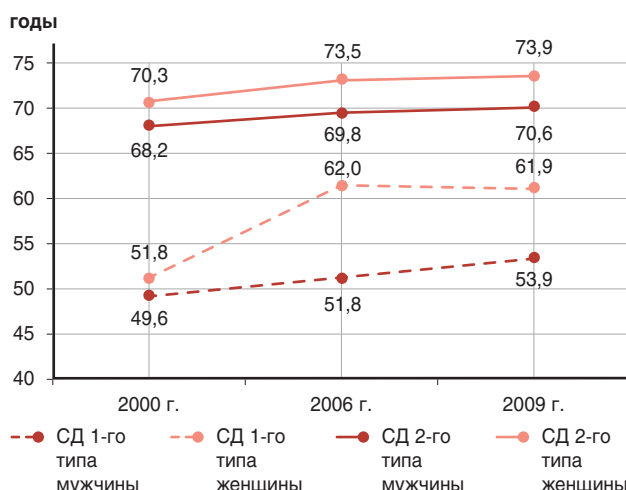


Рис. 3. Динамика средней продолжительности жизни больных СД 1-го и 2-го типа в Российской Федерации (2000–2010 гг.)

1. В 1997 г. Американской диабетической ассоциацией (АДА) предложено и в 1999 г. одобрено ВОЗ снизить диагностический порог СД при исследовании гликемии натощак с 7,8 до 7,0 ммоль/л.

2. Включение показателя гликированного гемоглобина ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) в качестве критерия диагностики СД (Международный экспертный комитет, 1999 и АДА, 2010).

Согласно современным критериям, диагностика СД может проводиться любым из доступных методов: гликемия натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, гликемия через 2 ч при пероральном тесте толерантности к глюкозе $\geq 11,1$ ммоль/л, случайной гипергликемии $\geq 11,1$ ммоль/л при наличии симптомов или $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Для верификации диагноза обязательно наличие любых двух из указанных критериев или 2-кратное подтверждение одного.

Развитие средств лечения сахарного диабета

В лечении СД совершенно четко можно выделить две эпохи. В доинсулиновую эпоху диагноз «сахарный диабет» практически не оставлял больному шансов на выживание: смерть вследствие кетоацидоза в 90% случаев, продолжительность жизни не более 2–3 лет.

XX в. становится по-настоящему прорывным в истории диабетологии, периодом бурного развития знаний о патогенезе и этиологии СД, стремительного совершенствования инсулинов и средств их введения, создания новых сахароснижающих препаратов.

Инсулины

В 1921 г. F.G. Banting и H.C. Best (кафедра профессора J.J.R. McLeod) выделили инсулин из поджелудочной железы телят. Введение препарата панкреатэктомизированной собаке с клиническими проявлениями СД привело к нормализации уровня гликемии. Это открытие, за которое J.J.R. McLeod и F.G. Banting получили Нобелевскую премию по медицине в 1923 г., послужило началом новой «инсулиновой» эпохи в лечении СД.

Уже год спустя — в 1922 г. — Е.Р. Joslin с успехом применил первые препараты животного инсулина в клинической практике. В 1926 г. J.J. Abel получил кристаллическую форму инсулина. 1940-е годы ознаменованы разработкой инсулина НПХ (нейтрального протамина Хагедорна), 1950-е годы — разработкой инсулинов типа Ленте.

Совершенствовались не только технологии производства инсулина. По мере накопления знаний о причинах развития диабетических осложнений изменялись и принципы инсулинотерапии.

1970-е годы — данные о более высоком риске микрососудистой патологии на фоне традиционной инсулинотерапии с применением одно- или двукратных инъекций инсулина послужили предпосылкой для пересмотра принципов инсулинотерапии и разработки базис-болюсной концепции

и интенсивной инсулинотерапии как наиболее эффективного способа коррекции углеводного обмена.

1977–1978 гг. — расшифровка структуры гена инсулина.

1980-е годы — использование рекомбинантной ДНК-технологии для производства человеческих инсулинов. Появление инсулиновых шприц-ручек.

1990-е годы — большое количество исследований продемонстрировало эффективность предупреждения микро- и макрососудистых осложнений СД на фоне поддержания уровня гликемии, близкого к нормальному. Разработка аналогов инсулина ультракороткого действия (ЛизПро, Аспарт, Глулизин).

2000-е годы — разработка аналогов инсулина длительного беспикового действия (Гларгин, Детемир). Появление современных инсулиновых дозаторов (помп). Помпы 4-го поколения с интегрированными устройствами для непрерывного мониторингирования концентрации глюкозы позволяют не просто вводить инсулин в соответствии с настройками, но и снабжены программами автоматического расчета дозы инсулина и способны самостоятельно менять дозу инсулина в ответ на изменения концентрации глюкозы (например, отключать подачу инсулина при гипогликемии).

Таким образом, менее чем за 100 лет, прошедших со времени открытия инсулина, достигнут беспрецедентный по своей значимости прогресс: от полного отсутствия средств лечения СД 1-го типа до возможности имитировать физиологическую секрецию и поддерживать нормогликемию при помощи помповой инсулинотерапии с использованием аналогов инсулина человека!

Сахароснижающие препараты

Конец 20-х годов XX в. — начало клинического изучения препарата из группы бигуанидов синталина. 1957 г., R. Unger — синтез фенформина. 1942 г., M. Janbon — первое сообщение о сахароснижающем действии производных сульфонилмочевины (СМ). 1956 г. — синтез СМ первой генерации (надизан, оранил, карбутамид, толбутамид). В 1966 г. синтезированы препараты второй генерации (глибенкламид).

1990-е годы — широкое использование сахароснижающих препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность (метформин) и СМ нового поколения (гликлазид МВ, глимепирид). В отличие от глибенкламида, препараты СМ последнего поколения влияют на первую фазу секреции инсулина и обеспечивают более выраженное снижение пика гипергликемии после приема пищи, а также могут применяться у пациентов с диабетической нефропатией (при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²).

2005–2009 гг. — последовательно появились две новые группы препаратов, влияющих на систему инкретинов — гормонов желудочно-кишечного тракта, которые стимулируют секрецию инсулина

(особенно первую фазу секреции инсулина): агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (эксенатид, лираглутид) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин). В результате комплексного действия этих препаратов происходит выраженное снижение сахара крови после приемов пищи без повышения риска гипогликемий. Дополнительное преимущество — уменьшение массы тела.

Развитие средств самоконтроля и обучение пациентов

Со времен метода Гиппократы — качественного определения глюкозурии (на вкус) средства контроля СД прошли огромный путь развития. В 1913 г. J. Bang (1869–1918) впервые предложил методику количественного определения содержания сахара в крови. Совсем недавно, еще в 70–80-е годы XX в., в России единственным доступным способом контроля СД были разовые исследования сахара крови лабораторным методом в условиях стационара или поликлиники. Результат гликемии получали постфактум, что не давало возможности оценки истинных показателей углеводного обмена и адекватной коррекции терапии. Давно стали достоянием истории и визуальные тест-полоски не количественного определения гликемии и глюкозурии.

В настоящее время у больного СД имеется широкий выбор современных индивидуальных глюкометров, позволяющих в течение нескольких секунд получить точный результат гликемии в любой момент времени, что дает возможность адаптировать прием углеводов и дозу инсулина, планировать физическую активность, а следовательно, лучше контролировать свое заболевание.

В 1970-е годы разработан и в течение последних 20 лет повсеместно внедрен в клиническую практику метод исследования гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — интегрального показателя компенсации, отражающего средние показатели гликемии за предыдущие 90–120 дней (период полужизни эритроцитов). Этот метод стал незаменим для оценки эффективности проводимой терапии и риска развития осложнений. Последнее десятилетие ознаменовалось разработкой новейших способов контроля СД. Система непрерывного мониторингирования концентрации глюкозы (CGMS) при помощи сенсора, установленного в подкожной жировой клетчатке живота, позволяет получить полный гликемический профиль пациента в течение нескольких суток, дает возможность графического изображения результатов и расчета количества измерений в пределах целевых значений.

Новейшая модификация системы непрерывного мониторингирования концентрации глюкозы (Guardian Real-Time и Paradigm Real-Time, интегрированная в помпу) определяет концентрацию глюкозы в конкретный момент времени, что позволяет максимально быстро реагировать на ситуацию, предупредить, а не купировать гипо- и гипергликемию

и добиваться практически идеальных показателей углеводного обмена.

Однако ни один, даже самый современный метод контроля гликемии, не дает гарантии достижения компенсации СД без соответствующего обучения пациентов.

С 1998 г. после доклада экспертов ВОЗ «Терапевтическое обучение больных» СД отнесен к заболеваниям, при которых обучение пациентов является одним из обязательных и наиболее важных аспектов лечения. Целью процесса обучения является создание у пациента мотивации к активному управлению своим заболеванием совместно с врачом на основе полученных знаний и практических навыков.

За последние 20 лет, в том числе в рамках реализации программы «Сахарный диабет», в России создана единая методологическая база обучения в диabetологии, разработаны и внедрены специализированные структурированные программы обучения пациентов, организовано более 1 тыс. школ для больных СД в различных регионах Российской Федерации, создана система подготовки кадров в этой области. Важнейшей функциональной единицей в процессе обучения являются школы для больных СД с привлечением мультидисциплинарной команды, состоящей из врачей, среднего медицинского персонала, диетолога и психолога.

Многолетний опыт обучения и динамического наблюдения пациентов в отделении обучения и психосоциальной реабилитации ФГУ «Эндокринологический научный центр» позволяет говорить о высокой эффективности данного подхода, о чем свидетельствует значимое и стабильное снижение уровня HbA_{1c} у пациентов, прошедших обучение, полное отсутствие диабетических ком, снижение частоты микроангиопатий, уменьшение потребности и продолжительности госпитализаций, связанных с СД и осложнениями.

Осложнения сахарного диабета

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР) занимает особое место среди осложнений СД, поскольку значительно ухудшает качество жизни пациентов, вызывая прогрессирующее снижение или полную потерю зрения. Слепота у больных СД развивается в 25 раз чаще, чем в общей популяции.

Распространенность ДР чрезвычайно высока: при СД 1-го типа с длительностью заболевания более 10–15 лет это осложнение диагностируется у 80–90% пациентов, из них у 30% — пролиферативная стадия ДР. При СД 2-го типа ДР выявляется у 7–20% пациентов уже в начале заболевания и достигает 70–80% при длительности СД более 20 лет.

Впервые это осложнение было описано более 100 лет назад — в 1879 г. MacKenzie. За этот период клинические признаки и факторы развития ДР очень хорошо изучены. Несомненно, что ведущую роль в развитии и прогрессировании ДР играет

гипергликемия. Результаты основополагающих исследований дают нам однозначный ответ: при достижении целевых показателей HbA_{1c} развитие ДР можно предупредить или значительно замедлить: у больных СД 1-го типа — снижение риска развития ДР на 76% и риска прогрессирования на 53–64% (DCCT), у больных СД 2-го типа — на 21% в течение 12 лет (UKPDS). Поэтому все возможные усилия в профилактике и лечении этого осложнения в первую очередь следует направлять на коррекцию углеводного обмена. В связи с этим особенно опасно мнение некоторых врачей, что при уже развившейся ДР и выраженной декомпенсации углеводного обмена не следует стремиться к достижению целевых значений гликемии. Действительно, доказана возможность появления новых кровоизлияний после гипогликемий. Однако это еще раз подтверждает необходимость поддержания стабильных показателей гликемии с постепенным снижением уровня HbA_{1c} примерно на 1% в месяц.

Сегодня в арсенале врачей-офтальмологов имеются огромные возможности ранней диагностики патологии органа зрения при СД: прямая и непрямая офтальмоскопия, гониоскопия, стереоскопическое фотографирование стандартных полей сетчатки, сканирующая лазерная офтальмоскопия, оптическая когерентная томография, флуоресцентная ангиография.

Однако, несмотря на многообразие методов диагностики ДР, у 20% пациентов осложнение является уже на пролиферативной стадии. Важно помнить, что даже выраженные диабетические изменения глазного дна могут не нарушать остроту зрения. Больной не имеет жалоб и не обращается к офтальмологу самостоятельно. Обеспечение систематического офтальмологического наблюдения всех пациентов с СД является прямой обязанностью лечащего эндокринолога-диабетолога. Пациентов с СД 2-го типа следует направлять на первичный осмотр офтальмологом непосредственно при установлении диагноза, больные СД 1-го типа — при длительности диабета более 3 лет. Повторные осмотры необходимы при отсутствии патологии не реже 1 раза в год, при непролиферативной ДР — 2 раза в год, при пре- или пролиферативной ДР — 1 раз в 3–4 мес.

Проблема предупреждения слепоты вследствие диабетической патологии глаз во многом носит организационный характер и требует: четкого взаимодействия врачей различных специальностей и своевременного направления пациента к офтальмологу с целью адекватного офтальмологического обследования и своевременного начала лечения. Абсолютно необходимым для осуществления этой задачи является создание системы кабинетов ретинопатии в качестве первичного звена и специализированных отделений на базе диабетологических центров с наличием соответствующего оборудования и специалистов для оказания высокотехнологичной офтальмологической помощи.

Всемирно признанным методом лечения ДР является лазерная фотокоагуляция (ЛФК) сетчатки. Впервые она была выполнена более 40 лет назад — в 1959 г. Meyer-Schwickerath. Однако и в настоящее время ЛФК остается единственным эффективным методом лечения ДР. Многолетний опыт лечения и наблюдения пациентов с ДР в офтальмологическом отделении ФГУ «Эндокринологический научный центр» позволяет с уверенностью говорить, что эффективность ЛФК сетчатки составляет: при непролиферативной стадии ДР — 94%, при препролиферативной — 90% и при пролиферативной — 80%. При развитии грубых изменений сетчатки и стекловидного тела (витреоретинальных тяжей и отслойки) методом выбора является витреоретинальная хирургия.

По мнению экспертов ВОЗ, на сегодня не существует лекарственных препаратов, способных конкурировать по эффективности с лазерными методами лечения ДР. Тем не менее в последние годы появилось новое перспективное направление развития консервативной терапии ДР — интравитреальные инъекции кристаллических кортикостероидов и ингибиторов ангиогенеза, введение которых в дополнение к ЛФК позволяет улучшить результаты лечения. Эффективность применения этих препаратов изолированно, без ЛФК, необходимо проведение дальнейших исследований.

Наиболее перспективным направлением предупреждения терминальных осложнений, ведущих к потере зрения, остается коррекция факторов риска (контроль гипергликемии, гипертонии, дислипидемии) и обеспечение эффективных программ активного скрининга, направленного на выявление и лечение начальных стадий ДР.

Диабетическая нефропатия

Проблема диабетической нефропатии (ДН) появилась в начале XX в. Еще в 1936 г. P. Kimmelstiel и C. Wilson дали первое классическое описание поражения почек при длительном течении СД. За прошедшие десятилетия достигнут огромный прогресс в понимании этиопатогенеза этого осложнения, механизмов его развития и методов воздействия на них.

Однако, несмотря на все достигнутые успехи, о решении проблемы этого осложнения СД говорить не приходится. Во всем мире терминальная хроническая почечная недостаточность (тХПН), развившаяся вследствие ДН, остается лидирующей причиной смертности больных СД 1-го типа. У пациентов с СД 2-го типа ДН занимает 2-е место среди причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. ДН по-прежнему рассматривают как прогрессирующее и необратимое (при развитии протеинурии (ПУ)) поражение почек при СД.

Распространенность ДН достигает 40–50% вне зависимости от типа СД. При длительности СД 10–15 лет частота ДН составляет 15–20%, 20 лет — 20–35% и при более длительном течении СД — до

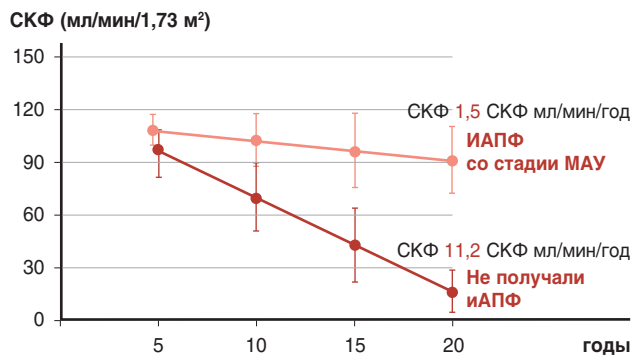


Рис. 4. Темпы прогрессирования ХПН в зависимости от лечения иАПФ (по данным ФГУ «Эндокринологический научный центр»)

50%. По данным эпидемиологических исследований в рамках программы «Сахарный диабет» в 20 регионах Российской Федерации, средняя частота ДН при СД 1-го типа составила 41,9%, при СД 2-го типа — 40,6%. При этом выявленная при активном скрининге частота осложнения в 2–3 раза превышала регистрируемую частоту патологии, по данным локальных регистров, прежде всего, за счет недостаточной диагностики начальной стадии микроальбуминурии (МАУ). К сожалению, в России, как и во многих странах мира, диагностика и профилактика ДН идут с определенным опозданием, что и приводит к необратимым последствиям.

Выявление ДН на начальной стадии МАУ имеет определяющее значение для прогноза пациента, поскольку данная стадия является потенциально обратимой. МАУ не выявляется при помощи рутинных методов обследования и требует использования специальных методик исследования мочи. В настоящее время доступен широкий выбор качественных диагностикумов для определения МАУ: лабораторные иммунохимические и радиоиммунологические методы, экспресс-анализаторы, которые в течение нескольких минут позволяют получить количественный результат, наконец, визуальные тест-полоски для исследования МАУ неколичественным способом. Тем не менее у 20–30% пациентов ДН впервые диагностируется на более выраженных стадиях — ПУ и даже ХПН. Причина заключается в невыполнении этого исследования или в несоблюдении необходимых для выявления начальной стадии сроков скрининга.

Основой первичной профилактики ДН, как и других диабетических осложнений, является поддержание целевых показателей гликемии. По данным исследований UKPDS и DCCT, риск развития ДН можно значительно снизить: при СД 2-го типа — на 35%, при СД 1-го типа — МАУ на 39%, ПУ — на 54%.

Основной принцип лечения ДН — комплексная терапия, направленная на коррекцию всех возможных факторов поражения почек: компенсацию углеводного обмена, назначение препаратов нефропротективного действия, начиная со стадии МАУ вне зависимости от наличия гипертензии,

целевой контроль артериального давления (АД) (< 130/80 мм рт. ст.), ограничение потребления животного белка, коррекцию дислипидемии, анемии, гиперкалиемии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

Такой комплексный подход значительно замедляет темпы прогрессирования патологии, а на начальной стадии ДН позволяет в 50% случаев добиться регресса МАУ и восстановления нормальных показателей функционального состояния почек. Так, первые исследования 80–90-х годов XX в. показали, что примерно у 80% больных СД 1-го типа с МАУ отмечается прогрессирование до стадии ПУ за 6–14 лет. Более поздние данные демонстрируют, что в течение 10 лет ПУ развивается у 35–40% пациентов с МАУ, что является свидетельством высокой эффективности программ интенсивного контроля гликемии, АД и нефропротективной терапии у пациентов с ДН, особенно на начальной стадии.

В настоящее время препараты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) сохраняют лидирующие позиции в качестве средств патогенетической терапии ДН. Эти препараты более эффективно, чем все остальные антигипертензивные средства, уменьшают МАУ и ПУ (на 40–50%) и в 5–6 раз замедляют темпы снижения СКФ (рис. 4). Их своевременное назначение позволяет на 25–30 лет отсрочить развитие тХПН и потребность в заместительной почечной терапии. Кроме того, иАПФ и БРА эффективно предупреждают часто сопутствующую ДН сердечно-сосудистую патологию — развитие инсульта и острого инфаркта миокарда, превосходят другие препараты по способности снижать выраженность гипертрофии миокарда, являются препаратами выбора для лечения сопутствующей недостаточности кровообращения. В качестве перспективных средств нефропротекции и контроля АД при ДН могут также рассматриваться прямые блокаторы ренина. Препараты гликозидно-аминогликанов — веществ, входящих в состав базальной мембраны почек, которые обеспечивают избирательную проницаемость почечного фильтра для белков, в комбинации с основной патогенетической терапией иАПФ или БРА доказали высокую эффективность в снижении уровня экскреции альбумина на ранней стадии ДН.

При снижении СКФ < 15 мл/мин показан перевод на заместительную почечную терапию — гемодиализ или перитонеальный диализ. Радикальным методом лечения этой стадии ДН является трансплантация почки, которая позволяет полностью социально реабилитировать больного.

Показатели 3-летней выживаемости пациентов с СД на гемодиализе — 32%, на перитонеальном диализе — 34%, что практически в 2 раза ниже, чем после трансплантации почки, которая признана методом выбора лечения у пациентов с СД.

Девятилетний опыт наблюдения больных СД с тХПН в отделении гемодиализа ФГУ «Эндокринологический научный центр» с использованием мультидисциплинарного подхода в лечении при совместном наблюдении эндокринолога и нефролога с привлечением специалистов по диабетической стопе, кардиологов и офтальмологов позволяет радикально улучшить прогноз выживаемости и качество жизни этой категории больных и провести адекватную подготовку к трансплантации почки.

Синдром диабетической стопы

Синдром диабетической стопы (СДС) объединяет ряд поражений стоп с высоким риском ампутаций нижних конечностей, что ведет к ранней инвалидации и огромным экономическим затратам на лечение и медико-социальную реабилитацию.

У больных СД ампутации проводятся в 17–45 раз чаще, чем в общей популяции. Согласно данным Государственного регистра, частота ампутаций у пациентов с СД в России варьирует от 0,76 до 18,2 случая на 1 тыс. лиц, из них от 48,9 до 60% составляют высокие ампутации, при которых послеоперационная летальность достигает 50%. В большинстве случаев ампутации предшествуют длительно незаживающие язвы стоп.

Ежегодная частота новых случаев образования язвенных дефектов стоп у больных СД составляет от 1 до 4%, а распространенность данной формы СДС — 4–10%.

Все это определяет чрезвычайную актуальность проблемы ранней диагностики поражений нижних конечностей и диктует необходимость организации системы специализированной помощи и длительного наблюдения за больными группы высокого риска.

Важнейшим условием организации эффективной помощи больным с СДС является мультидисциплинарный подход с организацией работы специализированных кабинетов и отделений «Диабетическая стопа». Именно кабинеты «Диабетическая стопа» в качестве первичного звена должны заменить систему первичной хирургической помощи на базе поликлиник, не соответствующую современным требованиям.

За годы реализации программы «Сахарный диабет» в России создано более 100 кабинетов «Диабетическая стопа» в 50 регионах Российской Федерации.

Частота сопутствующих хронических осложнений СД у больных с СДС составляет 90%, причем более чем в 70% случаев пациенты нуждаются в специализированном лечении (ЛФК, витрэктомии, заместительной почечной терапии гемодиализом и т. д.). В связи с этим второе звено специализированной комплексной помощи больным с поражениями нижних конечностей должно быть представлено специализированными отделениями на базе центров, обладающих возможностями мультидисциплинарной диагностической и лечебной помощи.

По мировому опыту известно, данная модель организации системы специализированной помощи больным с СДС позволяет снизить частоту высоких ампутаций на 62% (с 7,4 до 2,8 на 100 тыс. человек в общей популяции), а также общей частоты ампутаций на 40,3%. В расчете на каждые 10 тыс. человек с СД было отмечено снижение общей частоты ампутаций на 70% (с 53,2 до 16,0), частоты высоких ампутаций на 82% (с 36,4 до 6,7).

Наряду со стандартными методами выявления СДС: осмотр ног, который следует проводить при каждом посещении врача; оценка неврологического статуса (исследование вибрационной чувствительности, определение болевой, тактильной и температурной чувствительности, определение сухожильных рефлексов, электромиография); оценка состояния артериального кровотока (ультразвуковая доплерография); рентгенография стоп и голеностопных суставов должны более широко внедряться высокотехнологичные методы диагностики: дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, транскутанная оксиметрия, КТ- или МРТ-ангиография, рентгеновская ангиография, КТ или МРТ стоп, компьютерная педобарография.

Одним из ключевых компонентов лечения пациентов с СДС является иммобилизация пораженной конечности. До появления современных иммобилизирующих приспособлений использовались костыли, кресло-каталка и постельный режим. В отделении диабетической стопы ФГУ «Эндокринологический научный центр» впервые в России стала широко использоваться технология индивидуальных разгрузочных повязок — Total contact cast (ТСС) из современных полимерных материалов, которая позволяет в 2,5–3 раза сократить сроки заживления трофических язв стопы.

Среди комплексных мер по ведению больных с хроническими язвами обработка раны является абсолютно необходимой составляющей лечебной тактики. Гидрохирургическая система «VersaJet» является новейшим методом, предназначенным для удаления некротических тканей. В основе системы — использование водоструйных технологий в высоком скоростном режиме. Безусловным преимуществом гидрохирургического метода обработки ран является малая травматизация здоровых тканей. Использование гидрохирургической системы «VersaJet» сокращает сроки заживления и потребность в хирургических вмешательствах.

Ишемия конечности вследствие окклюзирующего поражения артерий является одной из основных причин замедления или отсутствия заживления язв у больных СД. На сегодня ангиопластика является наиболее эффективным методом восстановления кровотока. Различные виды оперативного лечения (эндартерэктомия, баллонная ангиопластика, стентирование, дистальное шунтирование) применимы в 90% случаев ишемии нижних конечностей. Своевременное ангиохирургическое вмешательство позволяет сократить сроки заживления,

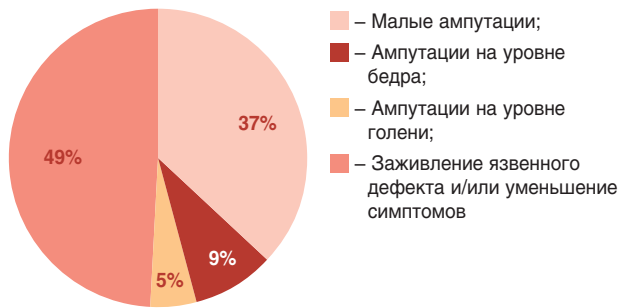


Рис. 5. Результаты после восстановления кровотока артерий нижних конечностей (по данным ФГУ «Эндокринологический научный центр»)

предупредить рецидивирование язвы, избежать выполнения ампутации и сохранить опорную функцию стопы у 86% пациентов с СД (рис. 5).

В большинстве случаев развитие хронических язв нижних конечностей можно предупредить. Особое значение для профилактики СДС имеет достижение стабильного гликемического контроля, коррекция гипертензии и дислипидемии. Простые профилактические приемы: уход за ногами, ежедневный осмотр стоп, ношение ортопедической обуви и регулярное наблюдение в кабинете «Диабетическая стопа» не реже 3–4 раз в год, а у пациентов высокого риска ежемесячно — позволяют предупредить образование язвенных дефектов. Обеспечение мер профилактики в комплексе с оптимальной организацией лечебно-диагностического процесса является наиболее эффективным методом снижения риска ампутаций, уровня инвалидизации и уменьшения экономических затрат на лечение и реабилитацию пациентов с СДС.

Сердечно-сосудистые осложнения

СД является мощным фактором развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Развитие СД повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 раза у мужчин и в 4 раза у женщин, что определяет этих пациентов в категорию высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается одной из основных причин смертности пациентов с СД. При этом лишь около 50% больных СД знают о наличии у них сердечно-сосудистых заболеваний. Частота безболевого формы ИБС при СД достигает 30–50%, до 25% инфарктов миокарда у пациентов с СД протекают бессимптомно.

Проблема диагностики ИБС у больных СД заключается в высокой частоте ЭКГ — негативных форм без депрессии сегмента ST. В связи с этим в алгоритм обследования пациентов с СД необходимо включение высокотехнологичных методик: стресс-эхокардиографии, радиоизотопных методов, мультиспиральной КТ с контрастированием, коронароангиографии (рис. 6).

С появлением мультиспиральной КТ появилась возможность проведения неинвазивной коронарографии. Метод КТ-ангиографии позволяет диа-

гностировать наличие и тяжесть поражения коронарных артерий и определить необходимость в проведении реваскуляризации. Однако, несмотря на активное внедрение в клиническую практику неинвазивных методов визуализации коронарного русла, коронароангиография остается золотым стандартом диагностики коронарного атеросклероза, оценки необходимости и вида реваскуляризации.

Основными принципами консервативного ведения пациентов с СД с сердечно-сосудистой патологией является комплексный подход, направленный на коррекцию факторов риска и прогрессирование коронарного атеросклероза: целевой контроль гликемии и АД, обязательная гиполипидемическая терапия в адекватных дозах, антиагреганты.

В настоящее время невозможно представить оказание современной медицинской помощи пациентам с СД и ИБС без интервенционного вмешательства, включающего в себя коронароангиографию и стентирование коронарных сосудов.

Особое значение интервенционное вмешательство и стентирование коронарных артерий у больных СД получило при лечении острых коронарных синдромов. Первичная ангиопластика у пациентов с СД и острым коронарным синдромом как с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST значительно превосходит тромболитическую терапию по эффективности, решает проблему остаточного стеноза и ретромбоза.

Не так однозначна ситуация у больных СД со стабильной формой ИБС. По сравнению с эффективной консервативной терапией ранняя инвазивная стратегия у пациентов с СД и стабильным течением ИБС не снижает частоту основных сердечно-сосудистых событий и общей смертности. При этом результаты реваскуляризации во многом зависят от вида сахароснижающей терапии. Интенсивная сахароснижающая терапия с поддержанием целевого уровня глюкозы ($HbA_{1c} \leq 7\%$) у больных СД 2-го типа, перенесших плановое интервенционное вмешательство, позволяет снизить частоту выполнения повторного интервенционного или хирургического вмешательства, а также частоту повторных госпитализаций по

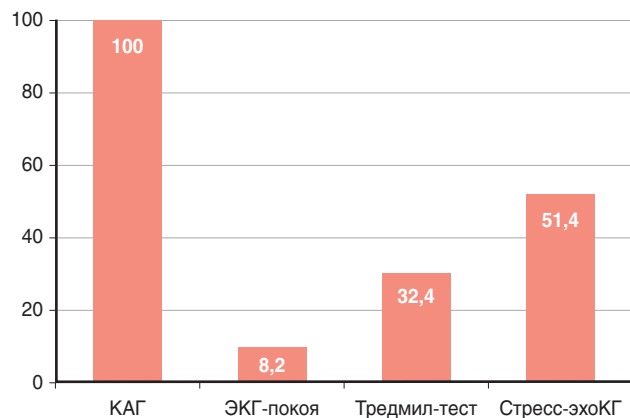


Рис. 6. Выявление немои ишемии миокарда у пациентов с ИБС и СД 2-го типа (по данным ФГУ «Эндокринологический научный центр»)

поводу кардиальных причин и частоту рецидивов стенокардии в течение 12 мес.

В заключение хочется подчеркнуть, что эффективность лечения, снижение инвалидизации и поддержание удовлетворительного качества жизни пациентов с СД с ИБС зависит не только от возможности проведения такому пациенту необходимого интервенционного вмешательства, но и от своевременного назначения пациенту оптимальной медикаментозной терапии, направленной на компенсацию заболеваний сердечно-сосудистой системы и углеводного обмена.

Генетика сахарного диабета

Развитие СД на 60–80% обусловлено генетической предрасположенностью. Наследственная предрасположенность к СД связана с определенными комбинациями аллелей ряда высокополиморфных, обычно отмечающихся в общей популяции генов, что в сочетании с внешними факторами может приводить к развитию заболевания.

Полный геномный поиск позволил выявить более 20 локусов предрасположенности к СД 1-го типа, находящихся на разных хромосомах. Среди всех генетических локусов предрасположенности к СД 1-го типа ведущая роль отводится генам локуса *HLA*. Сравнительный анализ гомозиготных близнецов и *HLA*-гаплогенотипных сибсов выявил 40–50% конкордантность по *HLA*-маркерам. Развитие молекулярно-генетических методов исследования в последнее десятилетие позволило создать более точную картину предрасполагающих и защитных вариантов гена *HLA*: СД 1-го типа положительно ассоциирован с *HLA-DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8)* и *DQA1*0501-DQB1*0201 (DQ2)* и отрицательно — *DQA1*0102-DQB1*0602 (DQ6)*.

Результатом 20-летних исследований в области генетики СД 1-го типа коллектива сотрудников детского отделения ФГУ «Эндокринологический научный центр» стала возможность прогнозировать риск развития СД 1-го типа. Так, в российской популяции риск развития заболевания невысокий и составляет 0,4%. Средний риск для родственников 1-й степени родства больных СД 1-го типа составляет 5%. Кроме того, он зависит от возраста манифестации СД у членов семьи и равен 1,6% при возникновении заболевания у пробанда после 20 лет и 6,5% при манифестации СД до 20 лет. А для *HLA* идентичных сибсов риск намного выше и составляет 16–18%. Абсолютный риск при наличии предрасполагающих гаплогенотипов колеблется от 18 до 50%, при появлении положительных антител повышается до 70%, а при развитии сниженной инсулиновой секреции — до 90% в течение 5–10-летнего наблюдения (рис. 7).

Заключение

Диабетология является одним из самых динамично развивающихся направлений современной медицины. За последнее десятилетие в мире и, в

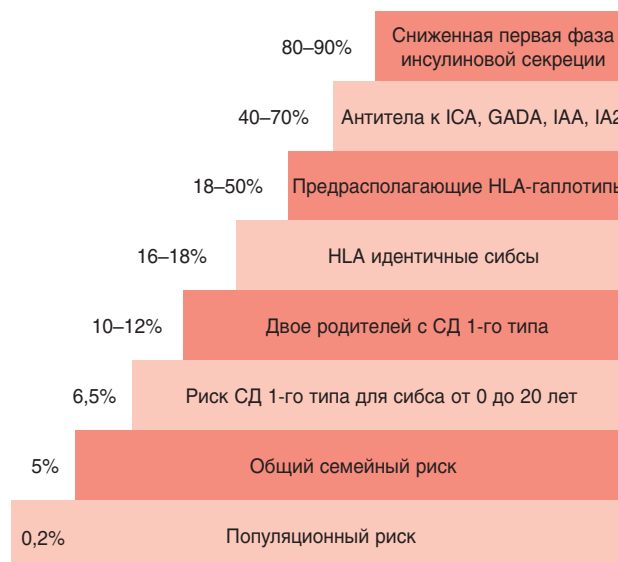


Рис. 7. Индивидуальные риски развития СД 1-го типа

том числе, в России достигнут беспрецедентный по своей значимости прогресс в диагностике, лечении и профилактике СД и его осложнений. Внедрены новейшие инсулины и их аналоги, инновационные сахароснижающие препараты, современные средства мониторинга гликемии и непрерывной подкожной инфузии инсулина, высокотехнологичные методы диагностики и лечения ДР, ДН, СДС, кардиальной патологии. Наряду с консервативными методами профилактики сосудистых осложнений широко внедряются интервенционные и эндоваскулярные технологии восстановления кровотока при поражении коронарных и периферических артерий, что во многих случаях позволяет избежать острых сосудистых катастроф и ампутаций, социально адаптировать и восстанавливать трудоспособность пациентов. В практику диабетологов вошли иммунологические маркеры и молекулярно-генетические исследования, позволяющие прогнозировать риск развития СД и его осложнений. В ближайшем будущем станет возможным проведение полногеномного секвенирования.

Вместе с тем остается множество нерешенных проблем, в первую очередь, организационного характера. Непоправимый урон, который наносит СД и его поздние осложнения здоровью человека и обществу в целом, требует направить максимальные усилия на создание эффективных программ профилактики и активного скрининга с целью ранней диагностики СД и его осложнений. Обеспечение профилактики наряду с мультидисциплинарным подходом в лечении СД является залогом эффективного лечения и сохранения качества жизни и здоровья наших пациентов.

Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в журнале «Сахарный диабет», 2010,
№ 3: 6–13.

Міжнародний симпозіум

Інтеграція лабораторної інформації в діагностиці та профілактиці

8–9 листопада 2011 року, м. Київ

Наукова тематика заходу

- I. Роль сучасних маркерів та методів у діагностиці критичних станів, внутрішніх та інфекційних хвороб
- II. Освіта з клінічної хімії та лабораторної медицини

Запрошуються завідувачі кафедр лабораторної діагностики навчальних закладів медичної освіти, голови регіональних товариств та головні спеціалісти з клінічної лабораторної діагностики, лікарі-лаборанти та лаборанти з вищою немедичною освітою, фахівці інших медичних спеціальностей.

Міжнародний симпозіум відбудеться на базі санаторію «Жовтень» (Конча-Заспа)

За детальною інформацією звертатися за адресою: 03680, м. Київ, Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30.

Відповідальна особа:

Дєєв Валерій Аркадійович — тел./факс: (044) 408-63-55, (050) 593-71-19,
e-mail: deyevlab@ukr.net

УВАГА! ПЕРЕДПЛАТА НА 2011 РІК

Оформити передплату на наше видання можна в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я України. Медицина».

Передплатний індекс — 94976

Періодичність виходу — 10 разів на рік
Вартість передплати на півроку — **125 грн**,
на рік — **250 грн**

Практична ангіологія

Для оформлення редакційної передплати на журнал «Практична ангіологія» необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок вказану суму поштовим переказом;
- надіслати в редакцію копію квитанції, яка підтверджує факт оплати, та **ВКАЗАТИ АДРЕСУ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЖУРНАЛУ.**

Наші реквізити:

ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35А, м. Київ, 04123
Р/р 26003301361334 у філії «Залізничне відділення ПІБ» в м. Києві
МФО 322153, код ЗКПО 30217352
Тел/факс: (044) 391-31-40, 391-31-44

Интервенционная кардиология и сахарный диабет: эра эффективного лечения ишемической болезни сердца

Сахарный диабет (СД) ассоциируется с высокой вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС): в 75% случаев именно они являются причиной госпитализаций, а в 80% случаев — фатальных исходов [1]. Менее чем за 20 лет пройден путь от уверенности в том, что СД — приговор о неизбежности наступления кардиоваскулярных событий до внедрения инновационных технологий их лечения и предупреждения.

С начала 90-х годов XX ст. во всем мире, в том числе и России, возникает и заявляет о себе как альтернатива хирургическому лечению коронарного атеросклероза эндоваскулярная реваскуляризация миокарда. В 2007 г. Европейское общество кардиологов и Европейское общество по изучению сахарного диабета рекомендовали чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в качестве метода выбора реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС на фоне СД. В основу Рекомендаций легли результаты трех крупных рандомизированных исследований: Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-1), Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation (CABRI) и Emory Angioplasty versus surgery trial (EAST) [2–4], выполненных в годы применения баллонной ангиопластики коронарных артерий. Преимущества аортокоронарного шунтирования (АКШ) по сравнению с ЧКВ в приведенных исследованиях не были доказаны. К такому же выводу, на основании анализа крупного регистра, пришла и Рабочая группа по изучению исходов двух видов лечения ИБС у больных СД (Northern New England Cardiovascular Disease Study Group) [5].

Появление в клинической практике коронарного стентирования открыло новые возможности в эндоваскулярном лечении ИБС. При выборе стратегии реваскуляризации у пациентов с СД со-

временные Рекомендации по проведению ЧКВ, опубликованные в 2010 г. [6], предусматривают рутинное использование стентов с лекарственным покрытием. В популяции больных СД такое направление интервенционной кардиологии развивается настолько стремительно, что результаты исследования The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D), представленные в 2009 г. на Конгрессе Американской диабетологической ассоциации и посвященные сравнению эффективности оптимальной фармакотерапии и реваскуляризационных вмешательств у пациентов с ИБС на фоне СД, уже кажутся устаревшими [7]. В цитируемом исследовании только в 30% наблюдений имплантировались стенты с лекарственным покрытием, что на сегодня не является корректным для больных СД. Метаанализ 9 рандомизированных клинических исследований [8], включивших пациентов со стабильной ИБС и острым коронарным синдромом (ОКС), показал преимущество использования стентов с лекарственным покрытием по сравнению с «голыми» металлическими стентами: достоверно снизились вероятность рестеноза и потребность в повторной реваскуляризации стентированной коронарной артерии ($p < 0,00001$), развитие нефатального инфаркта миокарда (ИМ) ($p = 0,02$).

Принципы лечения пациентов с сахарным диабетом и острым коронарным синдромом

Современное ведение пациентов с ОКС и подъемом сегмента *ST* предполагает максимально быстрое восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии. Реперфузия осуществляется с помощью тромболитической терапии или ЧКВ. Для улучшения результатов реперфузионной терапии и профилактики острого тромбоза применяется

антитромботическая терапия (как правило, двухкомпонентная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом) и терапия антикоагулянтами, а также проводится стандартное медикаментозное лечение. ЧКВ играют ключевую роль в достижении оптимальной реперфузии у пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST*: по данным регистра Euro Heart Survey II, увеличение количества первичных ЧКВ сопровождается достоверным снижением госпитальной смертности [9].

Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов [6] предлагают широкое использование интервенционных вмешательств у пациентов с ОКС и подъемом сегмента *ST*.

У пациентов с СД и ОКС без подъема сегмента *ST* ранняя инвазивная стратегия не менее эффективна, чем в общей популяции: в исследованиях Fragmin and fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease (invasive treatment) (FRISC II) и Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 (TACTICS TIMI 18). Такая тактика привела к более выраженному снижению частоты развития нефатального ИМ или смерти в подгруппе больных СД по сравнению с пациентами без этого заболевания [10, 11]. Преимущества раннего интервенционного лечения пациентов с СД выявлены и в регистре CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) [12].

Тактика ведения больных с ОКС без подъема сегмента *ST* определяется вероятностью развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. С этой целью эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют шкалу GRACE (the Global Registry of Acute Coronary Events). Определение риска возникновения осложнений играет ведущую роль в выборе метода лечения. Выделяют раннюю инвазивную и консервативную стратегии. Ранняя инвазивная стратегия рекомендует проведение ЧКВ в течение 24 ч после госпитализации и применяется у пациентов с высоким риском развития ОКС. Консервативная стратегия представляет собой проведение стандартной медикаментозной терапии и используется у пациентов с низким риском жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий. В таких случаях ЧКВ выполняются при рецидиве ишемических симптомов или их выявлении с помощью нагрузочных тестов [6].

Реваскуляризация миокарда, выполненная в течение 14 дней после развития ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента *ST*, приводит к достоверному снижению смертности [13].

Относительный эффект раннего эндоваскулярного лечения подобен у пациентов с СД и без этого заболевания. Однако, учитывая более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у лиц с СД, абсолютная польза интервенционного вмешательства для этой группы больных значительно выше.

Внедрение в рутинную клиническую практику ЧКВ позволило улучшить ближайшие и отдаленные исходы в популяции пациентов с СД, особенно при ОКС с подъемом сегмента *ST* [14, 15], однако риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у этих больных существенно выше по сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена.

Возможной причиной худших исходов ОКС в данной популяции является недостаточное использование оптимальной медикаментозной терапии и коронарной ангиопластики. Эти больные реже получают бета-адреноблокаторы, дезагреганты, гепарин, статины, тромболитическую терапию, а также реже подвергаются ЧКВ, чем пациенты без СД [16].

Бессимптомное или атипичное течение ИБС, а иногда и ОКС затрудняет своевременную диагностику и определение прогноза заболевания. В связи с этим целесообразна разработка стратификации риска аритмий, особенно желудочковой экстрасистолии в условиях нарушения вариабельности сердечного ритма, характерного для больных СД.

В отделении интервенционной кардиологии ФГУ «Эндокринологический научный центр» проводится исследование по изучению значения вариабельности и турбулентности сердечного ритма у пациентов с ИБС на фоне СД в зависимости от степени выраженности коронарного атеросклероза по данным коронароангиографии и показателей суточного мониторирования ЭКГ. Обследовано 53 пациента с СД и ИБС, подписавших информированное согласие на участие в исследовании и имеющих не менее чем двухсосудистое стенозирующее поражение артерий сердца. Получены предварительные результаты, свидетельствующие о том, что параметры турбулентности сердечного ритма, а именно начало турбулентности (ТО) и наклон турбулентности (TS), отличаются от таковых по сравнению с пациентами, имеющими аналогичную ангиографическую картину без СД. ТО представляет собой величину ускорения синусового ритма вслед за желудочковой экстрасистолой (норма — 0%), TS — интенсивность его замедления после ускорения (норма < 2,5 мс/RR). В настоящее время патологические значения этих показателей рассматривают как строгие предикторы сердечной смертности [17] (таблица).

Принципы лечения пациентов с сахарным диабетом и стабильной стенокардией

Согласно Рекомендациям по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов [6], целью интервенционного лечения ИБС является устранение ишемии миокарда. Необходимость проведения реваскуляризации миокарда следует определять индивидуально в каждом конкретном клиническом наблюдении. Применение интервенционного вмешательства оправдано:

- при наличии у пациентов стенокардии (или ее эквивалентов), несмотря на проводимую оптимальную медикаментозную терапию и/или

Таблица. Турбулентность сердечного ритма в оценке риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ИБС в зависимости от наличия СД

Показатель	ИБС и СД (25 пациентов)	ИБС без СД (28 пациентов)	Достоверность (p)
TO (%)	$> 0,34 \pm 0,03$	$> 0,29 \pm 0,04$	NS
TS (мс/RR)	$< 1,64 \pm 0,04$	$< 1,86 \pm 0,06$	$p < 0,002$

• при наличии значимых стенозов ствола левой коронарной артерии (ЛКА), проксимальной трети передней межжелудочковой артерии, многососудистом поражении в сочетании с обширной зоной ишемии миокарда.

При многососудистом поражении коронарного русла у больных СД рекомендуется проведение АКШ [6, 18]. Основой для этих рекомендаций послужили ранние исследования по сравнению эффективности ЧКВ и АКШ у пациентов с СД, имеющих многососудистые изменения в коронарных артериях, а именно: BARI и BARI-2D [7]. Тем не менее мета-анализ 5 исследований, сравнивающих исходы ЧКВ с применением стентов с лекарственным покрытием и АКШ у 1543 пациентов с СД и ИБС, не выявил прогностических преимуществ АКШ (общий период наблюдения — 12–36 мес). Частота смертельных исходов и развития ИМ достоверно не различались ($p = NS$). Однако в группе АКШ отмечалась более высокая вероятность цереброваскулярных осложнений ($p = 0,06$) [19].

Недавно опубликованные результаты исследования SYNERGY between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery (SYNTAX), выполненного в рамках сравнения эффективности АКШ и ЧКВ с применением стентов с лекарственным покрытием при тяжелом атеросклерозе артерий сердца (ствол ЛКА и/или трехсосудистое поражение), представили данные наблюдения в течение года, в том числе в подгруппе пациентов с СД ($n = 452$). У последних частота наступления конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) не отличалась в группах АКШ и ЧКВ (10,3 и 10,1% соответственно, $p = 0,96$). В то же время необходимость в повторной реваскуляризации в группе АКШ была достоверно меньше, чем в группе ЧКВ (6,4 и 20,3% соответственно, $p < 0,001$). Однако преимущества АКШ в отдаленные сроки были очевидны только для подгруппы пациентов с очень тяжелыми поражениями коронарного русла [20].

Исследование SYNTAX показало важность комплексной оценки степени поражения коронарного русла для выработки оптимальной стратегии лечения пациентов с ИБС, в том числе с учетом предпочтения больного в выборе метода реваскуляризации.

Исследование Coronary Artery Revascularisation in Diabetes (CARDia) включало пациентов с СД и многососудистым поражением ($n = 510$) и сравнивало результаты стентирования коронарных артерий и АКШ. Опубликованные результаты наблюдения в течение года показали отсутствие различий в частоте первичной комбинированной конеч-

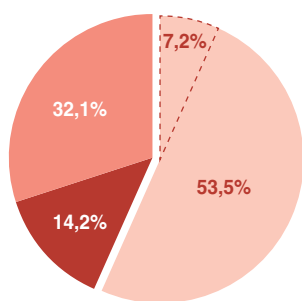
ной точки (смерть, ИМ, инсульт) в группах АКШ (10,5%) и ЧКВ (13,0%, $p = 0,39$) и частоты смертельных исходов от всех причин ($p = NS$). В то же время частота повторных реваскуляризаций после ЧКВ была достоверно выше, чем после АКШ. Анализ результатов лечения у пациентов, которым имплантировались стенты с лекарственным покрытием, продемонстрировал недостоверное различие в частоте возникновения неблагоприятных событий: смерть, ИМ, инсульт после АКШ и ЧКВ ($p = 0,82$) [21].

Таким образом, в настоящее время АКШ не обладает однозначным преимуществом перед эндоваскулярным лечением ИБС с имплантацией стентов с лекарственным покрытием в популяции пациентов с СД.

Развитие атеросклероза носит системный характер. Кроме атеросклероза коронарных артерий, у больных СД отмечают атеросклеротическое поражение периферических артерий. У пациентов с критической ишемией нижних конечностей в связи с возможностью инвалидизации хирургическая реваскуляризация артерии ног проводится в максимально короткие сроки. А между тем данная категория пациентов лидирует по риску внезапной смерти, так как обладает высокой вероятностью наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий при отсутствии стенокардии. Эти больные требуют предварительной оценки сердечно-сосудистой системы, в том числе с использованием эндоваскулярных методов.

В отделении интервенционной кардиологии ФГУ «Эндокринологический научный центр» в рамках разработки «Алгоритма действий в предоперационном периоде у пациентов с СД и периферическим атеросклерозом перед несердечной операцией» обследовано 49 пациентов с СД 2-го типа, госпитализированных в ФГУ «Эндокринологический научный центр» в связи с критической ишемией нижней конечности (22 мужчины и 27 женщин, средний возраст — $62,6 \pm 5$ лет) и подписавших информированное согласие на проведение коронароангиографии. Из них у 33 пациентов (67,3%) отмечали язвенные дефекты стоп. Однососудистое поражение коронарных артерий выявлено у 4 (14,2%) лиц, двухсосудистое — у 9 (32,1%), трехсосудистое — у 17 (60,7%), в том числе у 15 (53,5%) больных — поражение ствола ЛКА. У всех пациентов с «немой» ишемией миокарда выявлен субтотальный стеноз крупной коронарной артерии и/или гемодинамически значимое ($> 70\%$) поражение ствола ЛКА. Только у одного (3,5%) пациента не

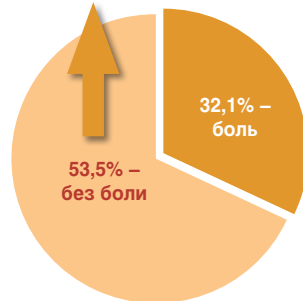
Особенности поражения коронарных артерий при сочетании СД и критической ишемии конечности



- — Поражение 1 коронарной артерии (1 КА);
- — Поражение 2 коронарных артерий (2 КА);
- — Поражение 3 коронарных артерий (3 КА);
- — Поражение 3 коронарных артерий и ствола ЛКА (3 КА + ЛКА)

Рис. 1. Диагностика и лечение ИБС у пациентов с СД и критической ишемией нижней конечности (собственные данные отделения интервенционной кардиологии ФГУ «Эндокринологический научный центр»)

Все пациенты с бессимптомной ишемией миокарда имели субтотальный стеноз коронарной артерии и/или гемодинамически значимый стеноз ствола ЛКА



отмечено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (рис. 1).

Антитромботическая терапия после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца

Основные факторы, ограничивающие эффективность коронарной ангиопластики, связаны с вероятностью возникновения неблагоприятных событий в разные сроки после ЧКВ. Внедрение имплантации стентов с лекарственным покрытием позволило снизить риск рестенозов при СД на 80% в течение года после интервенционного вмешательства по сравнению с металлическими стентами, однако эта проблема полностью не решена. СД остается не только одним из наиболее важных факторов риска повторного стенозирования после имплантации стента (соотношение рисков от 1,9 до 2,5) [22, 23], но и продолжает лидировать по частоте возникновения неблагоприятных событий в разные сроки после ЧКВ, самым тяжелым из которых является развитие коронарного тромбоза.

Возникновение неблагоприятных событий после эндоваскулярных вмешательств (ИМ в зоне кровоснабжения стентированной артерии, любая необъяснимая смерть в течение 30 дней после ЧКВ или необходимость в проведении экстренного АКШ) в подавляющем большинстве наблюдений связано с острым или подострым тромбозом или эмболией атеросклеротической бляшкой. С внедрением новых классов анти тромботических препаратов — антагонистов аденозиновых рецепторов, блокаторов гликопротеина IIb—IIIa и фосфодиэстеразы III появилась надежда, что вероятность тромбообразования после ЧКВ будет минимизирована как в ближайший, так и в отдаленный период.

В совместных Рекомендациях Американского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца и Общества по сердечно-сосудистым вмешательствам и ангиографии [6, 24] по проведению анти тромботической терапии при ОКС и плановых ЧКВ подчеркнуты важность и приверженность как врача, так и пациента к правильному приему клопидогрела после ЧКВ:

- до или во время проведения ЧКВ следует применять клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг;
- все больные после ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием должны принимать клопидогрел в дозе 75 мг не менее 12 мес, если нет высокого риска кровотечения;
- больным с имплантированным стентом с лекарственным покрытием, возможно, полезно продолжение приема клопидогрела более 1 года;
- перед имплантацией стента кардиолог должен объяснить пациенту необходимость длительной двойной анти тромботической терапии и убедиться в приверженности пациента к лечению;
- у больных, которым планируется проведение ЧКВ, но в силу каких-либо причин прием двойной анти тромботической терапии может быть прерван в течение последующих 12 мес после вмешательства, необходимо рассмотреть другие варианты лечения: имплантация металлического стента или проведение АКШ.

В Рекомендациях по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов с привлечением Европейской ассоциации по чрескожным коронарным вмешательствам (EACTS) [6], опубликованных в 2010 г., также подчеркивается, что назначение анти тромботической терапии пациентам с СД, нуждающимся в проведении ЧКВ, должно осуществляться в тех же объемах, что и у пациентов без этого заболевания. В специальном разделе Рекомендаций, посвященном больным СД, предложено:

- использовать стенты с лекарственным покрытием с целью снижения вероятности развития повторного стеноза и необходимости в реваскуляризации целевого стеноза (1А);
- после проведения ЧКВ у пациентов, принимающих метформин, следует тщательно исследовать функцию почек (1С);
- у пациентов с почечной недостаточностью метформин следует отменить за 48 ч до эндоваскулярного вмешательства (1С). В отделении интервенционной кардиологии ФГУ «Эндокринологический научный центр» начаты исследования, которые позволят построить стратегию фармакологической оптимизации эндоваскулярного лечения у пациентов с СД. Получены первые результаты, свидетельствующие о том, что вероятность развития рестеноза зависит от уровня адипонектина как у пациентов с СД, так и без этого заболевания (рис. 2).

Проводится изучение вклада формирования неоинтимальной интимы вследствие активизации тромбоцитарного фактора роста фибробластов,

Развитие рестеноза (%)

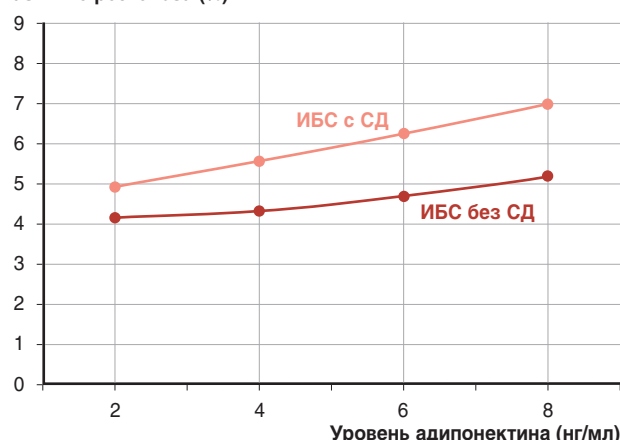


Рис. 2. Развитие рестеноза стенокардии у больных, перенесших интервенционное лечение ИБС, имеющих и не имеющих СД, в зависимости от уровня адипонектина

инсулиноподобного фактора роста, медиаторов воспаления (фактор некроза опухолей, интерлейкин-6 и -10, трансформирующий фактор роста Р (ТФР-Р)) растворимых сосудисто-клеточных молекул адгезии, а также индивидуальной резистентности к клопидогрелу и особенностей сахароснижающей терапии на результативность интервенционного вмешательства.

Заключение

Очевидно, что эндоваскулярные методы диагностики и лечения ИБС, показывающие блестящие результаты, продолжают развиваться. Уже сегодня невозможно представить лечение больных СД без использования инновационных технологий и применения ЧКВ на коронарных артериях, позволяющих малоинвазивным способом обеспечить реваскуляризацию миокарда. Коронарная ангиопластика представляется особенно эффективной в сочетании с современными возможностями оптимальной медикаментозной терапии.

Литература

1. Cook S., Windecker S. Revascularisation of coronary disease in patients with diabetes mellitus // Swiss Med WKLY. — 2009; 139 (45–46): 654–664. www.smw.ch.
2. Henderson R.A., Pocock S.J., Sharp S.J. Long term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting. Randomized intervention treatment of angina // Lancet. — 1998; 352: 1419–1425.
3. Kurbaan A.S., Bowker T.I., Ilsley C.D. Differens in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode // Am. J. Cardiol. — 2001; 81: 947–950.
4. Zhao H.Q., Brown B.G., Stewart D.K. Effectiveness of revascularization in the Emory Angioplasty versus surgery trial. A randomized comparison of coronary angioplasty with bypass surgery // Circulation. — 1996; 93: 1954–19620.
5. Niles N.V., McGrath P.D., Malenka D. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous revascularization: results of a large regional prospective study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001; 37: 1008–1015.
6. Wijns W., Kolh Ph., Danchin N. et al. P. EACTS Clinical Guidelines Committee: Kolh Ph., Alfieri O., Dunning J., Elia S., Kappetein P., Lockowandt U., Sarris G., Vouhe P.

Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. — 2010; 31 (20): 2501–2555.

7. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. — 2009; 360: 2503–2515.

8. Patti G., Nusca A., Di Sciascio G. Meta-analysis comparison (nine trials) of outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus // Am. J. Cardiol. — 2008; 102 (10): 1328–1334.

9. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 // Eur. Heart J. — 2006; 27: 2285–2293.

10. Damman P., Hirsch A., Windhausen F. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial: a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010; 55: 858–864.

11. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators // Lancet. — 1999; 354: 708–715.

12. Bhatt D.L., Roe M.T., Peterson E.D. Utilization of Early Invasive Management Strategies or High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Results From the CRUSADE Quality Improvement Initiative // JAMA. — 2004; 292: 2096–2104.

13. Silber S., Albertsson P., Avilers F.F. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Priori S.G., Garcia M.A.A., Blanc J.-J., Budaj A., Cowie M., Dean V., Deckers J., Burgos E.F., Lekakis J., Lindahl B., Mazzotta G., McGregor K., Morais J., Oto A., Smiseth O. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2005; 26: 804–847.

14. Norhammar A., Malmberg K., Diderholm E. Diabetes Mellitus: The Major Risk Factor in Unstable Coronary Artery Disease Even After Consideration of the Extent of Coronary Artery Disease and Benefits of Revascularization // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004; 43: 585–591.

15. Norhammar A., Lagerqvist B., Saleh N. Long-term mortality after PCI in patients with diabetes mellitus: results from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry // EuroIntervention. — 2010; 5 (8): 891–897.

16. Yan R.T., Yan A.T., Tan M. Canadian Acute Coronary Syndrome Registry Investigators. Underuse of evidence-based treatment partly explains the worse clinical outcome in diabetic patients with acute coronary syndromes // Am. Heart J. — 2006; 152 (4): 676–683.

17. Brogan G.X., Peterson E.D., Mulgund et al. Treatment Disparities in the Care of Patients With and Without Diabetes Presenting With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes // Diabetes Care. — 2006; 29: 9–14.

18. Bauer A., Malik M., Schmidt G. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Journal of the American College of Cardiology. — 2008; 52 (17): 1353–1365.

19. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart J. — 2007; 28: 1598–1660.

Полный список литературы, включающий 25 пунктов, находится в редакции.

Роль глюкозотолерантного теста и определения гликозилированного гемоглобина в ранней диагностике сахарного диабета у пациентов с ишемической болезнью сердца

Немецкие ученые недавно завершили клиническое исследование, в ходе которого сравнивалась информативность результатов определения гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и данных орального глюкозотолерантного теста (ГТТ) в ранней диагностике «немного диабета» у не имеющих данного диагноза пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым проводится коронарография ($n = 1015$). На основании полученных данных ГТТ пациенты были разделены на группы с нормальной толерантностью к глюкозе (513 пациентов — 51%), повышенным уровнем глюкозы крови натощак (10 пациентов — 1%), нарушением толерантности к глюкозе (349 пациентов — 34%) и впервые выявленным сахарным диабетом (СД) (149 пациентов — 14%). На основании результатов определения HbA_{1c} было выделено 3 группы пациентов: с нормальными значениями ($HbA_{1c} < 5,7\%$), пограничными значениями ($HbA_{1c} 5,7-6,4\%$) и СД ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$). Согласно

данным определения HbA_{1c} , нормальные показатели были выявлены у 588 пациентов (58%), пограничные — у 385 (38%), наличие СД — у 42 больных (4%). Количество пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и наличием СД достоверно увеличивалось параллельно с повышением степени поражения коронарных артерий атеросклеротическим процессом. Каких-либо различий в уровне HbA_{1c} в группах пациентов с различной выраженностью коронарного атеросклероза не отмечалось. На основании полученных результатов авторы исследования делают вывод о необходимости рутинного выполнения ГТТ всем пациентам с ИБС, которым проводится коронарография, с целью ранней диагностики СД, поскольку при определении только уровня HbA_{1c} из поля зрения врачей может выпадать существенная доля лиц с «немой» диабетом.

Doerr R. et al., Diabetologia, vol. 54 (11): 2923–2930.

Наличие инсулинорезистентности снижает эффективность тромболизиса у пациентов с острым ишемическим инсультом

Инсулинорезистентность (ИР) не только повышает риск инсульта, но и может вносить свой вклад в ухудшение прогноза у пациентов с этим цереброваскулярным заболеванием. ИР, преимущественно за счет нарушения эндогенного фибринолиза, может оказывать отрицательное влияние на ответ на проведение внутривенного тромболизиса, являющегося в настоящее время единственной доказанно эффективной терапией при остром ишемическом инсульте. Для того чтобы подтвердить гипотезу о более стойкой артериальной окклюзии и худших исходах тромболизиса при наличии ИР, испанские ученые выполнили проспективное обсервационное лонгитудинальное исследование с участием 109 пациентов (43,1% — женщины, средний возраст — 71 год) с острым ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии (СМА), которым проводился внутривенный тромболизис. Из исследования были исключены пациенты с острой гипергликемией (≥ 155 мг/дл), получающие инсулин. Наличие ИР определяли при госпитализации в стационар по индексу HOMA. В качестве первичной конечной точки в данном исследовании рассматривали неблагоприятный долгосрочный исход с оценкой по шкале Рэнкина ≥ 3 баллов через 90 дней с момента инсульта. Вторичными конечны-

ми точками являлись данные о реканализации СМА и наличии симптоматической геморрагической трансформации, полученные при транскраниальном дуплексном сканировании. Как показал анализ полученных результатов, индекс НОМА был достоверно более высоким в группе пациентов с неблагоприятным исходом ($p = 0,02$). Вероятность благоприятного исхода последовательно снижалась по мере увеличения значения индекса НОМА (80,6%, 1-й тертиль; 71,4%, 2-й тертиль; 55,3%, верхний тертиль). Индекс НОМА в верхнем тертиле был независимо ассоциирован с неблагоприятным исходом по сравнению с самым низким тертилем (соотношение шансов (СШ) 8,54 (95% ДИ 1,67–43,55); $p = 0,01$) и более стойкой окклюзией СМА (СШ 8,2 (1,23–54,44); $p = 0,029$). Таким образом, у пациентов с острым ишемическим инсультом выраженная ИР может быть ассоциирована с более стойкими артериальными окклюзиями и худшим долгосрочным прогнозом после проведения тромболизиса.

Calleja A.I. et al., Diabetes Care, 2011, vol. 34: 2413–2417.

Перевод подготовила Елена Терещенко

Анкета читателя*

Мы ждем ваших отзывов! Заполните, пожалуйста, анкету и отправьте ее в редакцию по адресу:

ООО «ОИРА «Здоровье Украины»,
ул. Светлицкого, 35А, г. Киев, 04123

ФИО _____

Специальность и место работы _____

Индекс _____

Город/село _____

Район _____ Область _____

Улица _____ Дом _____ Корпус _____ Квартира _____

Ваш телефон (дом., раб., моб.) _____

Ваш e-mail _____

1. Понравился ли Вам этот номер журнала «Практическая ангиология»? _____

2. Назовите лучшие, по Вашему мнению, материалы этого номера: _____

3. Публикации каких авторов Вы хотели бы видеть на страницах журнала «Практическая ангиология»? _____

4. Статьи на какие темы Вы бы хотели прочесть в следующих номерах? _____

5. Какие профессиональные издания Вы читаете (украинские и зарубежные)? Почему они Вам интересны? _____

6. Что, на Ваш взгляд, отличает «Практическую ангиологию» от других журналов? _____

7. Какой формат подачи материалов для Вас наиболее интересен:

☐ Стандарты и рекомендации ведущих научных обществ

☐ Результаты новейших клинических исследований

☐ Статьи отечественных специалистов

☐ Клинические случаи

☐ Обзоры

Другое (укажите) _____

8. Является ли наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? _____

9. Хотите ли Вы стать автором публикаций в нашем журнале? На какую тему? _____

*Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени их хранение.

Подпись _____